

Interações medicamentosas potenciais em prescrições, contendo antimicrobianos de uso restrito, de pacientes internados em um hospital no interior da Bahia

Potential drug interactions in medical prescriptions containing restricted use antimicrobial, for patients in a hospital within the Bahia

Danilo V. Piedade¹, Luciana A. F. Silva², Gisele S. Lemos², Gildomar L. Valasques Júnior², Lucas B. Lemos³

RESUMO

Modelo do estudo: Estudo quantitativo, de natureza descritiva, com delineamento transversal, realizado no ano de 2013. **Objetivo:** Realizar uma avaliação das interações medicamentosas potenciais (IMP), em prescrições médicas contendo antimicrobianos de uso restrito, de pacientes internados em um hospital no interior do estado da Bahia. **Metodologia:** A coleta de dados foi realizada no período de janeiro a maio, empregando a análise documental, com acompanhamento prospectivo de prescrições contidas nos prontuários, para possibilitar a detecção das IMP. A ocorrência e a classificação das IMP foram verificadas através da base de dados MICROMEDEX® DrugReax System. **Resultados:** 50 pacientes participaram do estudo, sendo analisadas 797 prescrições médicas. Dentre o grupo dos antimicrobianos de uso restrito, a associação piperacilina + tazobactam foi a mais prescrita, estando presente em 33,0% das prescrições. Das prescrições utilizadas para análise das IMP, 357 (46,5%) apresentaram pelo menos uma IMP, sendo que destas, 7 (5,8%) envolviam antimicrobianos de uso restrito. Foram encontrados como fármacos envolvidos nas IMP: amitriptilina + linezolida (46,0%), piperacilina + warfarina (26,0%), entre outros. Do total de interações encontradas, 467 (31,9%) foram classificadas como sendo de gravidade moderada e documentação boa, 808 (53,5%) como interações de mecanismo de ação farmacocinético e 743 (50,8%) como interações de início de reação demorado. **Conclusão:** Foi realizada uma avaliação das IMP, em prescrições médicas contendo antimicrobianos de uso restrito, e a partir delas uma tabela de auxílio foi construída, criando subsídio para o uso racional de alguns antimicrobianos potencialmente envolvidos em interações medicamentosas.

Palavras-chave: Interações de Medicamentos. Antimicrobianos. Prescrições Medicamentosas.

1. Farmacêutico - Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Campus Jequié
2. Professor do Curso de Farmácia – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – Campus Jequié
3. Professor do Curso de Medicina - Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – Campus Jequié

Correspondência:
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB)
Avenida José Moreira Sobrinho, S/N – Jequiezinho
CEP: 45200-000 - - Jequié/BA

Artigo recebido em 22/10/2013
Aprovado para publicação em 10/10/2014

ABSTRACT

Study model: Quantitative, descriptive study, with a cross-sectional design, conducted in 2013. **Objective:** Conduct an assessment of potential drug interactions (PDI) in medical prescriptions containing restricted use antimicrobial in patients in a hospital within the Bahia. **Methodology:** Data was collected from January to May through document analysis, with prospective monitoring of prescriptions contained in the medical records in order to enable the detection of PDI. The occurrence and classification of PDI were verified through the MICROMEDEX DrugReax® System database. **Results:** 50 patients participated in the study, which analyzed 797 medical prescriptions. Amongst the group of restricted use antimicrobials, the combination piperacillin + tazobactam was the most prescribed being present in 33.0% of prescriptions. From the prescriptions used for analysis of the PDI, 357 (46.5%) had at least one potential drug interactions, and of these, 7 (5.8%) involved the restricted use antimicrobials. The following drugs were found involved with PDI: amytriptiline + linezolid (46.0%), piperacillin + warfarin (26.0%), among others. Of the total interactions found, 467 (31.9%) were classified as mild and good documentation, 808 (53.5%) as interactions of pharmacokinetic mechanism of action and 743 (50.8%) as interactions of delayed reaction start. **Conclusion:** A review of the PDI was performed in containing antimicrobial prescriptions for restricted use, and from them a table of aid was organized with input for the rational use of some antimicrobials which are potentially involved in drug interactions.

Keywords: Drug Interactions. Anti-Infective Agents. Drug Prescriptions.

Introdução

A maioria dos medicamentos tem a capacidade de interagir entre si quando associados, com ou sem repercussão clínica de relevância, e esse aspecto deve ser levado em consideração no momento de prescrever um determinado medicamento. Por isso, sempre que possível, deve-se preconizar a monoterapia. Contudo, existem tratamentos que necessitam da associação de mais de um medicamento.^{1,2,3} Os principais objetivos da associação medicamentosa são os de potencializar os efeitos terapêuticos, diminuir efeitos colaterais, diminuir doses terapêuticas, prevenir resistência, obter ações múltiplas e amplas, e proporcionar maior comodidade para o paciente. Porém, a maioria das associações ocorre inadvertidamente, em situação de politerapia, sendo danosa ao organismo.^{4,5}

As interações medicamentosas são consideradas como um evento clínico detectável, mensurável, quantitativo ou qualitativo, em que há alteração dos efeitos de um fármaco, pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico do ambiente, sendo consideradas interações que ocorrem *in vivo*. Este fato se traduz modificando o rumo esperado da terapêutica.^{2,5,6} Ainda, interações que ocorrem antes da administração dos fármacos no organismo, quando se misturam dois ou mais destes numa mesma seringa, recipiente ou equipo, também são consideradas interações medicamentosas, conhecidas como interações farmacêuticas, ou incompatibilidades de medicamentos, ou interações *in vitro*.¹

Os eventos adversos são definidos como sendo, qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento⁷, e compreendem situações que podem ser evitadas ou não. Dentro desse contexto, as interações medicamentosas, quando causam dano, estão entre os eventos adversos evitáveis.^{8,9} A interação medicamentosa potencial (IMP) define a possibilidade de ocorrência da interação entre dois fármacos ou entre um fármaco e um nutriente. Quando a interação ocorre, esta passa a ser definida como interação medicamentosa real (IMR). As IMP são um grave problema de saúde pública, pois podem estar relacionadas com o aumento dos gastos médicos e do tempo de hospitalização.¹⁰ Estima-se que 68 a 70% das IMP identificadas demandam cuidados médicos, e aproximadamente 2% delas colocam em risco a vida do paciente.¹¹

Em pacientes hospitalizados, os riscos de interações aumentam com a politerapia.^{3,12} Em hospitais, os antimicrobianos estão entre os fármacos mais prescritos, sendo atribuídos a eles 20% a 50% dos gastos totais com medicamentos, além de serem considerados como um dos grupos medicamentosos que mais causam eventos adversos e de apresentarem uso inapropriado em cerca de 50% dos casos. As interações medicamentosas (IM) envolvendo antimicrobianos podem ter consequências tanto para os micro-organismos quanto para o hospedeiro, sendo o risco de toxicidade, a seleção de micro-organismos resistentes.

tes e o maior custo ao paciente, as mais óbvias.^{13,14} As reações adversas, resultantes da associação na terapia antimicrobiana, podem proceder de interações entre drogas que aumentam ou diminuem a eliminação, que alteram a ligação de proteínas ou que acentuam a toxicidade do fármaco.^{15,16}

Várias medidas têm sido propostas com a finalidade de diminuir o uso irracional de antimicrobianos, entre as quais as justificativas de prescrição de medicamentos considerados de reserva terapêutica ou de uso restrito. A justificativa por escrito para o uso de agentes antimicrobianos considerados de uso restrito, normalmente os mais novos, mais onerosos, e de maior espectro de ação e potencial de indução de resistência, é um método efetivo para melhorar o uso destas drogas. A requisição exige que o prescritor explique ou justifique racionalmente sua conduta.¹⁷

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo realizar uma avaliação das IMP, em prescrições médicas contendo antimicrobianos de uso restrito, de pacientes internados no Hospital Geral Prado Valadares (HGPV), localizado em um município da região sudoeste do estado da Bahia, a fim de elaborar instrumento que auxilie a identificar essas interações.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo quantitativo, de natureza descritiva e delineamento transversal, de análise de IMP em prescrições médicas, contendo antimicrobianos de uso restrito, de pacientes internados no Hospital Geral Prado Valadares (HGPV), localizado no município de Jequié que faz parte da região sudoeste do estado da Bahia. O HGPV é um hospital público, vinculado à Secretaria Estadual de Saúde, de abrangência regional, atendendo uma população de cerca de 500.000 habitantes e com capacidade de 216 leitos. A realização do trabalho foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, sob o parecer número 121.948.

Durante a realização desse estudo, para que o paciente recebesse um antimicrobiano de uso restrito prescrito pelo médico e que fosse auditado pela CCIH (Comissão para Controle de Infecções Hospitalares), era necessário o preenchimento de protocolo, ou seja, de uma justificativa por escrito, pelo próprio médico. Esse protocolo era, então, analisado e liberado pela CCIH. Dentre os antimicrobianos de uso restrito estavam a anidulafungina, aztreonam, cefepime,

daptomicina, imipenem + cilastatina, linezolida, meropenem, piperacilina + tazobactam, polimixina B, tigeciclina e vancomicina.

A coleta dos dados foi realizada entre os meses de janeiro e maio de 2013 e a técnica empregada foi a análise documental, com acompanhamento prospectivo das prescrições contidas nos prontuários que estavam disponíveis nas respectivas enfermarias, durante todo o período de internação, para possibilitar a detecção das IMP. Deve-se ressaltar que não foram realizadas intervenções em relação às IMP. Participou da pesquisa, um total de 50 pacientes que se encontravam internados nas enfermarias da Clínica Cirúrgica, Clínica Médica, Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e Neurologia. Ressalta-se que os pacientes incluídos na pesquisa eram todos maiores de 18 anos e concordaram em preencher o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Esse preenchimento era requerido ao responsável, quando o paciente encontrava-se impossibilitado de realizar tal procedimento. Os participantes, internados nas respectivas enfermarias, foram incluídos na pesquisa a partir do momento em que os protocolos ou as justificativas por escrito, referentes aos antimicrobianos de uso restrito, chegavam à farmácia.

Um formulário semiestruturado foi empregado para auxiliar na coleta e tabulação dos dados⁸. Foi realizada a coleta de dados, a partir do prontuário médico, a respeito das características biodemográficas (idade e gênero) e clínicas (data da internação, diagnóstico principal e tempo de tratamento com o antimicrobiano). O diagnóstico foi classificado, posteriormente, segundo o Código Internacional de Doenças da décima edição (CID-10), traduzido pelo Centro Colaborador da OMS.¹⁸ A partir dos prontuários, também foram coletadas informações sobre os antimicrobianos de uso restrito, antimicrobianos sem uso restrito e outras classes de fármacos usados pelos pacientes. Ressalta-se que apenas os medicamentos administrados foram considerados na análise dos resultados, e incluídos independentemente da via e frequência de administração, e apresentação.

Apenas as prescrições médicas que continham antimicrobianos de uso restrito, associados entre si ou a antimicrobianos sem uso restrito e outras classes de fármacos, foram incluídas na análise das interações medicamentosas. Dessa forma, para a determinação das IM, excluíram-se da pesquisa as prescrições médicas que não continham os antimicrobianos de uso restrito, ou as prescrições contendo apenas um

deles usado de forma isolada (figura 1). Para a análise dos dados biodemográficos e clínicos e para a classificação da farmacoterapia, as prescrições contendo antimicrobianos de uso restrito, usados de forma isolada, também foram incluídas para determinação desses dados (figura 1). O termo interação medicamentosa potencial foi utilizado para definir a possibilidade de um fármaco alterar a intensidade dos efeitos farmacológicos de outro, quando administrados simultaneamente. O programa EXCEL® versão 2010¹⁹ foi utilizado como banco de dados para transcrever as informações extraídas dos prontuários e das prescrições médicas durante o período de internação.

Para a classificação dos fármacos analisados, foi adotada a Classificação Terapêutica Anatômica Química (ATC) da Organização Mundial de Saúde²⁰, primeiro nível. Os fármacos também foram classificados, em relação às suas características farmacológicas descritas em literatura relacionadas à ocorrência de interações medicamentosas e eventos adversos a medicamentos, em: substratos do citocromo P450; indutores ou inibidores do citocromo P450; índice terapêutico estreito; ação sobre a glicoproteína P; indução do prolongamento QT do eletrocardiograma e alta afinidade por proteínas plasmáticas.^{21,22}

As determinações das IM foram realizadas através da base de dados MICROMEDEX® DrugReax System²³, acessível no Portal da Coordenação de Aper-

feiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES. Apesar de existirem relatos em estudos sobre a ausência de concordância entre os programas informatizados e compêndios utilizados na detecção de IM, estudos comparativos demonstram que essa é uma das bases de dados mais completa.⁸ As manifestações clínicas das IM não foram avaliadas no presente estudo e, portanto, a expressão IM potencial foi empregada (IMP). Uma lista, contendo as IMP que poderiam ter ocorrido durante a internação do paciente, foi elaborada. Tendo em mãos essa lista e a planilha contendo informações sobre período de internação, foram examinadas as datas da administração dos fármacos incluídos na IM possível de ter ocorrido, obtendo-se uma lista de IMP em cada prescrição médica. Todas as IMP listadas foram consultadas individualmente nas monografias do MICROMEDEX® DrugReax System²³, sendo classificadas em relação a: gravidade, documentação, início da reação, monitoramento, manejo, mecanismo provável e risco. Quanto à gravidade, as IMP foram classificadas em: contraindicada, grave, moderada, menor e desconhecida. Quanto à documentação, as IMP foram classificadas em excelente, boa, razoável, pobre, improvável e desconhecida. Em relação ao tempo de início, as IMP foram classificadas em rápido e demorado.

Quanto ao mecanismo provável das potenciais interações, seguiu-se a seguinte classificação: farma-

Prescrições médicas contendo:

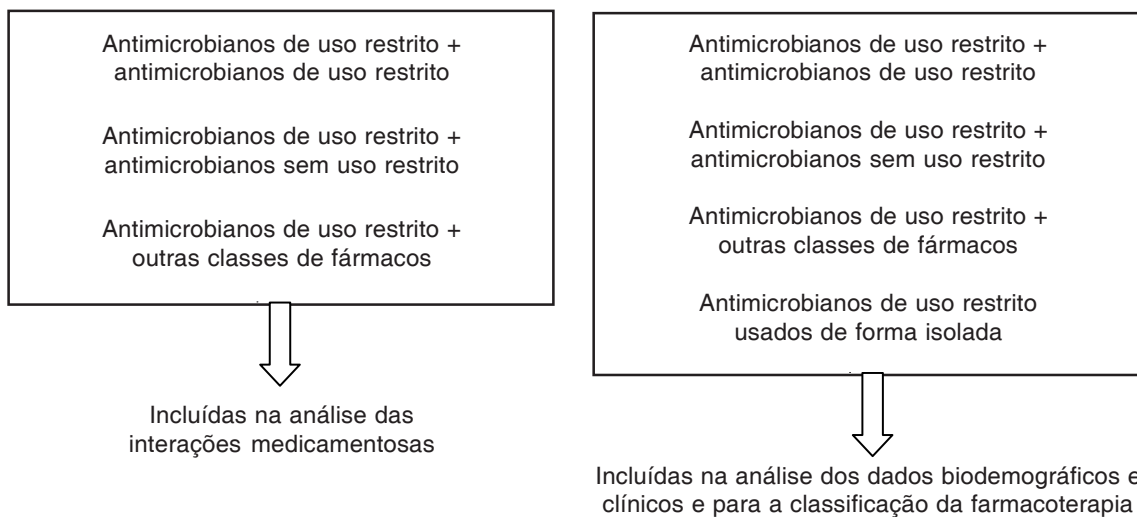


Figura 1. Prescrições médica usadas na análise das interações medicamentosas, dos dados biodemográficos e clínicos e para classificação da farmacoterapia.

Fonte: Pesquisa direta

cocinético, farmacodinâmico, farmacêutico, ou seja, incompatibilidade, e desconhecido. As potenciais interações de mecanismo farmacocinético foram classificadas considerando os processos envolvidos: absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Deve-se destacar que, apenas foram identificadas interações potenciais para os fármacos incluídos do MICROMEDEX® DrugReax System²³ e não se consultou nenhuma publicação impressa ou base de dados complementares.

Foi elaborado um documento, em forma de tabela, que possibilitasse uma consulta rápida e de fácil acesso, a partir das IMP identificadas, envolvendo os antimicrobianos de uso restrito e, também, envolvendo outros antimicrobianos sem uso restrito utilizados no HGPV. A tabela foi construída colocando o par de fármacos que interagem entre si, ressaltando a gravidade, a documentação, os riscos e orientações quanto ao manejo e monitoramento da interação.

A análise descritiva foi realizada utilizando distribuição de frequência para as variáveis categóricas, e medidas de tendência central (média) e de dispersão (desvio-padrão), para as variáveis quantitativas. Para tanto, utilizou-se o programa EXCEL® versão 2010.¹⁹

Resultados

O acompanhamento dos prontuários de 50 pacientes gerou um total de 797 prescrições. Ao todo, 14 pacientes encontravam-se internados na unidade da Clínica Médica (28,0%), 11 na Neurologia (22,0%), 4 na Clínica Cirúrgica (8,0%) e 21 na Unidade de Terapia Intensiva (42,0%), do HGPV. Dentre os pacientes estudados, foi observado um predomínio do gênero masculino em relação ao feminino: 32 (64,0%) e 18 (36,0%), respectivamente. A média de idade dos pacientes analisados foi de $47,4 \pm 20$ anos (variando de 18 a 86 anos). Os pacientes idosos, com 60 anos ou mais, constituíram 34,0% dos pacientes que utilizaram antimicrobianos de uso restrito, com uma idade média de $70,8 \pm 8,3$ anos. Consequentemente, 66,0% dos pacientes incluídos no estudo eram adultos e possuíam uma média de idade de $35,4 \pm 13,1$ anos. O tempo de tratamento médio com os antimicrobianos de uso restrito foi de $29,4 \pm 9,4$ dias (mínimo de 2 e máximo de 51 dias). A tabela 1 apresenta a frequência dos diagnósticos principais dos pacientes analisados, em que a média de diagnóstico por paciente verificada foi de 2,8 (variando de 1 a 7).

Tabela 1. Diagnóstico principal dos pacientes internados no HGPV, que fizeram uso de antimicrobianos de uso restrito, 2013 (CID-10)¹³

<i>Diagnósticos principais*</i>	<i>Frequência</i>	
	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Doenças do aparelho circulatório	37	28,7
Doenças do aparelho respiratório	16	12,4
Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas	15	11,6
Doenças do aparelho genit urinário	10	7,8
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	12	9,3
Doenças do sistema nervoso	9	7,0
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	8	6,2
Doenças do aparelho digestivo	8	6,2
Neoplasias	6	4,6
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários	3	2,3
Causas externas de morbidade e de mortalidade	3	2,3
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	1	0,8
Transtornos mentais e comportamentais	1	0,8

*(CID 10)¹³

Um total de 4.978 fármacos foi prescrito, a partir da análise das 797 prescrições. Dessa forma, os pacientes acompanhados continham uma média de $6,8 \pm 3,4$ fármacos por prescrição médica (variando de 1 a 17 fármacos). Ao todo, 114 fármacos diferentes foram prescritos e agrupados em 13 grupos anatômicos de acordo com o primeiro nível da classificação ATC: 984 (19,7%) anti-infecciosos de uso sistêmico (J), 944 (19%) medicamentos para o sistema nervoso (N), 918 (18,4%) de agentes do trato alimentar e metabolismo (A), 702 (14,1%) medicamentos para o aparelho cardiovascular (C), 648 (13,0%) medicamentos para o aparelho respiratório (R), 617 (12,4%) medicamentos para o sangue e sistema hematológico (B). Os grupos restantes corresponderam a 3,4%, incluindo medicamentos para o aparelho geniturinário (G),

preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulina (H), medicamentos que atuam no sistema músculo esquelético (M), produtos antiparasitários, (P) e medicamentos que atuam sobre órgãos sensoriais (S).

A figura 2 apresenta a frequência de prescrição dos fármacos que possuem características farmacológicas de interesse nos estudos sobre a segurança no uso de medicamentos e interações medicamentosas, como substrato do citocromo P450 (1937; 38,8%).

De acordo com a figura 3, dentre o grupo dos antimicrobianos de uso restrito, a associação piperacilina + tazobactam foi a mais prescrita (33,0%). Enquanto que o metronidazol foi o mais frequente (26,0%) entre os antimicrobianos sem uso restrito.

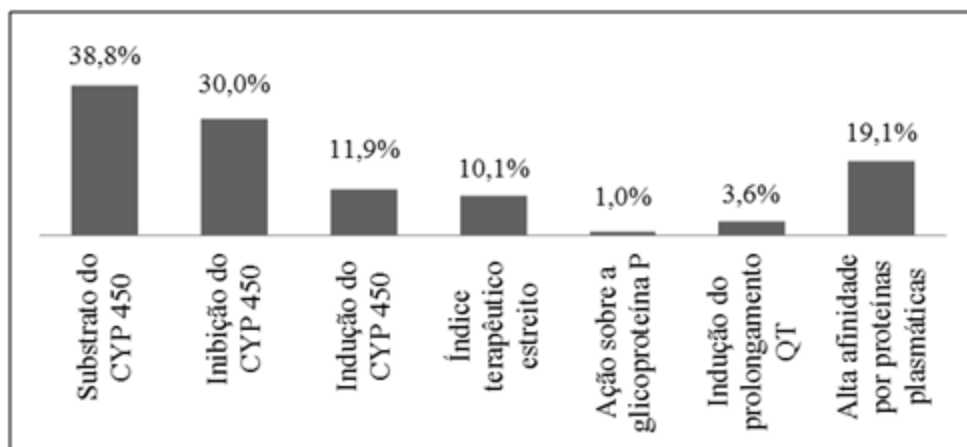


Figura 2. Classificação dos fármacos em relação às suas características farmacológicas que podem favorecer a ocorrência de interações medicamentosas e eventos adversos a medicamentos

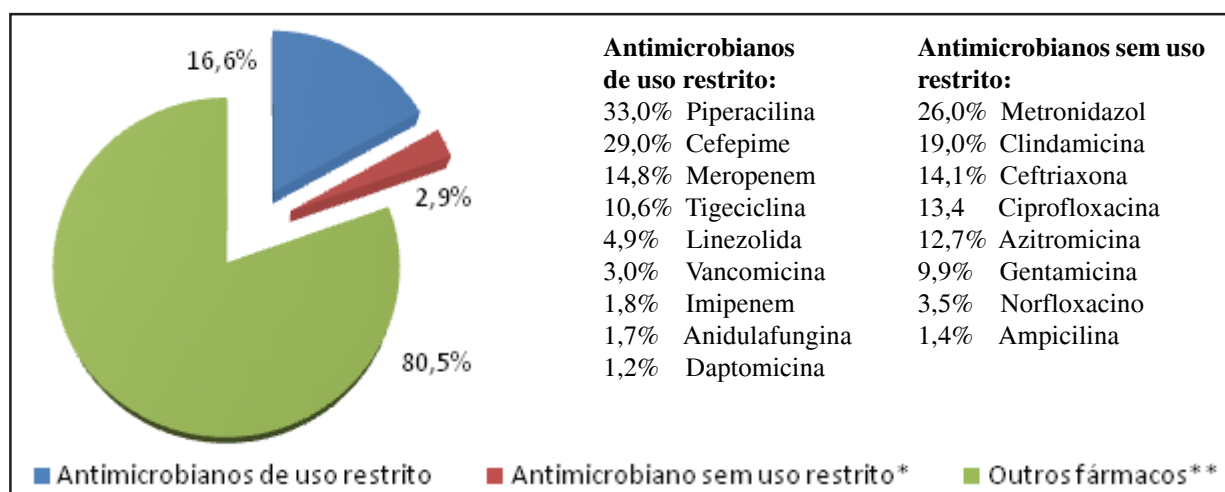


Figura 3. Frequência da prescrição de antimicrobianos de uso restrito, antimicrobianos sem uso restrito e outros fármacos aos pacientes internados no HGPV, 2013.

* Que não estão entre os antimicrobianos de uso restrito no HGPV, mas encontram-se listados no anexo I da RDC 20 de 2011¹⁷

** Que não são antimicrobianos

Foi detectada uma média de $7,0 \pm 3,3$ fármacos, nas prescrições médicas utilizadas na análise das IMP (variando de 2 até 17 fármacos). A análise das associações medicamentosas em cada prescrição, através da base de dados MICROMEDEX® DrugReax System²³, revelou 120 IMP diferentes, sendo que destas, apenas 7 (5,8%) envolviam antimicrobianos de uso restrito; 5 (4,2%) interações envolviam outros antimicrobianos e a grande maioria, 108 (78,4%) interações envolviam outras classes de fármacos. Dos 50 pacientes estudados, 70,0% deles apresentaram pelo menos uma interação medicamentosa potencial. Foi observado, em 357 (46,5%) prescrições, das 767 utilizadas nas análises de IMP, um total de 1.463 IMP. A média de IMP em cada prescrição foi de 1,9 (variando de 1 a 18 por prescrição). Os antimicrobianos de uso restrito estavam envolvidos em 50 (3,4%) do total das IMP encontradas, enquanto 34 (2,3%) representaram o envolvimento de outros antimicrobianos. As IMP envolvendo antimicrobianos de uso restrito estavam distribuídas na seguinte frequência: amitriptilina + linezolida (46,0%), piperacilina + warfarina (26,0%), meropenem + ácido valpróico (12,0%), metformina + vancomicina (8,0%), vancomicina + warfarina (4,0%), linezolida + norepinefrina (1,0%) e linezolida + fentanila (1,0%). Os antimicrobianos polimixina B e aztreonam, não foram prescritos aos pacientes do HGPV, durante o período de estudo, e o cefepime, apesar de ter sido prescrito, não esteve envolvido em nenhuma IMP. Dos 114 diferentes fármacos prescritos, apenas 2 (1,7%) não puderam ser analisados pelo fato de não estarem presentes na base de dados MICROMEDEX® DrugReax System²³: são eles, a dipirona e fenoterol.

A frequência das IMP segundo a gravidade, documentação (grau de evidência), mecanismo provável e início da reação, está representada na tabela 2. Algumas IMP encontradas foram descritas como tendo mais de um mecanismo provável, fato esse que justifica o total encontrado descrito na tabela 2, de 1.511, como sendo maior que o total de IMP (1.463).

Foram encontradas 28,5% de interações consideradas como graves. Destas, 13,1% envolviam antimicrobianos de uso restrito. A severidade (gravidade) é o que alerta o profissional de saúde sobre a necessidade ou não de sua intervenção em cada caso. O mecanismo provável do tipo farmacêutico (incompatibilidade farmacêutica) foi encontrado em apenas 0,2% das IMP. A tabela 3 foi construída a partir das

IMP encontradas no estudo, mais especificamente, aquelas envolvendo os antimicrobianos de uso restrito ou os antimicrobianos sem uso restrito pela CCIH do HGPV. Essa tabela possibilita uma consulta rápida dos fármacos envolvidos nas interações, relacionando-as à gravidade, à documentação, aos riscos e às orientações quanto ao manejo e monitoramento.

Discussão

Os resultados encontrados relacionados à proporção de idosos e ao tempo de tratamento com antimicrobianos de uso restrito não foram semelhantes aos descritos em estudo realizado em um Hospital Universitário em Maringá, com características similares ao HGPV, onde foi encontrada uma proporção de 58,6% de pacientes com idade maior que 60 anos e um tempo de tratamento variando de 2 a 37 dias. Porém, os autores desse mesmo estudo apenas avaliaram pacientes internados na enfermaria de clínica médica.¹³ As diferenças na média de idade e na duração da terapia antimicrobiana podem ser explicadas, pela natureza das enfermarias incluídas no presente estudo, uma vez que elas podem influenciar nas características dos pacientes selecionados.^{10,25}

De acordo com alguns autores, as mulheres apresentam maior frequência de internação hospitalar do que o sexo masculino, fato esse que pode ser explicado devido às questões culturais em que as mulheres cuidam melhor de si e, por isso, utilizam mais os serviços de saúde.^{10,26} Entretanto a proporção encontrada de homens foi maior que a de mulheres internadas no HGPV, durante o período da pesquisa. Resultado semelhante foi obtido em um hospital do município de Maringá/PR, onde a proporção de homens internados alcançou o valor de 62%.¹³

Os diagnósticos principais de cada paciente, que foram classificados segundo o código internacional de doença, não estão relacionados diretamente com o diagnóstico que justificou a utilização dos antimicrobianos incluídos na pesquisa. Segundo o diagnóstico principal, as doenças do sistema circulatório foram as mais frequentes. Em um trabalho que empregou o escore de Framingham, foi possível estimar que quase metade da população entre 60 e 75 anos terá 20% de chance de desenvolver doença coronariana nos próximos dez anos.²⁷ A média de diagnóstico por paciente foi inferior ao resultado de 3,5, encontrado por em um hospital no município de Maringá/PR.¹³

Tabela 2. Distribuição das IMP, classificadas de acordo com a gravidade, documentação, mecanismo provável e início, observadas nas prescrições, contendo antimicrobianos de uso restrito, de pacientes internados no HGPV, 2013, segundo MICROMEDEX® DrugReax System²³

<i>Classificação</i>	<i>Interações medicamentosas potenciais (%)</i>		<i>Frequências dos fármacos (%)*</i>		
	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>IAR</i>	<i>IOA</i>	<i>IO</i>
Gravidade / Documentação					
Contraindicada / Boa	26	1,8	7,7	88,5	3,8
Contraindicada / Razoável	5	0,3	20,0	-	80,0
Grave / Excelente	98	6,7	6,1	-	93,9
Grave / Boa	217	15,0	6,0	0,4	93,6
Grave / Razoável	98	6,8	1,0	1,0	98,0
Moderada / Excelente	33	2,2	-	-	100,0
Moderada/ Boa	467	31,9	0,4	1,7	97,9
Moderada / Razoável	230	15,7	1,7	9,6	88,7
Menor / Excelente	21	1,4	-	-	100,0
Menor/ Boa	244	16,7	-	-	100,0
Menor / Razoável	22	1,5	-	-	100,0
Total	1.463	100,0			
Mecanismo provável					
Farmacêutico	3	0,2	-	100,0	-
Farmacocinético	808	53,5	1,4	1,6	97,0
Farmacodinâmico	513	34,0	7,0	-	93,0
Desconhecido	187	12,4	1,6	9,6	88,8
Total	1.511	100,0			
Início					
Não especificado	490	33,5	5,1	2,8	92,1
Demorado	743	50,8	2,8	2,4	94,8
Rápido	230	15,7	1,7	-	98,3
Total	1.463	100,0			

* IAR (Interações medicamentosas envolvendo antimicrobianos de uso restrito); IAN (Interações medicamentosas envolvendo antimicrobianos sem uso restrito); IO (Interações medicamentosas envolvendo outros fármacos)

Tabela 3. IM envolvendo antimicrobianos de uso restrito ou antimicrobianos sem uso restrito, relacionadas à gravidade, documentação, riscos e às orientações quanto ao manejo e monitoramento, segundo MICROMEDEX® DrugReax System²³

<i>Fármaco 1 + Fármaco 2</i>	<i>Gravidade/Documentação</i>	<i>Risco</i>	<i>Manejo (1ª e 2ª opção)</i>	<i>Monitoramento</i>
IMP envolvendo antimicrobianos sem uso restrito				
Linezolida + Amitriptilina	Contraindicada/Boa	Síndrome da serotonina	Monitorar sinais e sintomas	Distúrbio cognitivo, hiperpirexia, hiper-reflexia e incoordenação
Linezolida + Norepinefrina	Contraindicado/Razoável	Hipertensão arterial	Ajuste de dose (Norepinefrina - reduzida, sendo titulada)	Pressão arterial
Linezolida + Fentanil	Grave/Razoável	Potencialização de efeitos analgésicos do fentanil	Evitar/ O fentanil não deve ser usado durante ou até 14 dias após o uso de linezolida, considerar substituição	—
Meropenem + Ácido valpróico	Grave/Excelente	Convulsões	Considerar substituição do antimicrobiano/ Ajuste de dose do ácido valpróico	Níveis plasmático de ácido valpróico
Piperacilina + Warfarina	Grave/Boa	Hemorragia	Considerar substituição do antimicrobiano/ Monitorar sinais e sintomas	Testes de coagulação (INR*)
Vancomicina + Warfarina	Moderada/Boa	Hemorragia	Monitorar sinais e sintomas/ Ajuste de dose da warfarina	Teste de coagulação (TP** ou INR)
Vancomicina + Metformina	Moderada/Razoável	Aumento dos níveis plasmáticos de metformina	Monitorização sinais e sintomas/Ajuste da dose de metformina e/ou vancomicina	Níveis plasmáticos de metformina
IMP envolvendo antimicrobianos de uso restrito				
Azitromicina + Fenitoína	Moderada/Razoável	Aumento dos níveis sérico de fenitoína	Monitorar sinais e sintomas	—
Ceftriaxona + Riger lactato	Contraindicada/Boa Grave/Boa	Reações fatais com precipitado	Evitar (recém-nascido: até 28 dias de nascido)/Em outras faixas etárias, administrar sequencialmente: linha de infusão lavada	—
Ciprofloxacino + Sinvastatina	Moderada/Boa	Miopatia ou rabdomiólise	Monitorar sinais e sintomas	Dor muscular, sensibilidade ou fraqueza/Níveis plasmático (Creatina Kinase)
Metronidazol + Carbamazepina	Moderada/Razoável	Potencial de toxicidade pela carbamazepina	Monitorar sinais e sintomas	Níveis plasmáticos de carbamazepina/Náuseas, tonturas, diplopia, efeitos sobre o SNC***
Metronidazol + Fenitoína		Toxicidade pela fenitoína/ Diminuição da eficiência do metronidazol	Monitorar sinais e sintomas	Nistagmo, ataxia e sonolência

*Razão Normalizada Internacional. **Tempo de protrombina. ***Sistema nervoso central

Foi detectada uma média de $7,0 \pm 3,3$ fármacos, nas prescrições médicas utilizadas na análise das IMP, existindo prescrições com 2 até 17 fármacos. Esse resultado está acima da média encontrada para pacientes internados na clínica médica de um Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP) ($6,2 \pm 2,3$), que também considerou como fármaco prescrito, apenas o administrado ao paciente, no entanto, incluiu em seu estudo apenas pacientes internado na clínica médica.⁸ O resultado também está acima da média de 6,8 fármacos encontrada em um estudo que incluiu pacientes internados em UTI²⁸, ao passo que, no presente trabalho, do total de pacientes acompanhados, 42,0% encontravam-se internados na UTI do HGPV. Por outro lado, o resultado encontra-se abaixo do verificado em estudo recente envolvendo pacientes hospitalizados no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (8,0), e que se encontravam na fase de condicionamento, no dia anterior ao transplante de células-tronco hematopoiéticas, ressaltando que o foco de investigação também era voltado aos antimicrobianos, e a análise das IM ocorreu apenas nesse mesmo dia.⁹

Entre as principais causas da ocorrência de IMP está o uso concomitante de vários medicamentos. Alguns autores observaram que o risco de ocorrência de IMP aumenta cinco vezes em pacientes polimedicados²⁵, outros observaram que a chance de ocorrência de IMP envolvendo antimicrobianos foi cerca de sete vezes maior quando o indivíduo hospitalizado usou quatro e mais medicamentos.⁹ E ainda em estudo realizado em UTI, apontou que houve associação positiva entre o número de medicamentos e potenciais interações no sexto dia de internação do paciente.²⁹ A prescrição de menor número possível de medicamentos, além de prevenir as IMP, evita o desenvolvimento de reações adversas a medicamentos (RAM), uma vez que também está relacionada à polimedicação.¹⁰

Os grupos anatômicos em que os fármacos prescritos foram classificados, com exceção do grupo (R), coincidem com os grupos anatômicos descritos como mais prescritos em outros estudos brasileiros, tanto em enfermarias clínicas⁸, como em UTI.³⁰ A maior proporção de fármacos pertencentes ao grupo de anti-infecciosos de uso sistêmico (grupo J) já era esperada, pelo fato de terem sido incluídas, no presente estudo, prescrições médicas que continham, necessariamente, antimicrobianos de uso restrito.

Deve-se salientar que existe a possibilidade de aumento da susceptibilidade às interações farmacocinéticas, a partir dos fármacos prescritos classificados como aqueles que possuam ação indutora ou inibitória sobre a glicoproteína P e sobre aqueles que agem sobre o metabolismo hepático dos fármacos, pela interferência com as isoenzimas do citocromo P450.⁵ Para essas interações, especial atenção deve ser dada aos fármacos que apresentam baixo índice terapêutico, uma vez que pequenos aumentos na sua concentração plasmática podem causar sérios prejuízos ao indivíduo.³¹ Em um estudo com pacientes hospitalizados, cujo foco de investigação também era voltado aos antimicrobianos, foi detectado que as IMP envolvendo esses medicamentos foram de natureza farmacocinética em 84,6% dos casos, sendo capazes de modificar o padrão de metabolismo, interferindo nos níveis séricos dos medicamentos objeto.⁹ Através da análise das prescrições do presente trabalho, ficou demonstrado que a frequência de prescrição de fármacos indutores do prolongamento do intervalo QT é semelhante à encontrada em UTI de hospital público de ensino em Minas Gerais (entre 2,1% a 3,2%).³² Esses fármacos podem promover interações medicamentosas, levando a efeitos aditivos sobre o prolongamento do intervalo QT, o que pode resultar em evento adverso grave, tal como a cardiotoxicidade, culminando com o desenvolvimento de Torsades de Pointes.³⁰

Uma maior frequência de prescrição da associação piperacilina + tazobactam também foi encontrada no trabalho realizado no Hospital da Aeronáutica de Recife (HARF), em que essa associação estava presente em 11,2% das prescrições de antimicrobianos e que a maior frequência de prescrição dessa associação pode ser justificada pela predominância das infecções respiratórias.³² De fato, segundo o diagnóstico principal, as doenças do sistema respiratório foram as mais frequentes.

Estima-se que no ambiente hospitalar, 25,3% a 72,5% dos pacientes sejam acometidos por IMP e que 62,5% deles recebam alta com pelo menos uma IM prescrita.^{10,25} Ao estudar a frequência de IMP entre os pacientes da clínica médica do HU-USP, foi observado que 58% das prescrições avaliadas apresentavam pelo menos uma interação medicamentosa, e a média de IMP por prescrição encontrada (1,9) correspondeu à do presente estudo. A média de IMP por prescrição está de acordo com a encontrada por outros autores.^{8,33}

Dentre os pacientes estudados, 70,0% apresentaram ao menos uma interação medicamentosa potencial, resultado que também está de acordo com o verificado em outros estudos recentes (71,4%), que acompanharam pacientes hospitalizados que se encontravam na fase de condicionamento, no dia anterior ao transplante de medula óssea (71,4%)⁹, e que avaliavam a prevalência de interações medicamentosas em UTI (70,6%).³ Os antimicrobianos, vancomicina e piperacilina + tazobactam também estavam envolvidos nas interações medicamentosas detectadas em pacientes internados em UTI. Entre as IMP altamente significativas detectadas, a classe farmacológica mais envolvida foi os antimicrobianos (23%), e o seu maior representante, foram os aminoglicosídeos.²⁸

No Brasil, a prevalência de IM graves em prescrições hospitalares tem variado de 21 a 49%³⁴ e a proporção de interações consideradas como graves detectada neste estudo encontra-se dentro dessa faixa. A severidade (gravidade) é o que alerta o profissional de saúde sobre a necessidade ou não de sua intervenção em cada caso. O diagnóstico precoce da IM grave, ou seja, no momento da análise farmacoterapêutica da prescrição pelo farmacêutico e antes que o paciente receba a combinação de medicamentos, é fundamental na prevenção de reações adversas.³⁴ Com isso, o presente estudo contribui com dados relevantes sobre a frequência de IMP consideradas graves, envolvendo antimicrobianos de uso restrito, abrindo discussões sobre possibilidades de alternativas terapêuticas para minimizar as IM e a necessidade de atuação de uma equipe multidisciplinar para evitar a exposição dos pacientes a tais interações.¹² O resultado obtido para a ocorrência de IM moderadas (49,8%) está abaixo do encontrado por outros autores, que acompanhavam a ocorrência de IMP envolvendo antimicrobianos (92,3%). Quanto ao tempo de início dos efeitos, os mesmos autores classificaram 61,5% deles como demorados, sendo esse valor, maior que o detectado no presente trabalho (50,8%)⁹. Por outro lado, os resultados obtidos para a ocorrência de IM graves e moderadas estão de acordo com os verificados em um estudo recente, que avaliou as interações medicamentosas em prescrições de pacientes sob cuidados intensivos. Nesse trabalho, foi verificado que as interações medicamentosas moderadas (50,1%) e graves (36,5%) foram mais prevalentes, nas primeiras 24 horas de internação.³ Em um outro trabalho, que também avaliou as interações medicamentosas em prescrições de pacientes sob cuidados intensivos,

foram encontradas 84 IMP que foram classificadas como contraindicadas (4,76%), graves (32,14%), moderadas (52,38%).³⁵ Quanto à documentação, os mesmos autores classificaram 9,52% das IMP encontradas, como excelente, 54,76% como boa e 35,71% como razoável³⁵. Percebe-se, portanto, que o resultado obtido para IMP com documentação excelente está de acordo com valor encontrado em outros estudos.

Resultado diferente de mecanismo provável das IMP foi encontrado a partir da análise de prescrições de pacientes internados no Hospital Escola de Porto Alegre/RS, em que, das 485 interações medicamentosas potenciais, a maioria delas tinha mecanismo farmacodinâmico (65,5%). Por outro lado, nesse mesmo estudo, em relação ao início, 61,3% das IMP apresentavam começo tardio.³⁶ O mecanismo provável do tipo farmacêutico (incompatibilidade farmacêutica) encontrado no presente estudo refere-se à interação entre ceftriaxona e ringer lactato, que leva à formação de precipitado, e apresentou um valor que está em desacordo com o encontrado por outros autores³³ que, analisando 3.170 pacientes e 11.181 prescrições, encontraram um total de 6.857 interações medicamentosas (1,9 interação/prescrição) e dentre elas, 2.411 (21,5%) foram classificadas como mecanismo provável do tipo farmacêutico, com destaque para a interação entre vancomicina e cefepime.

Apesar da prevalência das IMP oscilar entre diferentes estudos^{3,9,28,29,35,36}, a estimativa depende do local onde foi realizada a coleta de dados, dos métodos utilizados para a detecção das IM, bem como das características dos pacientes selecionados. Entretanto, a maior parte desses estudos indica a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes, pois isso favorece a prevenção de IMP.^{10,25} Cabe ainda ressaltar que o paciente está sujeito a ter seus dias de internação aumentados, elevando assim o custo gasto pelo hospital, devido a uma IM.¹²

Diante dos resultados apresentados, ou seja, das IMP encontradas, foi proposta a elaboração de um instrumento de auxílio na forma de tabela (Tabela 3) para fornecer subsídios para detecção rápida de IMP pelos profissionais do HGPV, envolvidos direta ou indiretamente na utilização de antimicrobianos pelos pacientes. Vale ressaltar que esse instrumento não esgota todas as possibilidades de IM envolvendo antimicrobianos, uma vez que foi construído apenas a partir das IMP encontradas. De toda forma, através dele torna-se possível favorecer o uso racional de antimicrobianos, tornando os tratamentos mais efeti-

vos e com o menor número possível de complicações causadas por interações medicamentosas. Cabe ainda ressaltar a importância da realização da farmacovigilância e do monitoramento das manifestações clínicas destas interações.¹²

Conclusões

A análise das associações medicamentosas em cada prescrição revelou 120 IMP diferentes e um total de 1.463 IMP, com uma média de 1,9, por prescrição. Dos pacientes estudados, 70% deles apresentaram pelo menos uma IMP. Os antimicrobianos de uso restrito estavam envolvidos em 3,4% do total das IMP encontradas, sendo a associação amitriptilina + linezolida (46%), a mais frequente. A partir da avaliação das IMP, uma tabela de auxílio foi construída, criando subsídio para o uso racional de alguns antimicrobianos potencialmente envolvidos em IM.

Referências

1. Hoefler R, Wannmacher L. Interações de medicamentos. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Uso racional de medicamento: temas selecionados. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p.31-40.
2. Moura CS, Ribeiro AQ, Magalhães SMS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). *Latin american journal of pharmacy* 2007; 26: 596-601.
3. Carvalho REFL, Reis AMM, Faria LMP, Zago KSA, Cassiani SHB. Prevalência de interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva no Brasil. *Acta Paul Enferm.* 2013; 26:150-7.
4. Oga S, Basile AC, Carvalho MA. Guia Zanini-Oga de Interações Medicamentosas. 1ª ed. São Paulo: Atheneu Editora; 2002.
5. Osório de Castro CGS. Interações medicamentosas. In: Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.* 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
6. Vidotti CCF. Interações de medicamentos. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: rename 2010. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. p. 45-50.
7. World Health Organization – WHO. Department of Essential Drugs and Medicines. The Uppsala Monitoring Centre. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Genebra; 2002.
8. Melo DO. Avaliação das interações medicamentosas potenciais para pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da USP visando à elaboração de instrumento para identificação de eventos adversos a medicamentos evitáveis. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2010
9. Guastaldi RBF, Secoli SR. Interações medicamentosas de antimicrobianos utilizados em transplante de células-tronco hematopoéticas. *Rev Latinoam Enferm.* 2011;19(4) [08 telas].
10. Varallo FR, Costa MA, Mastroianni PC. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2013;34:79-85.
11. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38:504-13.
12. Silva NMO, Carvalho RP, Bernardes ACA, Moriel P, Mazzola PG, Franchini CC. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2010;31:171-6.
13. Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. Adverse events to antibiotics in inpatients of a university hospital. *Rev Saúde Pública.* 2007;41:1042-8.
14. Melo DO, Ribeiro E. Vancomycin use in a Brazilian teaching hospital: comparison with the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Guidelines (HICPAC). *Braz J Infect Dis.* 2009;13:161-4.
15. Scheld WM. Introdução às doenças microbianas: interações, hospedeiro - patógeno. In: Goodman L, AUSIELLO D. *Cecil medicina.* 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier editora Ltda; 2009. v. II. p. 2419-29.
16. William AC. Tratamento antibacteriano. In: Goodman L, AUSIELLO D. *Cecil medicina.* 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier editora Ltda; 2009. v. II. p. 2475-92.
17. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Uso racional de antimicrobianos. v.5. disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rederm/cursos/rmcontrole/opasweb/modulo5/uso3.htm>. [Acesso em 28/06/2014]
18. Organização Mundial da Saúde - OMS. CID-10: Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 10ª ed. São Paulo: Edusp - Editora da Universidade de São Paulo; 2009.
19. EXCELL® versão 2010 licenciado.
20. World Health Organization - WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical classification system with Defined Daily Doses (ATC/DDD Index) [Internet]. 2013 Jul [cited 2013 Jul 16]. Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/>.
21. Bachmann KA. Interações Medicamentosas. 2ª ed. São Paulo: Manole, 2006.
22. Lisboa SMLL. Interações e incompatibilidades medicamentosas. In: Gomes MJVM, Reis AMM. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar.* 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2011. p.147-63.

23. MicromedexHealthcare Series: Interactions. Disponível em: https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?loginpassword_index_0=v87o9b42e7&login.usemame_index_0=C7A0P7E7S&ND CPR=Login. [Acesso em: 20 de maio de 2013].
24. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Diário Oficial da União, nº 87, 9 de maio de 2011. Seção 1. p. 39-41.
25. Moura C, Acurcio F, Belo N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci.* 2009;12:266-72.
26. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7:9. DOI:10.1186/1472-6904-7-9
27. Barreto SM, Passos VMA, Cardoso ARA, Lima-Costa MF. Quantifying the risk of coronary artery disease in a community: the Bambuí project. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81:549-61.
28. Hammes JA, Pfuetszenreiter F, Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Potential drug interactions prevalence in intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20: 349-54.
29. Lima REF, Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Latinoam Enferm.* 2009;17:222-7.
30. Reis AMM. Fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos em unidade de terapia intensiva. [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, 2009.
31. Bergamaschi CC, Montan MF, Cogo K, Franco GCN, Groppo FC, Volpato MCM, Andrade ED, Rosalen PL. Interações medicamentosas: analgésicos, anti-inflamatórios e antibióticos (Parte II). *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-fac.* 2007;7:9-18.
32. Correia CPNV, Vasconcelos PB. Perfil da utilização de antimicrobianos no hospital da aeronáutica de Recife - HARF. In: Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar; 2011; Salvador: SBRAFH; 2011: 527.
33. Martinbiancho J, Zuckermann J, Dos Santos L, Silva MM. Profile of drug interactions in hospitalized children. *Pharm Pract.* 200;5:157-61.
34. Cruciol-Souza JM, Catisti DG. Comparação de fontes bibliográficas para o diagnóstico farmacoterapêutico de interações medicamentosas. *Latin american journal of pharmacy.* 2009;28: 682-7.
35. Cardinal LSN, Kadri MCT, Pereira EFV, Pedrossian MA, Resende GMS, Nunes JO, Viapiana M, Aguilera TRK, Matos VTG. Avaliação das interações medicamentosas em prescrições de pacientes sob cuidados intensivos. In: Congresso Brasileiro de Farmácia Hospitalar; 2011; Salvador: SBRAFH; 2011: 541.
36. Júnior FP, Godoy DB, Pires DFS, Pietrobon E, Rosa FTA, Saraiva JS, Barros HMT. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. *Rev AMRIGS.* 2009;53: 251-6.