



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

FERNANDA GUILHERME DE MEDEIROS COSTA

**AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
EM PRESCRIÇÕES DE PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO**

Cuité-PB

2014

FERNANDA GUILHERME DE MEDEIROS COSTA

**AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
EM PRESCRIÇÕES DE PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG/CES como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira

Cuité-PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

C837a Costa, Fernanda Guilherme de Medeiros.

Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internados no Hospital Universitário Alcides Carneiro. / Fernanda Guilherme de Medeiros Costa. – Cuité: CES, 2014.

42 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientador: Fernando de Sousa Oliveira.

1. Medicamentos. 2. Prescrição. 3. Fármaco. I. Título.

CDU 615.4

FERNANDA GUILHERME DE MEDEIROS COSTA

**AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
EM PRESCRIÇÕES DE PACIENTES INTERNADOS NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG/CES como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

APROVADO EM: ____ / ____ / 2014

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira
(Orientador/UAS/CES/UFCG)

Prof. Msc. Rodrigo S. Diniz
(Examinador interno /UAS/CES/UFCG)

Profa. Dra. Igara Oliveira Lima
(Examinadora interna /UAS/CES/UFCG)

Cuité-PB

2014

Dedico este trabalho à minha família pela fé e confiança demonstrada. Aos meus amigos pelo apoio em todas as horas. Aos professores pelo simples fato de estarem dispostos a ensinar. Enfim, a todos que de alguma forma tornaram este caminho mais fácil de ser percorrido.

AGRADECIMENTOS

A todos que contribuíram para a realização deste trabalho, fica expressa aqui a minha gratidão, especialmente:

A Deus, pela presença em minha vida, por abençoar cada projeto.

À minha família, pelo apoio incondicional.

Aos meus amigos, pelo apoio e companheirismo.

Ao professor Dr. Fernando de Sousa Oliveira, por sua orientação, pelo aprendizado e apoio.

Aos professores Dr. Rodrigo S. Diniz e Dra. Igara Oliveira Lima, pela colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para esta construção.

*“É preciso força para sonhar e perceber
que a estrada vai além do que se vê” (Los
Hermanos).*

RESUMO

As interações medicamentosas ocorrem quando o efeito de um fármaco é alterado pelo uso anterior ou simultâneo de outro fármaco, alimento ou bebida. São classificadas em moderadas, leves e graves de acordo com sua gravidade e efeitos indesejáveis. Os mecanismos envolvidos na interação são classificados de acordo com a fase farmacológica em que ocorrem, em farmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica. A polifarmácia, definida como o uso de vários medicamentos simultaneamente, é o fator de risco mais importante para a ocorrência de interações medicamentosas. Em ambiente hospitalar, o paciente faz uso de aproximadamente seis medicamentos, o que aumenta a probabilidade de ocorrência de uma interação. Essas interações podem resultar em ineficácia terapêutica e aumentar o tempo de internação dos pacientes. Baseado nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar a ocorrência de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internados no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC). Foi realizado um estudo descritivo com abordagem quantitativa e qualitativa. A coleta de dados foi realizada na farmácia central do HUAC, a partir das prescrições de pacientes internados nas unidades de clínica médica feminina e masculina durante o período de dois meses. Das 169 prescrições analisadas 108 (63,9%) apresentaram interação. A maioria das interações encontradas possuíam mecanismo de ação farmacodinâmico, severidade moderada, início de ação não especificado e boa documentação. A polifarmácia foi fator determinante para a ocorrência de interações. Dez medicamentos foram responsáveis por 97, 98% das interações. A partir dos resultados obtidos é possível avaliar os riscos envolvendo as prescrições. Muitas interações têm seu uso justificado, cabendo ao farmacêutico e a equipe multidisciplinar a avaliação risco/benefício e, se necessário, o manejo terapêutico.

Palavras-chave: Interação. Fármaco. Medicamento. Prescrição. Hospital.

ABSTRACT

Drug interactions occur when the effect of one drug is altered by previous or simultaneous use of another drug, food or drink. Are classified in moderate, mild and severe according to their severity and side effects. The mechanisms involved in interactions are classified according to the stage pharmacological occurring in pharmaceuticals, pharmacokinetics and pharmacodynamics. Polypharmacy, defined as the use of multiple drugs simultaneously, is the most important drug-drug interaction risk factor. In a hospital setting, the patient makes use of approximately six drugs, which increases the probability of an interaction. These interactions can result in ineffective therapy and increase the length of stay of patients. Based on this context, the present study aimed to investigate the occurrence of potential drug interactions in prescriptions for inpatients at the University Hospital Alcides Carneiro (HUAC). A descriptive study was conducted using quantitative and qualitative approach. Data collection was performed in the central pharmacy of HUAC, from the requirements of patients admitted in the units of female and male medical clinic during the period of two months. Of the 169 prescriptions analyzed 108 (63.9%) showed interaction. Most interactions found possessed pharmacodynamic mechanism of action, moderate severity, unspecified onset of action and good documentation. Polypharmacy was a determining factor for the occurrence of interactions. Ten drugs were responsible for 97, 98% of interactions. From the results obtained it is possible to assess risks involving the prescriptions. Many interactions have their use justified, leaving the pharmacist and the multidisciplinary team the benefit / risk and, if necessary, the therapeutic management review.

Keywords: Interaction. Drug. Medicine. Prescription. Hospital.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 Interações medicamentosas potenciais de acordo com o mecanismo de ação.....	30
GRÁFICO 2 Interações medicamentosas potenciais de acordo com a gravidade.....	32
GRÁFICO 3 Interações medicamentosas potenciais de acordo com o início de ação.....	34
GRÁFICO 4 Interações medicamentosas potenciais de acordo com a documentação.....	35

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Relação entre o número de medicamentos por prescrição e a presença de interações.....	21
TABELA 2 Medicamentos mais prescritos.....	22
TABELA 3 Medicamentos mais envolvidos em interações.....	24
TABELA 4 Interações mais prevalentes.....	26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos	12
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
4 METODOLOGIA	17
4.1 Tipo de estudo	17
4.2 Local de Estudo	17
4.4 Critérios de Inclusão e exclusão.....	19
4.5 Coleta de dados	19
4.6 Processamento dos Dados	19
4.7 Considerações Éticas da Pesquisa.....	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
6 CONCLUSÕES.....	37
REFERENCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

Com o crescente número de medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento das diversas doenças, houve uma contribuição para o aumento dos riscos de interações medicamentosas entre as pessoas que utilizam mais de um tipo de medicamento (SANTOS et al., 2009 apud RIBEIRO; LIMA, 2011). Nesse contexto, a polifarmácia, definida como o uso de vários medicamentos simultaneamente, é um dos principais fatores de risco para ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas ao medicamento (MELGAÇO et al., 2011).

O estudo sobre interações medicamentosas, impulsionado pelo aumento da utilização de polifarmácia, vem ganhando maior importância e atenção na área da saúde por estas interações figurarem entre as principais causas de problemas relacionados com medicamentos (DIAS, 2001; PEREIRA, 2008 apud SILVA et al., 2010). Assim, as unidades clínicas hospitalares merecem enfoque especial, visto que o uso concomitante de fármacos, a gravidade e instabilidade dos pacientes são fatores extremamente relevantes para a vulnerabilidade dos mesmos (MELGAÇO et al., 2011).

A pesquisa por interações medicamentosas é um importante meio de avaliar a eficácia do tratamento e, conseqüentemente, a resposta do paciente ao esquema terapêutico utilizado. A análise das prescrições em ambiente hospitalar permite o monitoramento dessas interações. Com isso, os profissionais de saúde podem adotar esquemas terapêuticos mais seguros, possibilitando uma melhor assistência e menores danos aos pacientes. Uma interação medicamentosa pode resultar em fracasso do esquema terapêutico, assim, a identificação e o manejo dessas interações podem trazer melhorias significativas de resposta ao tratamento.

No Brasil, os estudos sobre interações medicamentosas são escassos e muitos estão limitados a quantificação das interações. Sabendo-se da importância do tema em questão, o desenvolvimento desse estudo trará conhecimentos significativos acerca da utilização de medicamentos no hospital, o que contribuirá significativamente para a adoção de medidas que visem a detecção, prevenção e manejo de potenciais interações medicamentosas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar a ocorrência de potenciais interações medicamentosas do tipo medicamento-medicamento em prescrições de pacientes internados no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

2.2 Objetivos específicos

- Classificar as interações quanto a sua gravidade, início de ação, documentação e mecanismo de ação;
- Identificar os principais fármacos envolvidos nas interações;
- Conhecer a prevalência de interações medicamentosas no hospital.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As interações medicamentosas constituem um sério problema na prática médica e farmacêutica. Essas interações podem afetar diretamente o tratamento farmacológico, aumentando ou diminuindo os efeitos adversos, como também pode aumentar o tempo de internamento dos pacientes, o que resultaria em maior ônus ao usuário do serviço e ao hospital (CARREIRA et al., 2007).

Com isso, os estudos sobre interações medicamentosas têm crescido, tornando-se uma atividade clínica cada vez mais importante, já que a sua ocorrência está diretamente relacionada à evolução e eficácia do tratamento em uso (DITADI; COLET, 2010).

Estudos afirmam que as interações medicamentosas respondem por 6% a 30% de todos os eventos adversos relacionados a medicamentos, e continuam a representar um risco significativo para os resultados da saúde do paciente (MAHMOOD et al., 2007 apud SOHERWARDI; CHOGTU; FAIZAL, 2012). O risco de interação é proporcional ao número de fármacos prescritos para um paciente, e, se esse estiver hospitalizado, os riscos aumentam com a politerapia (REIS et al., 2013).

De acordo com Ferreira Sobrinho et al (2006), a incidência de interações medicamentosas clínicas é de 3% a 5% para aqueles pacientes que fazem uso de poucos medicamentos e 20% para os que fazem uso de 10 a 20 medicamentos (REIS et al., 2013). Quando hospitalizados, os pacientes fazem uso de no mínimo 6 medicamentos, o que justifica a grande ocorrência de interações medicamentosas em hospitais (PIVATTO JÚNIOR et al., 2009). Assim, a polifarmácia é considerada uma das maiores causas de ocorrência dessas interações, devendo ser evitada sempre que possível (NAZARI; MOQHADAM, 2006).

A interação medicamentosa é definida como um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ou ambiental. Os fármacos podem interagir com outros fármacos (interação fármaco-fármaco), como também com alimentos (interação fármaco-nutrientes) (SILVA et al., 2010). Os efeitos das interações são ocasionados pela diminuição ou aumento da concentração de um, ou de ambos os fármacos em uso, ou ainda pelo surgimento de um novo evento adverso. (SOHERWARDI; CHOGTU; FAIZAL, 2012).

Segundo Almeida et al (2007), as interações medicamentosas são classificadas como leve, moderada e grave, de acordo com sua gravidade e efeitos indesejáveis.

As interações medicamentosas são classificadas em leve, quando a interação pode causar efeitos clínicos restritos. Algumas manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade de efeitos colaterais, mas em geral não requer mudança de terapia medicamentosa (YUNES; COELHO; ALMEIDA, 2011). Uma interação leve ocorre quando se faz uso concomitante de nifedipino e metformina, interação farmacocinética em nível de absorção, onde é observado um aumento na absorção de metformina por mecanismo ainda desconhecido.

As interações moderadas, ocorrem quando a interação resulta em exacerbação do quadro clínico e/ou requer mudanças na terapia medicamentosa, enquanto as graves podem ser crônicas e/ou requer intervenção médica para minimizar ou prevenir reações adversas graves (YUNES; COELHO; ALMEIDA, 2011).

Uma interação moderada ocorre quando se faz uso concomitante de enalapril e hidroclorotiazida, onde foi observada a possibilidade de gerar hipotensão postural por vasodilatação e depleção do volume intravascular. Um exemplo de interação grave é o uso concomitante de enalapril e losartana que ocasiona o aumento do risco de hiperpotassemia, hipotensão e disfunção renal.

Quanto ao mecanismo de ação, as interações são classificadas de acordo com a fase farmacológica em que ocorrem, podendo ser: farmacocinéticas e farmacodinâmicas (LIMA; CASSIANE, 2009).

Interações farmacocinéticas são aquelas que modificam os parâmetros das etapas de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, nas quais os fármacos podem interagir em qualquer momento durante essas etapas, permitindo, como resultados, tanto o aumento quanto a diminuição da concentração do fármaco no seu local de ação (BISSON, 2007, apud REIS et al., 2013). A interação medicamentosa entre anlodipino e sinvastatina pode levar ao risco aumentado dos efeitos adversos da sinvastatina, é um exemplo de interação farmacocinética, uma vez que o anlodipino aumenta os níveis séricos da estatina por meio de alterações em sua farmacocinética. (GOTARDELO, 2104).

Já as interações farmacodinâmicas são aquelas que ocorrem no sítio receptor, pré-receptor e pós-receptor, podendo ser classificadas como diretas, envolvendo sinergismo ou antagonismo de ação, ou indiretas, quando estão relacionadas a alterações no processo de coagulação ou equilíbrio eletrolítico (REIS et al., 2013; KAWANO et al., 2006). Um exemplo de interação direta sinérgica é o aumento do espectro bacteriano que resulta do uso simultâneo do trimetoprim e do sulfametoxazol, uma vez que ao atuarem em etapas diferentes da mesma rota metabólica vão provocar um aumento do efeito bacteriano (COSTA, 2013). Como

interação farmacodinâmica indireta podemos citar a indução dos efeitos da digoxina pelos diuréticos poupadores de potássio através da diminuição dos níveis séricos de potássio (KAWANO et al., 2006).

Nem sempre as interações são indesejáveis, existem interações medicamentosas benéficas ou desejáveis. Essas interações são conhecidas quando se faz uma combinação de medicamentos, e são utilizadas para tratar doenças concomitantes, reduzir efeitos adversos, prolongar a duração do efeito, impedir, ou retardar o surgimento de resistência bacteriana, aumentar a adesão ao tratamento, incrementar a eficácia ou permitir a redução de dose. As interações indesejáveis, por sua vez, são as que determinam redução do efeito ou resultado contrário ao esperado, aumento na incidência e na gama de efeitos adversos e no custo da terapia, sem incremento no benefício terapêutico. As interações que resultam em redução da atividade do medicamento e conseqüentemente na perda da eficácia são difíceis de detectar e podem ser responsáveis pelo fracasso da terapia ou progressão da doença (SEHN et al., 2003).

O risco de sua ocorrência e a gravidade dependem de alguns fatores, entre os quais: o número de medicamentos prescritos, duração do tratamento e idade do paciente. Pacientes que requerem grande número de fármacos por longo tempo de tratamento, com alterações fisiológicas da idade ou certas doenças como insuficiência renal, hepatopatias como a cirrose e hepatites virais agudas, são considerados de alto risco para interações medicamentosas graves (HAMMES et al., 2008).

As interações medicamentosas podem levar ao aumento da toxicidade, diminuição da eficácia ou ambos, sendo, desta forma, uma das variáveis que afeta o resultado terapêutico (RIBEIRO; LIMA, 2011).

A maioria destas interações podem ser gerenciadas através do monitoramento de possíveis efeitos adversos ou simplesmente alterando um dos medicamentos em combinação (AGHAJANI, 2012). Na prática clínica, é importante estar atento para os sinais de uma possível interação. Quando esses sinais surgem, o profissional de saúde deve fazer o manejo da situação para minimizar os efeitos adversos, por exemplo, usando um tratamento alternativo, fazendo um ajuste da dose ou através da monitorização do paciente. Com isso é possível prevenir as ocasiões em que uma potencial interação possa trazer conseqüências significativas para o paciente (RAHMAWATI et al., 2010).

Como a prescrição de medicamentos é o ato de reparação mais comum no tratamento dos pacientes, o reconhecimento de interações medicamentosas a partir da análise da prescrição e a sua prevenção são de grande importância no tratamento do paciente e contribui para o sucesso da terapia. A falta de conhecimento nesta área pode causar problemas como insucesso

na terapia, o que é responsável por visitas regulares aos serviços de emergência (AGHAJANI et al., 2012).

A consciência sobre as potenciais interações medicamentosas mais prevalentes pode ajudar os profissionais de saúde na prevenção do uso concomitante dessas combinações de medicamentos perigosos (SOHERWARDI; CHOGTU; FAIZAL, 2012). Nesse contexto, o profissional farmacêutico deve observar e atentar para a importância de reconhecer a necessidade de melhorar a segurança e a efetividade da farmacoterapia (REIS et al., 2013).

Diante do que foi exposto, percebe-se que o conhecimento acerca da terapêutica farmacológica, seu risco e gravidade de associações são de fundamental importância para o sucesso da terapia. A adoção de medidas voltadas para a redução desse problema deve tomar como base a avaliação do perfil das prescrições. Assim, acredita-se que o desenvolvimento de estudos sobre o uso de medicamentos que visem a investigação de interações medicamentosas venha a contribuir para uma melhor farmacoterapia e assistência prestadas ao paciente e com o estabelecimento de estratégias para a resolução desse problema.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo, com abordagem quantitativa e qualitativa. De acordo com Siena (2007), a pesquisa descritiva objetiva a descrição das características de certa população ou fenômeno ou estabelece relações entre variáveis. Como forma de levantamento, exige o emprego de técnicas padronizadas de coleta de dados, tais como questionário e observação sistemática. A pesquisa descritiva assume, em geral, a forma de levantamento.

Para Alyrio (2007), a abordagem quantitativa oferece maior segurança quanto às inferências feitas por garantir precisão dos resultados, enquanto que a abordagem qualitativa pode descrever a complexidade de um determinado problema, analisar a interação de certas variáveis, compreender e classificar os processos dinâmicos vividos por grupos sociais.

A análise quantitativa considera que tudo pode ser quantificável, o que significa traduzir em números opiniões e informações para classificá-las e analisá-las. Para isso, são utilizados recursos e técnicas estatísticas (porcentagem, média, moda). Já a análise qualitativa não se preocupa com a representatividade numérica, mas sim com o aprofundamento da compreensão de um grupo social (GERHARDT; SILVEIRA, 2009).

As vantagens de se integrar os dois métodos estão, de um lado, na explicitação de todos os passos da pesquisa, de outro, na oportunidade de prevenir a interferência da subjetividade do pesquisador nas conclusões obtidas (PORTELA, 2004).

4.2 Local de Estudo

O estudo foi desenvolvido na farmácia central do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), onde ficam arquivadas todas as prescrições que são dispensadas pela farmácia.

O HUAC foi inaugurado em 20 de dezembro de 1955 como Hospital Regional Alcides Carneiro, para prestar assistência em saúde aos funcionários públicos federais do extinto Instituto de Previdência Social. Desde sua fundação, o HUAC tornou-se centro de referência ao ensino e assistência em saúde no Nordeste. A localização geoambiental de Campina Grande favoreceu a instalação do Hospital neste Município, por ser o mesmo polo de aglutinação da microrregião da Borborema (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, 2014).

O hospital dispõe de 182 leitos e atende a 161 municípios, sendo 80% da Paraíba e 20% dos estados de Pernambuco e do Rio Grande do Norte. A população dispõe de mais de 50 especialidades médicas, além disso, o Hospital realiza, dentre outros serviços, exames laboratoriais de análise clínica e patológica (UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE, 2014).

O Hospital Universitário é dividido em diferentes alas:

- Ala A - responsável pelo pré e pós-operatório;
- Ala B - responsável pela assistência de pacientes com distúrbios respiratórios;
- Ala C - clínica médica feminina;
- Ala D - clínica médica masculina;
- Ala E - infectologia;
- Pediatria;
- Oncopediatria;
- UTI – adulto, infantil e neonatal.

A farmácia do HUAC apresenta uma equipe composta por quatro farmacêuticos e sete auxiliares técnicos. A distribuição dos medicamentos é realizada através do sistema de dose individualizada, onde a farmácia recebe a transcrição da prescrição realizada pela enfermagem. Apenas o centro cirúrgico, ambulatório e pronto atendimento são atendidos pelo sistema coletivo, onde os medicamentos são distribuídos de acordo com a necessidade de cada setor.

Nesse sistema, os medicamentos são fornecidos identificados com o nome do paciente, em doses individualizadas. Este tipo de sistema possibilita uma maior integração do farmacêutico com a equipe de saúde, um controle mais efetivo sobre os medicamentos, redução do tempo do pessoal da enfermagem com atividades relacionadas a medicamentos, possibilidade de redução de erros de medicação e diminuição dos subestoques (AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITÁRIA, 2013). Esse sistema permite que o farmacêutico analise a prescrição e identifique uma possível interação antes da dispensação dos medicamentos.

4.3 Amostra

A amostra foi constituída das prescrições de pacientes adultos internados no setor de clínica médica feminina (ala C) e clínica médica masculina (ala D) durante o período de dois meses. Apenas as prescrições foram avaliadas, não havendo acompanhamento dos pacientes.

Foi analisada uma prescrição de cada paciente que ingressou nessas unidades de atendimento durante o período do estudo.

4.4 Critérios de Inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão foram considerados os seguintes aspectos:

- Prescrições das alas C e D;
- Prescrições que apresentaram mais de um medicamento;
- Foi considerada apenas uma prescrição de cada paciente;
- Prescrições de pacientes de ambos os sexos e qualquer idade.

Como critérios de exclusão foram considerados os seguintes aspectos:

- Todas as prescrições que não se enquadraram nos critérios de inclusão.

4.5 Coleta de dados

Os dados foram coletados pelo pesquisador a partir das prescrições arquivadas na farmácia. Foram coletadas as informações contidas na prescrição. As potenciais interações encontradas foram classificadas quanto ao mecanismo de ação pelo qual são produzidas (farmacocinético, farmacodinâmico e desconhecido), conforme sua severidade (maior, moderada, menor e contraindicada), quanto ao início de ação (rápido, tardio e não especificado) e quanto ao grau de embasamento na literatura (excelente, bom e razoável). Na análise quantitativa foi observada as seguintes variáveis: média de interações por prescrição, fármaco mais prescrito, fármaco mais envolvido em interações, prevalência de interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Os valores obtidos foram transformados em porcentagens e os dados foram estruturados empregando-se o software Excel para a confecção dos gráficos correspondentes e então, foram analisados e interpretados.

4.6 Processamento dos Dados

Os dados obtidos foram tratados de forma quantitativa e qualitativa. O estudo qualitativo foi feito utilizando-se o programa DrugReax System, que faz parte base de dados Micromedex[®], disponível no Portal de Periódicos Capes. A base de dados da Micromedex[®], é

considerada uma das fontes bibliográfica mais completas e tem sido utilizada com grande frequência nos estudos de interação medicamentosa. O programa descreve o tempo de início da ação da interação, seu mecanismo subjacente, seu grau de embasamento científico na literatura e sua potencial gravidade. Os dados foram tabulados de acordo com as combinações de fármacos observadas no período de 24 horas.

4.7 Considerações Éticas da Pesquisa

Para fins de pesquisa, foi respeitada a Resolução N°196/1996 do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde. O trabalho foi inscrito na plataforma Brasil, cabendo-lhe o direcionamento aos Comitês de Ética em pesquisa em seres humanos, para avaliação e licenciamento da efetividade do processo de pesquisa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período do estudo foram analisadas 169 prescrições. Após as análises feitas a partir da base de dados Micromedex®, verificou-se que das 169 prescrições analisadas, 108 (63,9%) apresentavam alguma potencial interação. A frequência das potenciais interações medicamentosas encontradas nesse estudo foi semelhante as descritas na literatura.

Foi encontrado um total de 300 possíveis interações, uma média de 2,8 interações por prescrição. A quantidade de medicamentos prescritos está diretamente relacionada à presença de interações. Para as prescrições com até 5 medicamentos, um total de 41,8 % prescrições apresentaram alguma interação. A maioria das prescrições possuíam de 6 a 10 medicamentos, onde mais da metade (70,1%) dessas prescrições possuíam pelo menos uma interação. Já as prescrições com mais de dez medicamentos, todas elas possuíam alguma interação (Tabela 1).

Tabela 1 - Relação entre o número de medicamentos por prescrição e a presença de interações

Número de medicamentos prescritos	Número de prescrições	Número de prescrições com interação	% de prescrições com interação
Até 5	55	23	41,8
De 6-10	97	68	70,1
Mais de 10	17	17	100

Fonte: Elaborada pelo autor

Pivatto Júnior et al (2009), em um estudo realizado em um hospital-escola de Porto Alegre, mostrou uma relação exponencial entre o número de fármacos prescritos e a ocorrência de interações medicamentosas potenciais, onde as prescrições contendo até 5 fármacos possuíam em média uma interação por prescrição, enquanto as prescrições com mais de 15 fármacos possuíam uma média de 9,1 interações por prescrição. A elevada média de fármacos por prescrição encontrada e a associação com a ocorrência de interações medicamentosas potenciais no presente estudo corroboram essas afirmações.

Foi encontrada uma variedade de 140 diferentes medicamentos prescritos, sendo a dipirona o medicamento mais prescrito, estando presente em 80,48% das prescrições analisadas, seguida pela metoclopramida com 56,80% e o omeprazol, com 47,92% (Tabela 2).

Tabela 2-Medicamentos mais prescritos

Medicamento	Número de prescrições	%
Dipirona	136	80,48
Metoclopramida	96	56,80
Omeprazol	81	47,92
Captopril	55	32,54
Furosemida	49	28,99
Enoxaparina	48	28,40
Insulina	43	25,44
Enalapril	35	20,71
Ciprofloxacino	29	17,15
Losartana	27	15,97

Fonte: Elaborada pelo autor

A dipirona foi o medicamento mais prescrito, porém este medicamento não se encontra disponível na base de dados utilizadas, assim não foi incluído nas buscas de interações. A fonte de dados utilizadas, o Micromedex, não inclui a dipirona no seu banco de dados por ser uma substância proscrita no Estados Unidos.

Weber et al (2012), realizaram um estudo descritivo de utilização de medicamentos a partir de prescrições em um hospital do Rio Grande do Sul. Nesse estudo, a dipirona foi o medicamento mais prescrito em ambiente hospitalar. O mesmo foi observado Silva et al (2010), em um estudo descritivo e transversal, realizado a partir de prescrições de um hospital público do estado de São Paulo.

A dipirona é um analgésico amplamente utilizado. Seu uso comum é em grande parte devido aos seus efeitos clínicos favoráveis em conjunto com uma baixa incidência de efeitos colaterais gastrointestinais em comparação com outros medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (POLZIN et al, 2013).

Mazzola et al (2011) e Reis et al (2013) realizaram estudos retrospectivos a partir de prescrições de UTIs em hospitais públicos e observaram que a dipirona foi medicamento mais envolvido em interações.

Em seu estudo, Pivatto Júnior et al. (2009), verificou que a interação mais prevalente em um hospital brasileiro ocorreu com o uso de dipirona e captopril, onde foi observada a diminuição dos efeitos natriuréticos e anti-hipertensivos do captopril.

As interações significativas entre anti-inflamatórios e anti-hipertensivos, ocorrem porque os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem aumentar a pressão arterial por meio de diferentes mecanismos, como: inibição da ação vasodilatadora de prostaglandinas, aumento na reabsorção de sódio, promoção de disfunção endotelial (SANTOS; FARIA JUNIOR; RESTINI, 2012).

O principal mecanismo que envolve a elevação da pressão arterial pelos AINEs é a inibição da enzima COX, que gera a redução sistêmica e renal da síntese de prostaglandinas. Dessa forma, todos os AINEs podem antagonizar a terapia anti-hipertensiva, seja parcial ou total, podendo não ter efeito algum sobre a pressão arterial ou até gerar crises hipertensivas (SILVA JÚNIOR et al., 2008).

Como a dipirona e o captopril estão entre os dez medicamentos mais prescritos, e houve uma grande associação desses medicamentos nas prescrições, é possível que essa potencial interação tenha ocorrido com frequência nas prescrições analisadas.

O segundo medicamento mais prescrito foi a metoclopramida (tabela 2). Este fármaco é um derivado de benzamida substituída, com indicações para o tratamento sintomático de pós-operatório ou náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, refluxo e gastroparesia. Esse medicamento funciona como um antagonista do receptor de dopamina D2 e receptores muscarínicos e como um agonista de receptores 5-HT₄, aumentando a elasticidade gástrica e esvaziamento, resultando em alguma eficácia para gastroparesia e refluxo. O efeito anti-emético da metoclopramida é provavelmente devido à sua inibição de receptores D2 e 5-HT₃ na zona de gatilho quimiorreceptora A metoclopramida é submetida a metabolismo de primeira passagem hepático. É metabolizada em parte pelo sistema do citocromo P450 (RAO, 2010; HORN, HANSTEN, 2012).

Dos 140 medicamentos prescritos, 77 (55%) estão envolvidos nas interações, onde 10 medicamentos são responsáveis por 97, 98% das interações encontradas (Tabela 3). Cinco destes medicamentos também estão entre os medicamentos mais prescritos.

Tabela 3 - Medicamentos mais envolvidos em interações

Medicamento	Número de interações	%
Captopril	46	15,33
Ciprofloxacino	42	14,00
Furosemida	39	13,00
Enalapril	34	11,33
Metoclopramida	33	11,00
Espironolactona	23	7,66
Digoxina	22	7,33
Sinvastatina	19	6,33
Haloperidol	18	6,00
Prometazina	18	6,00

Fonte: Elaborada pelo autor

A classe de medicamentos mais envolvidos em interações foram os anti-hipertensivos. Os medicamentos anti-hipertensivos podem interagir com várias drogas, ou mesmo com alimentos, sendo que algumas interações oferecem riscos potenciais ao paciente (LIMA et al, 2011). As interações que envolvem os anti-hipertensivos são na maioria das vezes moderadas e ocorrem por mecanismo farmacodinâmico.

Em um estudo realizado por Amaral e Perassolo (2012), sobre o uso de anti-hipertensivos, os medicamentos mais utilizados foram o captopril e a hidroclorotiazida. A interação medicamentosa mais prevalente ocorreu entre captopril e hidroclorotiazida, seguida pela associação de betabloqueadores e captopril.

A associação de captopril à hidroclorotiazida, em dose baixa, oferece vantagens características do anti-hipertensivo ideal, como, controle da pressão arterial, redução da mortalidade cardiovascular, proteção cardíaca e renal, custo acessível e baixa incidência de efeitos colaterais (AMARAL; PERASSOLO,2012).

O medicamento mais envolvido nas possíveis interações encontradas foi o captopril, (tabela 3), estando presente em 15,33% das interações. O captopril interagiu com nove medicamentos diferentes. Foram eles a hidroclorotiazida, espironolactona, furosemida, digoxina, insulina, losartana, glibenclamida, valsartana e ibuprofeno, onde a interação mais frequente ocorreu com a furosemida.

Estudos recentes apontam a interação entre o captopril e a furosemida como uma das mais frequentes em hipertensos (LIMA et al, 2011). O Captopril foi o primeiro inibidor da ECA (enzima conversora da angiotensina). É utilizado nas doenças cardiovasculares como

hipertensão arterial sistêmica e entre os efeitos colaterais estão: hipotensão arterial, tosse e hiperpotassemia (MARCOLIN; CANTARELLI; GARCIA JUNIOR, 2014).

A furosemida pertence à classe dos diuréticos da alça, os quais provocam a perda de 15% a 25% do Na⁺ filtrado. Dessa maneira, provocam perda excessiva de Na⁺ e K⁺. O uso concomitante de furosemida com inibidores da ECA pode provocar um efeito hipotensor aditivo (RANG et al., 2008; AZEVEDO, 2007 apud LIMA, 2011).

Em seu estudo Good et al (2004), mostrou que em pacientes com insuficiência cardíaca tratados cronicamente com inibidores da ECA e furosemida, a excreção de sal e água é reforçada pela supressão da angiotensina II. O aumento da natriurese induzida pelo captopril deveu-se à redução da reabsorção tubular de sódio. Foi observado que houve um aumento na proporção de excreção de sódio e potássio sugerindo que a reabsorção de sódio distal diminuiu, associado com a queda nas concentrações plasmáticas de aldosterona, contribuindo para a natriurese.

O segundo medicamento mais envolvido nas interações foi o ciprofloxacino, que esteve presente em 14 % das interações, interagindo com onze diferentes medicamentos: insulina, ondasetrona, glibenclamida, sinvastatina, haloperidol, varfarina, anlodipino, amitriptilina, metoprolol, prometazina e prednisona.

Uma das possíveis interações do ciprofloxacino ocorreu em associação com a glibenclamida, esta interação possui uma gravidade maior e, de acordo com o micromedex®, possui mecanismo desconhecido.

A teoria principal de hipoglicemia associada à fluoroquinolona envolve efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. O mecanismo farmacodinâmico proposto pelo qual as fluoroquinolonas induzem alterações de glicemia não é completamente compreendido. O aumento da liberação de insulina a partir das células das ilhotas do pâncreas foi classificado como o mecanismo mais provável para a hipoglicemia induzida por fluoroquinolona. Canais de trifosfato de adenosina (ATP) estão envolvidos na secreção de insulina. Quando estes canais são bloqueados, a membrana das células-β é despolarizada, permitindo a entrada de cálcio na célula através de canais de cálcio dependentes de voltagem. Grânulos de insulina, em seguida, saem das células-β, e a glicose no sangue é reduzida. Os canais de potássio sensíveis a ATP das células das ilhotas são inibidos pelos fluoroquinolonas. Devido a esta inibição, a secreção de insulina é aumentada, e pode resultar em hipoglicemia. Para o mecanismo farmacocinético, os estudos de Kirchheiner et al, sobre os polimorfismos genéticos do citocromo P-450 (CYP) e

o seu efeito sobre a atividade de medicamentos hipoglicemiantes orais mostraram que o CYP2C9 é a via primária responsável pela metabolização de gliburida, glimepirida, e glipizida, embora outras vias possam desempenhar um papel menor no metabolismo dessas drogas. Polimorfismos genéticos no CYP2C8 e CYP2C9 podem alterar a liberação destes fármacos a partir do corpo em certos indivíduos com genótipos alterados dessas isoenzimas. Teoricamente, a utilização concomitante de um fármaco que é um substrato ou um inibidor de uma via de CYP por alguém com um polimorfismo genético alterado da mesma isoenzima CYP pode resultar no aumento das concentrações do fármaco no soro, que resulta em um efeito hipoglicêmico melhorado do fármaco hipoglicemiante oral (GARBER; POUND; MILLER, 2009).

Na análise das prescrições, foram encontradas 300 interações, e uma variedade de 127 interações diferentes, onde as 10 interações mais prevalentes representam 38,36 % de todas as interações encontradas (Tabela 4).

Tabela 4- Interações mais prevalentes (continua)

Interação	Mecanismo de ação	Início de ação	Severidade	Documentação
Enalapril x furosemida	Farmacodinâmico- Vasodilatação e relativa depleção do volume intravascular.	Rápido	Moderada	Boa
Captopril x furosemida	Farmacodinâmico Vasodilatação e relativa depleção do volume intravascular	Rápido	Moderada	Boa
Losartana x captopril	Farmacodinâmico- duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina – aldosterona	Não especificado	Maior	Excelente

Fonte: Elaborada pelo autor

(Conclusão)

Interação	Mecanismo de ação	Início de ação	Severidade	Documentação
Espironolactona x enalapril	Farmacodinâmico-aumento da retenção de potássio	Tardio	Maior	Boa
Metoclopramida x tramadol	Desconhecido – aumento do risco de convulsões	Não especificado	Maior	Razoável
Ciprofloxacino x sinvastatina	Farmacocinético-inibição do metabolismo da sinvastatina	Não especificado	Maior	Boa
Metoclopramida x prometazina	Desconhecido - reação extrapiramidal	Não especificado	Contraindicado	Razoável
Metoclopramida x haloperidol	Desconhecido-aumento do risco de reações extrapiramidais	Não especificado	Contraindicado	Razoável
Ciprofloxacino x Ondansetrona	Farmacodinâmica - Efeitos aditivos sobre o intervalo QT	Não especificado	Maior	Excelente
Furosemida x Digoxina	Farmacodinâmica – Redução dos níveis de K+	Tardio	Moderada	Boa

Fonte: Elaborada pelo autor

Traçando um perfil das dez interações mais prevalentes, pode-se perceber que a maioria possui um mecanismo de ação farmacodinâmico, início de ação não especificado, gravidade maior e boa documentação.

Como observado, a maioria das interações possuem início de ação não especificado, o que é importante pois pode ser que os sinais da interação surjam após a alta hospitalar.

O mecanismo de ação mais observado foi o farmacodinâmico, ocorrendo em seis das dez interações mais prevalentes. O conhecimento do mecanismo envolvido na interação, permite prever o seu surgimento como também, o planejamento da conduta a ser tomada.

Quanto à gravidade, observou-se que das dez interações mais prevalentes, cinco delas possuem uma gravidade maior, devendo, portanto, estabelecer condutas para o manejo dessas interações, já que são de maior gravidade e ocorreram com frequência.

As quatro interações mais prevalentes ocorreram com o uso combinado de anti-hipertensivos. Algumas dessas interações podem ter seu uso justificado como a interação decorrente da associação de inibidores da ECA e diuréticos. Segundo Santos et al (2012) essa associação tem como resultado a hipotensão, devido ao efeito aditivo, o que justifica a utilização desse efeito sinérgico para fins de tratamento. Como manejo dessa interação, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose baixa do inibidor da ECA a noite e acompanhar de perto a pressão sanguínea para uma resposta hipotensora grave durante quatro horas após a dose inicial.

Os inibidores da ECA (captopril e enalapril) agem fundamentalmente pela inibição da enzima conversora de angiotensina, bloqueando a transformação da angiotensina I em II no sangue e nos tecidos. A literatura vem mostrando que pacientes tratados com inibidores da ECA e espironolactona, um diurético poupador de potássio antagonista da aldosterona, têm uma maior tendência no desenvolvimento de hipercalemia. Isto acontece porque estes diuréticos competem com a aldosterona, inibindo a secreção do potássio (LIMA et al., 2011). Estudos realizados sobre o uso dessas duas classes de medicamentos concluíram que as doses diárias de 12,5 mg até 25 mg de espironolactona coadministrada com a terapia convencional de inibidores da ECA, são relativamente seguros, desde que os níveis séricos de potássio sejam monitorados (MICROMEDEX, 2014).

O duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona ocasionado pelo uso concomitante de um inibidor da ECA e um bloqueador do receptor da angiotensina II, como a losartana, pode aumentar o risco de eventos adversos, incluindo hipotensão, síncope, hipercalemia e alteração da função renal (incluindo falha renal aguda). Se for necessária a coadministração de um inibidor da ECA e um antagonista do receptor de angiotensina, deve-se acompanhar de perto a função renal e potenciais eventos adversos (MICROMEDEX, 2014).

A metoclopramida esteve presente em três das dez interações mais prevalentes. Essas interações envolvendo a metoclopramida possuem mecanismo de ação ainda desconhecido e são de gravidade maior e contraindicadas. A associação metoclopramida/prometazina e

metoclopramida/haloperidol, pode ocasionar reações extrapiramidais. O uso concomitante de metoclopramida com medicamentos antipsicóticos podem aumentar o risco de sintomas extrapiramidais, tais como discinesia tardia ou síndrome neuroléptica maligna, e é contraindicada. Se a terapia concomitante for necessária, deve-se monitorar pacientes para sinais e sintomas de reações extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna (febre, sudorese, confusão, rigidez muscular) (MICROMEDEX[®], 2014).

O uso concomitante de metoclopramida e tramadol pode aumentar o risco de convulsões. Um aumento no risco de convulsão foi relatado com o uso de tramadol dentro da faixa de dose recomendada e ao exceder a dose recomendada. A metoclopramida não é recomendado em epiléticos ou em pacientes tratados com drogas que podem causar reações extrapiramidais, pois a frequência e a gravidade das crises pode ser aumentado (MICROMEDEX[®], 2014).

As interações que ocorreram com o uso combinado de ciprofloxacino a outros fármacos são de maior gravidade, com isso é necessária uma maior atenção na associação de fluoroquinolonas a outros fármacos.

A administração concomitante de ciprofloxacina e ondansetrona, ambos medicamentos que prolongam o intervalo QT, pode aumentar o potencial de efeitos cardiovasculares graves e deve ser feito com precaução (MICROMEDEX[®], 2014). O intervalo QT é definido como a medida do início do complexo QRS até o final da onda T. Este intervalo representa a duração total da atividade elétrica ventricular. A alteração no intervalo QT está associada a várias drogas de uso corrente e condições comumente encontradas na prática clínica diária, como por exemplo, a hipopotassemia (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2004). Os idosos podem ser particularmente sensíveis ao prolongamento do intervalo QT. Se a terapia concomitante for necessária, acompanhar de perto o eletrocardiograma para prolongamento do intervalo QT (MICROMEDEX[®], 2014).

O uso concomitante de ciprofloxacina e sinvastatina potencializa miopatia ou rabdomiólise causada pelas estatinas. O mecanismo de ação é a inibição do metabolismo da sinvastatina mediada pelo citocromo P450 3A4. Um caso clínico mostrou que uma mulher de 77 anos de idade, fazia uso de sinvastatina 40 mg, foi hospitalizada devido a fraqueza muscular severa, dores musculares generalizadas e manchas escuras na urina após a coadministração de 2 doses de ciprofloxacina com seu regime habitual de sinvastatina. A análise laboratorial mostrou, entre outras alterações, uma elevação nos níveis de creatinina quinase superior a 10 vezes. Após a internação, a sinvastatina e ciprofloxacina foram interrompidas e a paciente foi tratada com hidratação, e altas doses de metilprednisolona por 3 dias. Os níveis de creatinina

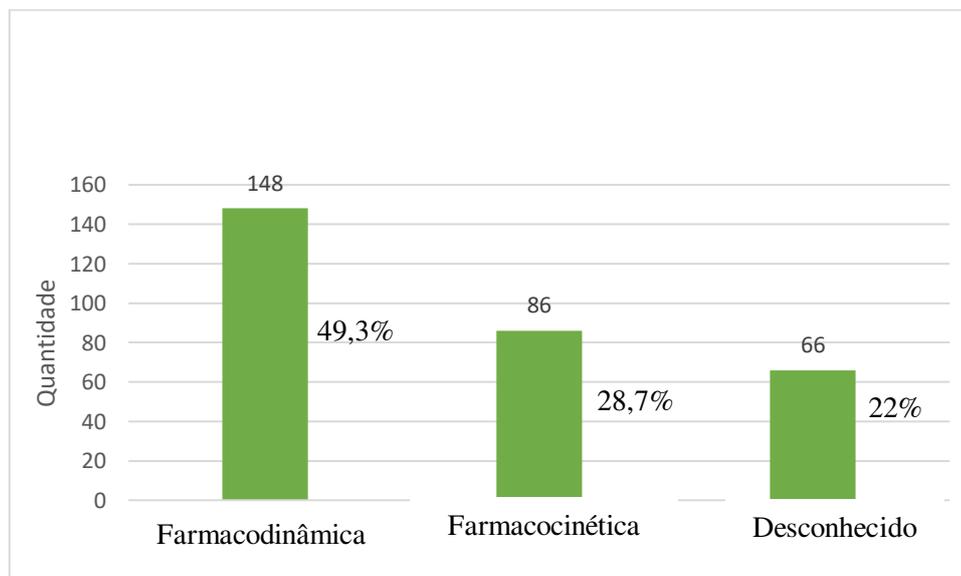
quinase voltou ao normal, assim, foi concluído que houve rabiomiólise induzida pela sinvastatina, possivelmente, devido à interação com ciprofloxacina (MICROMEDEX[®], 2014).

A maioria das interações encontradas pode ser controlada por outros meios que não a suspensão da combinação, mas sim com ajustes de dose e monitoração dos possíveis eventos adversos, ou seja, uma avaliação individualizada de risco e benefício.

Quanto às características, as interações foram classificadas quanto aos mecanismos de ação, gravidade, início de ação e documentação.

Das interações encontradas 49,3% apresentavam mecanismo de interação farmacodinâmico, 28,7% possuíam mecanismo farmacocinético e 22% possuem mecanismo ainda desconhecido (Gráfico 1).

Gráfico 1- Interações medicamentosas potenciais de acordo com o mecanismo de ação



Fonte: Elaborada pelo autor

O mecanismo de interação mais frequente foi o farmacodinâmico, o que corrobora com o estudo de Pivatto Junior et al (2009), em seu estudo, onde o referido mecanismo de interação foi o mais frequente (65,5%), sendo farmacocinético em apenas 25,3% dos casos e em 9,2% das interações, o mecanismo era desconhecido. O mesmo foi observado por Reis e Cassiane (2010), em um estudo retrospectivo realizado em um hospital universitário brasileiro, onde se mostrou

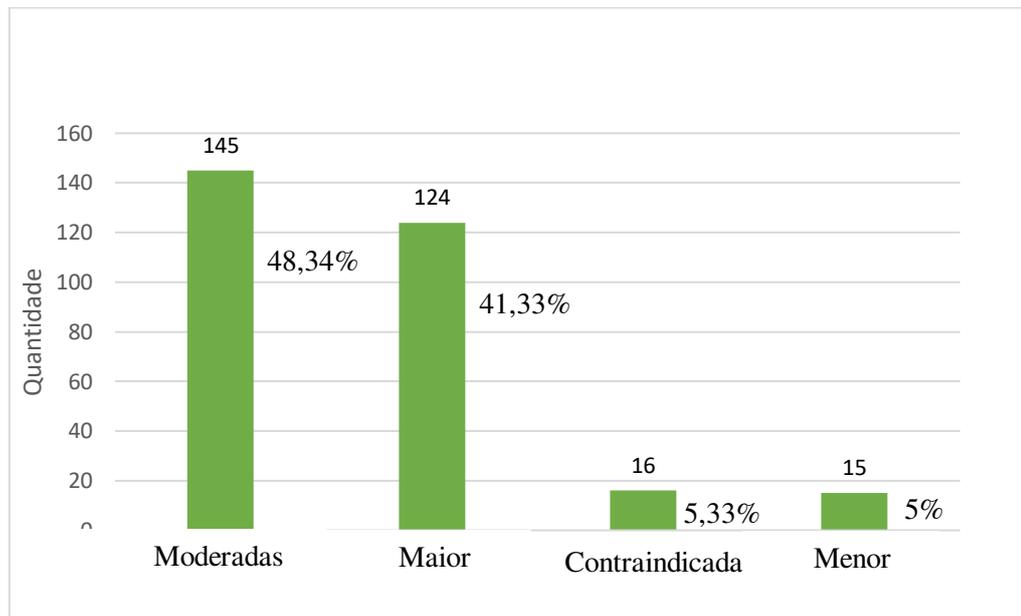
que o mecanismo de interação farmacodinâmico ocorreu com maior frequência que o farmacocinético nas interações encontradas.

Um exemplo de interação farmacodinâmica ocorre com a associação furosemida e digoxina. Os diuréticos, associados aos digitálicos, são fármacos utilizadas no tratamento da insuficiência cardíaca. Os diuréticos aumentam a possibilidade de intoxicação digitálica através de distúrbios eletrolíticos como hipocalemia, hipomagnesia. A hipocalemia induzida pela furosemida aumenta a sensibilidade ao digitálico, predispondo a intoxicação digitálica e a toxicidade da digoxina pode precipitar arritmias. (SOUZA et al, 2012). Como manejo deve-se fazer a monitorização frequente do potássio e magnésio e educar os pacientes sobre a importância de manter a ingestão adequada de potássio na dieta (MICROMEDEX[®], 2014).

Interação farmacocinética ocorre com o uso de omeprazol e diazepam O metabolismo hepático via complexo enzimático citocromo P450 é um determinante das interações medicamentosas. Um exemplo deste tipo de interação é dado pelo omeprazol e diazepam: a depuração do diazepam se reduz em 26% durante o tratamento com omeprazol. O rabeprazol, por outro lado, possui menor potencial de interações porque sua via de metabolização não é dependente apenas do citocromo P450 (PAZ; RODRIGUEZ; FILHO, 2008).

Uma interação por mecanismo desconhecido ocorre entre a metoclopramida e o haloperidol, em que pode resultar no aumento do risco de reações extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna, por um mecanismo desconhecido. Sinais e sintomas que o paciente pode apresentar: febre, sudorese, confusão mental e rigidez muscular (MICROMEDEX[®], 2014).

Quanto à gravidade, a maioria (48,34%) das interações encontradas apresentaram gravidade moderada, 41,33% apresentaram uma gravidade maior, 5,33% são classificadas como contraindicadas e 5% possuem uma gravidade menor (Gráfico 2). Já em um estudo realizado por Gotardelo et al (2014), foram encontrados resultados diferentes. Este estudo transversal, realizado em um grupo de idosos, mostrou que 5,6% das interações encontradas eram leves, 81,6% eram moderadas e 12,8% eram de maior gravidade.

Gráfico 2- Interações medicamentosas potenciais de acordo com a gravidade

Fonte: Elaborada pelo autor

O potencial da gravidade das interações é de particular importância para estabelecer o risco/benefício das alternativas terapêuticas, com dosagens apropriadas e ajustes ou modificações nos horários de administração dos medicamentos, visando evitar os efeitos negativos das interações medicamentosas (REIS et al, 2013).

As interações moderadas podem resultar em uma exacerbação da condição do paciente e requererem uma alteração na terapia. Uma interação moderada ocorre com o uso concomitante de clopidogrel e sinvastatina. A sinvastatina é metabolizada pelo CYP3A4, este sistema enzimático metaboliza o clopidogrel ao seu metabólito ativo. A sinvastatina diminui a formação do metabólito ativo do clopidogrel. Como manejo, pode-se substituir a estatina, por outra que não seja metabolizada por essa via enzimática, como a paravastatina ou rosuvastatina (MICROMEDEX®, 2014).

As interações classificadas como maior, podem ser perigosas e requerem intervenção para minimizar ou prevenir efeitos adversos graves. Um exemplo de interação maior ocorre com o uso simultâneo de metoclopramida e tramadol (MICROMEDEX®, 2014).

De acordo com o Micromedex (2014), nas interações classificadas como contraindicadas, os medicamentos são contraindicados para uso concomitante. Um exemplo de interação contraindicada ocorre com o uso concomitante de fluoxetina e metoclopramida.

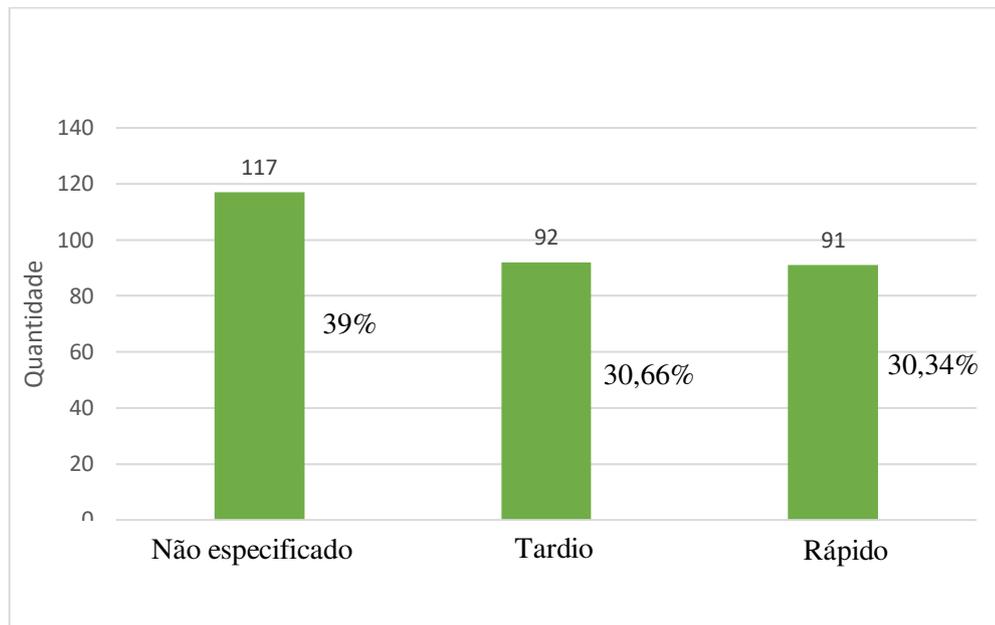
Estudos de Coulter et al, sobre o levantamento de notificações de manifestações

extrapiramidais em pacientes recebendo fluoxetina, concluíram que esta pode desencadear ou facilitar efeitos extrapiramidais naqueles que estão recebendo medicamentos psicotrópicos ou bloqueadores de receptores de dopamina. Dentre os 15 casos descritos, havia um caso com a associação de fluoxetina 20 mg/dia e metoclopramida 30 mg/dia durante o uso combinado por 30 dias. (MARCOLIN; CANTARELLI; JÚNIOR, 2014).

As interações classificadas como menor podem limitar efeitos clínicos. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou severidade dos efeitos colaterais mas geralmente não exige uma alteração maior na terapia. Uma interação com severidade menor é observada no uso concomitante de furosemida e hidralazina.

Estudos sugerem que a hidralazina, por aumentar o fluxo sanguíneo renal, afeta a cinética da furosemida, aumentando sua depuração renal, sem entretanto interferir com a meia-vida do fármaco. Essa interação não ocorre no nível da via de metabolização da furosemida, sendo provavelmente resultante da ação da hidralazina na hemodinâmica renal (CAMPANA et al, 2009). O uso concomitante de furosemida e hidralazina pode aumentar a resposta diurética da furosemida por meio do aumento da depuração renal da furosemida, como conduta sugere-se monitorizar resposta diurética apropriada, como também ajuste da dose, se necessário (MARQUITO et al, 2014).

As interações encontradas foram classificadas de acordo com o início de ação em não especificado, tardio e rápido. Onde 39% das interações encontradas possuem um início não especificado, 30,66% são de início tardio e 30,34% possuem início rápido (Gráfico 3). Já Pivatto Júnior et al (2009), em seu estudo verificou que 61,3% das interações encontradas em um hospital tinham início tardio, 27,8% eram rápidas e 10,9% não tinham um tempo de início especificado

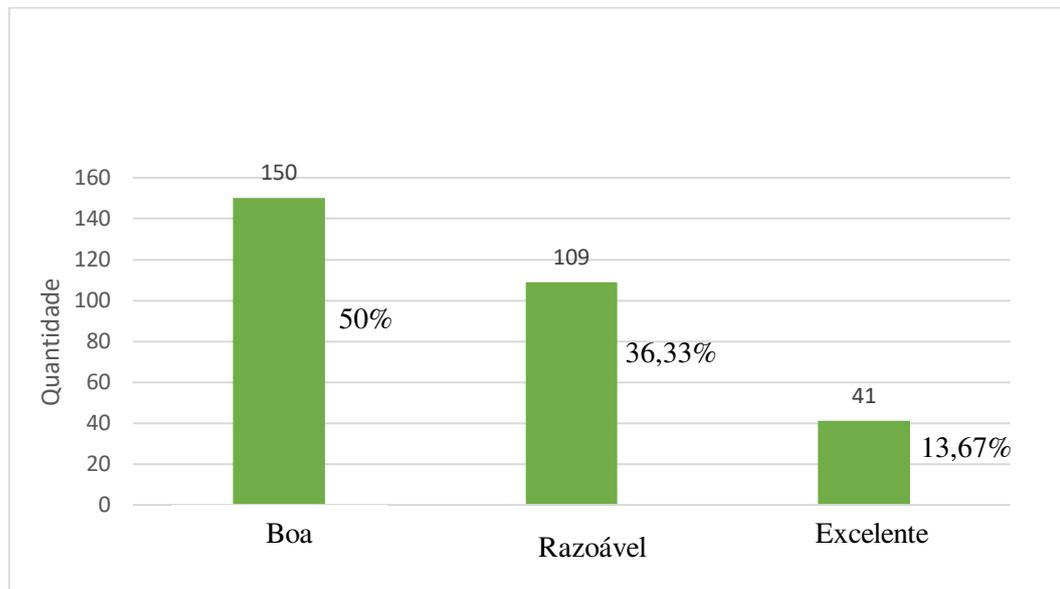
Gráfico 3- Interações medicamentosas potenciais de acordo com o início de ação

Fonte: Elaborada pelo autor

A maioria das interações encontradas possuem início de ação não especificado, podendo surgir a qualquer momento da terapia, inclusive após a alta do paciente, o que oferece grande risco e dificulta o manejo assim como as de início tardio.

Um exemplo de interação de início não especificado ocorre com a associação captopril e digoxina, onde o captopril altera a farmacocinética da digoxina, aumentando sua concentração. Interação de início tardio foi observada com a associação omeprazol e fenitoína. Estudos farmacocinéticos indicam que o omeprazol tem o potencial para inibir o metabolismo da fenitoína. Já uma interação de início rápido ocorre com o uso simultâneo de ampicilina e omeprazol, onde a redução do pH gástrico ocasionada pelo omeprazol, diminui a absorção da ampicilina (MICROMEDEX®, 2014).

Para a documentação, a maioria das interações (50%) possuem um bom embasamento na literatura, 36,33% possuem uma documentação razoável, e 13,67% são tidas como excelentes quanto a documentação, não havendo nenhuma interação com grau de conhecimento pobre ou improvável (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Interações medicamentosas potenciais de acordo com a documentação

Fonte: Elaborada pelo autor

Nas associações classificadas com boa documentação, a documentação existente sugere fortemente que a interação existe, mas faltam estudos mais detalhados, como ocorre com a interação entre captopril e hidroclorotiazida. As interações com documentação razoável a documentação disponível é pobre, mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar que a interação exista. Um exemplo de interação com documentação razoável é a associação haloperidol e prometazina. As interações classificadas como excelentes possuem múltiplos estudos controlados e mais de dois relatos de caso que estabelecem claramente a existência da interação. Um exemplo de interação bem documentada ocorre com o uso de ciprofloxacino e glibenclamida.

Nem todas as interações medicamentosas são clinicamente relevantes e, mesmo na presença de associações com riscos moderados a graves, antes da substituição ou suspensão dos fármacos envolvidos, admitem-se a monitorização clínico-laboratorial e a verificação da relação risco-benefício quanto ao seu uso (GOTARDELO et al, 2014).

A análise das prescrições de 24 horas levou em consideração que todos os medicamentos estariam sendo administrados ao mesmo tempo, ou em intervalos curto de tempo, porém, as administrações podem ocorrer ao longo do dia em horários diferentes. O que modifica a cinética do fármaco e, conseqüentemente, a ocorrência de interações. A via de administração não foi levada em consideração, visto que o programa utilizado não diferencia os medicamentos quanto

a sua forma farmacêutica. Como não houve acompanhamento dos pacientes não se sabe se o esquema terapêutico analisado foi alterado e utilizado por um curto período. Estes fatores podem ter superestimado a presença de interações.

6 CONCLUSÕES

- Os resultados encontrados demonstram uma potencial ocorrência de interações medicamentosas nas prescrições analisadas, perfil já encontrado em outros estudos.
- A maioria das interações encontradas apresentou mecanismo de ação farmacodinâmico, severidade moderada, início de ação não especificado e boa documentação.
- A polifarmácia foi fator determinante para a ocorrência das interações.
- Os anti-hipertensivos foi a classe de medicamentos mais envolvido nas interações encontradas, sendo o captopril o principal medicamento envolvido nas interações.
- Destaca-se o fato de dez medicamentos serem responsáveis por 97,98% das interações encontradas, sugerindo o estabelecimento de protocolos clínicos para a prescrição desses medicamentos.
- A identificação da presença de interações nas prescrições pode reduzir os problemas relacionados aos medicamentos.
- A partir dos resultados obtidos é possível avaliar os riscos envolvendo as prescrições.
- Como conduta para o manejo e monitoramento das interações, o farmacêutico, juntamente com a equipe multidisciplinar pode alertar sobre a ocorrência dessas interações, cabendo-lhes a avaliação risco/benefício da terapêutica utilizada.

REFERENCIAS

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Manual de Tecnovigilância:** abordagens de vigilância sanitária de produtos para a saúde comercializados no Brasil. Brasília, Ministério da Saúde, 2013. 629 p.

AGHAJANI, M. H.; SISTANIZAD, M.; ABBASINAZARI, M.; GHAMSARI, M. A.; AYAZKHO, L.; SAFI, O.; KAZEMI, K.; KOUCHEK, M. Potential Drug-drug Interactions in Post-CCU of a Teaching Hospital. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 1, p. 243-248, 2012.

ALMEIDA, S.M.; GAMA, C. S.; AKAMINE, N. Prevalência e classificação de interações entre medicamentos dispensados para pacientes em terapia intensiva. **Revista Einstein**, São Paulo, v.5, n.4, p.347-351, 2007.

ALYRIO, R.D. **Metodologia Científica**, PPGEN:UFRRJ, 2007.

AMARAL, D.M.D.; PERASSOLO, M.S. Possíveis interações medicamentosas entre os anti-hipertensivos e antidiabéticos em participantes do Grupo HIPERDIA de Parobé, RS (Uma análise teórica). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. São Paulo, v.33.n.1, p.99-105, 2012.

CAMPANA, E. M. G.; LEMOS, C.C.; Maria Eliane Campos MAGALHÃES, M.E.C.; BRANDÃO, A.A.; BRANDÃO, A.P. Interações e associações medicamentosas no tratamento da hipertensão – Bloqueadores alfa-adrenérgicos e vasodilatadores diretos. **Revista Brasileira de Hipertensão**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 4, p. 231-236, 2009.

CARREIRA, C. F. S.; BARRÊTO, V. F. T.; MOURA, A. P. G.; SILVA, P. R. J.; TEIXEIRA, N. A. M.; CANAVIEIRAS, S. A. Interações medicamentosas: um relato de caso sobre a avaliação e intervenção farmacêutica. In: ENCONTRO DE INICIAÇÃO À DOCÊNCIA, 11, 2008, João Pessoa. **Anais...João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba UFPB**. Disponível em: <http://www.prac.ufpb.br/anais/xenex_xienid/xi_enid/monitoriapet/ANAIS/Area6/6CCSDCFPET02.pdf>. Acesso em 12 dez. 2013.

COSTA, P.M. **Avaliação do perfil de prescrição num serviço hospitalar de psiquiatria**. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

DITADI, A. C.; COLET, C. Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar: uma revisão bibliográfica. **Revista Contexto & Saúde**, Ijuí, v. 9, n. 18, p. 29-36, jun. 2010.

FERREIRA, S. F.; NASCIMENTO J.W.L.; GRECO K.V.; MENEZES F.G. Avaliação de interações medicamentosas em prescrições de pacientes hospitalizados. **Revista Racine**, Porto Alegre, v. 16, n. 94, p. 67-70, 2006.

GARBER, S.M.; POUND, M.W.; MILLER, S.M. Hypoglycemia Associated with the Use of Levofloxacin. **American Journal of Health-System Pharmacy**. v.66, n.11, p. 1014-1019, 2009. Disponível em: http://www.medscape.com/viewarticle/713870_3. Acesso em: 10 de junho, 2014.

GERHARDT, T. E.; SILVEIRA, D.F. **Métodos de pesquisa**. Porto Alegre, editora da UFRGS, 2009.

GOOD, J.M.; BRADY, A.J.; NOORMOHAMED, F.H.; OAKLEY, C.M.; CLELAND, J.G. Effect of intense angiotensin II suppression on the diuretic response to furosemide during chronic ACE inhibition. **Circulation**. v. 90, n. 1, p. 218-224. 2004.

GOTARDELO D. R.; FONSECA L.R.; MASSON E.R.; LOPES L.N.; TOLEDO V.N.; FAIOLI M. A. Prevalência e fatores associados a potenciais interações medicamentosas entre idosos em um estudo de base populacional. **Revista Brasileira Medicina de Família e Comunidade**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 31, p. 11-118, jun. 2014.

HAMMES, J.A.; PFUETZENREITER, F.; SILVEIRA, F.; KOENIG, A.; WESTPHAL, G. A.; Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, Joinville, v. 20, n. 4, p. 349-354, nov. 2008.

HORN, J.R.; HANSTEN,P.D. Metoclopramide and Dyskinesia. **Pharmacy Times**. Disponível em: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2012/August2012/Metoclopramide-and-Dyskinesia>. Acesso em: 20 de maio, 2014.

KAWANO, D. F.; PEREIRA, R.L.; UETA, J. M.; FREITAS, O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. Ribeirão Preto, v. 42, n. 4, dez. 2006.

LIMA, C.L.P.; RIOS, P.S.S.; LIMA, C.M.; RIOS, M.C. Interações medicamentosas na hipertensão: Papel do farmacêutico no acompanhamento clínico dos pacientes. **Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde**. Aracajú, v. 13, n. 14, p. 69-81, jul. /dez. 2011.

LIMA, R. E. F.; CASSIANE, S. H. D. B. Interações medicamentosas potenciais de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Revista latino-americana de Enfermagem**, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 81-87, mar. /abr. 2009.

MARCOLIN, M.A.; CANTARELLI, M.G.; JUNIOR, M.G. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Revista de Psiquiatria Clínica**. Disponível em: <http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol31/n2/70.html>. Acesso em: 6 de jun, 2014.

MARQUITO, A.B.; FERNANDES, N.M.S.; COLUGNATI, F.A.B.; PAULA, R.B. Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. São Paulo, v. 36, n. 1, p. 26-34, 2014.

MAZZOLA, P.G; RODRIGUES, A.T.; CRUZ, A.P.; MARIALVA, M.; GRANJA, S.; BATTAGLINI, S.C.M.; FALCÃO, A.L.E.; MORIEL, P. Perfil e manejo de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições de UTI. **Revista Brasileira de farmácia hospitalar do serviço de saúde**. São Paulo, v. 2, n. 2, p. 15-19, mai./ago 2011.

MELGAÇO, T. B.; CARRERA, J. S.; NASCIMENTO, do D. E. B.; MAIA, C. do S. F. Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas. **Revista Paraense de medicina**, Belém, nov. 2011.

Micromedex® Healthcare Series. Thomson. Base de Dados. Available from: <https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/CS/70A4EC/PFActionId/pf.HomePage/ssl/true>. Acesso em: 14 de maio, 2014.

NAZARI, M. A.; MOQHADAM, N. K. Evaluation of Pharmacokinetic Drug Interactions in Prescriptions of Intensive Care Unit (ICU) in a Teaching Hospital. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 3, p. 215-218, 2006.

OLIVEIRA JUNIOR, N.A.; ANDRÉA, E.M.; MACIEL, W.A.; SIQUEIRA, L.R.S.; ATIÉ, J.; COSENZA, R. O Eletrocardiograma e a Síndrome de QT Longo. **Revista Brasileira de Cardiologia**. Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, p. 177-182, set. 2004.

PAZ, K.D.; RODRIGUEZ, T.N.; FILHO, J.P.M. **Inibidores da bomba protônica**. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3991. Acesso em: 20 de jun. 2014.

PIVATTO JÚNIOR, F.; GODOY, D.B.; PIRES, D.F. dos S.; PIETROBON, E.; ROSA, F. T.A.; SARAIVA, J. de S.; BARROS, H.M.T. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. **Revista da Associação médica do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 53, n. 3, p. 251-256, set. 2009.

POLZIN, A.; ZEUS, T.; SCHRÖR, K.; KELM, M.; HOHLFELD, T. Dipyron (Metamizole) Can Nullify the Antiplatelet Effect of Aspirin in Patients With Coronary Artery Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 18, p. 1725- 1726, 2013. Disponível em: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1729175>. Acesso em: 20 de jun. 2014.

PORTELA, G.L. **Abordagens teórico-metodológicas**. Projeto de Pesquisa no ensino de Letras para o Curso de Formação de Professores da UEFS. Feira de Santana-BA, 2004. Disponível em: http://www.paulorosa.docente.ufms.br/metodologia/AbordagensTeoricoMetodologicas_Portela.pdf. Acesso em: 20 de jan. 2014.

RAHMAWATI, F.; HIDAYATI, N.; ROCHMAH, W.; SULAIMAN, S.A.S. Potentiality of drug-drug interactions in hospitalized geriatric patients in a private hospital, Yogyakarta, Indonesia. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, Yogyakarta, v. 3, p. 191-194, 2010.

RAO, A.S.; CAMILLERI, M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**. v. 31, n. 1, p. 11-19, jan. 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19886950>. Acesso em: 10 de maio, 2014.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 808p.

REIS, A.M.M.; CASSIANI, S.H.B. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. **Clinical Science**. [S.l.], v. 66, n. 1, p. 9-15, 2010.

REIS, C. M.V.; TAMIOZZO, V. M.; MENEZES, R.A. de O.; SOUZA, M.J.C.; BARBOSA, F.H.F.; KUBOTA, K. Avaliação das interações medicamentosas de uma unidade de terapia intensiva de Macapá – Amapá, Brasil. **Revista Ciência Equatorial**, Amapá, v. 3, n. 1, p. 38-48, 2013.

RIBEIRO, D.F.; LIMA, E.K.N.C. **Possíveis interações farmacológicas entre psicotrópicos e a politerapia realizada por pacientes adultos da cidade de Anápolis, Goiás**. 2011. 101 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, 2011.

SANTOS, J.C.; JUNIOR, M.F.; RESTINI, C.B.A. Potenciais interações medicamentosas identificadas em prescrições a pacientes hipertensos. **Revista Brasileira de Clínica Médica**. Ribeirão Preto –SP, v. 10, n. 4, p. 308-317. jun. 2012.

SECOLI, S.R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista Escola de Enfermagem USP**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.

SEHN, R.; CAMARGO, A. L.; HEINECK, I.; FERREIRA, M. B.C.; Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Revista Infarma**, [S.l.] v.15, n. 9-10, p. 77-81, out. 2003.

SIENA, Osmar. **Metodologia da pesquisa científica: elementos para elaboração e apresentação de trabalhos acadêmicos**. Porto Velho, 2007.

SILVA JÚNIOR, E. D.; SETTE, I. M. F.; BELÉM, L. F.; PEREIRA, G. J. S.; BARBOSA, J. A. A. Interação medicamentosa entre anti-inflamatórios não-esteróides e anti-hipertensivo em pacientes hipertensos internados em um hospital público: uma abordagem em farmacovigilância. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 32, n. 1, p. 18-28, 2008.

SILVA, N.M.O.; CARVALHO, R.P.; BERNARDES, A.C.A.; MORIEL, P.; MAZZOLA, P.G.; FRANCHINI, C.C. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v. 2, n. 31, p. 171-176, dez. 2010.

SOHERWARDI, S.; CHOGTU, B.; FAIZAL, P. Surveillance of the Potential Drug-Drug Interactions in the Medicine Department of a Tertiary Care Hospital. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v.6, p.1258-1261, set. 2012.

SOUZA, G.B.; AZEVEDO, J.L.; BARROS, J.F.C.; ARDIZZON, Z.M.; PEREIRA, M.I.; PESSANHA, M.C.M.; JULIANO, A.F.; IARAÚJO, I.F.; ARAÚJO, V.L.; SOARES, F.H.; ABREU, P.A.; SILVA, J.S. Interações medicamentosas em um hospital universitário. Interação de digoxina-furosemida. **Revista Farmácia Hospitalar**, Niterói- RJ, jul, 2012.

Universidade Federal de Campina Grande/ **Hospital Universitário Alcides Carneiro**. Disponível em: http://www.ufcg.edu.br/prt_ufcg/orgaos_suplementares/hu/hu.php. Acesso em: 02 jan. 2014.

WEBER, D.; BUENO, C.S.; OLIVEIRA, K.R. Análise das prescrições medicamentosas de um hospital de pequeno porte do noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Rio Grande do Sul, v. 33, n. 1, 2012.

YUNES, L.P.; COELHO, T. de A.; ALMEIDA, S.M. de. Principais interações medicamentosas em pacientes da uti-adulto de um hospital privado de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. São Paulo, v. 2, n. 3, p. 23-26, dez. 2011.