

Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados

ROSSANO SEHN¹
ALINE LINS CAMARGO²
ISABELA HEINECK³
MARIA BEATRIZ CARDOSO FERREIRA⁴

1. Farmacêutico pela Faculdade de Farmácia da UFRGS.
2. Farmacêutica do Centro de Informações sobre Medicamentos, CIM-RS.
3. Professora adjunta do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos da Faculdade de Farmácia da UFRGS. CIM-RS, Faculdade de Farmácia, Av. Ipiranga, 2752, Santa Cecília, Porto Alegre, 90610-000 – e-mail: isabelah@farmacia.ufrgs.br
4. Professora adjunta do Departamento de Farmacologia do ICBS da UFRGS.

INTRODUÇÃO

Apesar de alguns problemas relacionados aos medicamentos serem imprevisíveis, muitos estão associados à ação farmacológica e, algumas vezes, podem ser esperados. Entretanto, na prática clínica, esta informação prévia pode não ser suficiente, pois, muitas vezes, os pacientes utilizam vários medicamentos, fazendo com que a previsão da magnitude e da especificidade da ação de qualquer fármaco diminua^{7,8}.

Muitos dos problemas relacionados aos medicamentos são causados por interações medicamentosas⁷. O termo interações medicamentosas se refere à interferência de um fármaco na ação de outro⁶ ou de um alimento ou nutriente na ação de medicamentos^{7,8,15}.

É importante lembrar que existem interações medicamen-

tosas benéficas ou desejáveis^{8,6,15}, que têm por objetivo 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^{8,6}.

As interações indesejáveis 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 terapêutico⁸. 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 doença⁷.

Alguns fatores relacionados à utilização de medicamentos, como efeito farmacológico múltiplo, prescrições múltiplas, não-compreensão do paciente em relação ao tratamento farmacológico,

uso abusivo de medicamentos, desinformação dos prescritores e dispensadores⁷ e uso de medicamentos por automedicação⁸, contribuem para a ocorrência de interações medicamentosas.

Há muitos fatores que influenciam na resposta de um medicamento. Existem relatos de que alguns pacientes têm predisposição a desenvolver efeitos adversos. Fatores genéticos, idade, condições gerais de saúde, funções renal e hepática, consumo de álcool, tabagismo, dieta, assim como fatores ambientais, influenciam a suscetibilidade para interações medicamentosas^{7,15}.

Algumas interações medicamentosas apresentam potencial para causar danos permanentes, muitas são responsáveis por deterioração clínica do paciente - hospitalizações, aumento no tempo de internação, enquanto que outras são leves e não exigem medidas especiais¹⁵.

Uma crescente atenção tem sido direcionada para as interações medicamentosas, nos últimos anos, principalmente, no meio hospitalar. Muitos programas informatizados têm sido desenvolvidos e são apontados na literatura como uma importante ferramenta na revisão de prescrições médicas⁷. Estes, quando utilizados em hospitais, têm demonstrado resultados satisfatórios, visto que se mostram capazes de reduzir as interações medicamentosas^{2,3,4,13}. Alguns autores relatam como vantagens agilidade na análise das prescrições, redução de erro de medicação, tempo de internação e gastos^{2,3,17}.

Estudos que comparam a eficiência de farmacêuticos e de programas informatizados em detectar interações medicamentosas concluem que os programas identificam um maior número de interações, sendo, desta forma, mais eficientes do que o profissional farmacêutico^{2,14,16}. Por outro lado, Dicasteri *et al*⁵ alertam para o fato de que a probabilidade de detectar interações irrelevantes aumenta com a utilização daquela ferramenta. Outros autores, também, observam a necessidade de um maior desenvolvimento dos programas informatizados^{4,5,17}. Mackowiak & Hayward¹² abordam o desafio que é desenvolver programas eficientes.

Wiltink¹⁷, também, recomenda a utilização de programas informatizados para a avaliação da prescrição médica e destaca a importância do farmacêutico em controlar e avaliar os medicamentos prescritos, no hospital, mas, principalmente, aqueles que os pacientes trazem consigo, já que os programas não podem identificar interações com estes medicamentos. A presença de interações é um risco permanente, em hospitais, e merece ser investigada¹³.

MATERIAL E MÉTODOS

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é um hospital-escola de nível terciário, com aproximadamente 700 leitos. Para a realização deste estudo, foram observadas prescrições médicas de pacientes que ingressaram em unidades de internação de clínica médica no HCPA, nos meses de agosto e setembro de 2001. Ressalta-se que apenas as prescrições foram avaliadas, não havendo acompanhamento dos pacientes. É importante salientar que este trabalho foi desenvolvido utilizando dados de um estudo mais abrangente sobre reações adversas, de forma que há consentimento informado para análise dos mesmos.

Os dados correspondem às prescrições do primeiro dia de internação, naquelas unidades, de pacientes com admissão aos domingos, terças e quintas-feiras. Foram coletadas as variáveis: nome do medicamento, posologia, apresentação farmacêutica, via e horários de administração. Estas variáveis foram registradas em ficha desenvolvida exclusivamente para este estudo.

Para verificar as possibilidades de interações foram utili-

zadas 3 fontes bibliográficas terciárias: o livro *Drug Interaction Facts*¹⁵, que é especializado em interações medicamentosas; as monografias dos fármacos da base de dados *Drugdex* (MICROMEDEX)¹⁰, que sofrem atualizações a cada 3 meses, e a base de dados elaborada pela *Organización Farmacéutica Colegial*¹, disponível no endereço www.portalfarma.com.

As interações foram classificadas quanto ao seu perfil em: *Farmacocinéticas*: quando era constatada a possibilidade de interferência de um dos fármacos nos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção de outro^{8,9,15}; *Farmacodinâmica*: quando fármacos de efeitos semelhantes ou contrários são administrados conjuntamente^{7,8,9,15}. Fármacos de ação semelhante podem apresentar um efeito sinérgico, ao passo que a co-administração dos que apresentam ações contrárias pode resultar em antagonismo. Estas interações independem da ocorrência de ligação a um mesmo sítio receptor⁸. As interações cujos mecanismos não estão estabelecidos, como as existentes entre hidrocortisona e teofilina, foram alocadas na categoria *não-especificada*.

Com base na literatura, o impacto da interação sobre o paciente foi avaliado. Desta forma, foram classificadas como interações *graves* àquelas potencialmente ameaçadoras para a vida ou capazes de causar danos permanentes, como *moderadas* aquelas cujos efeitos causam deterioração clínica do paciente, que exijam tratamento adicional, hospitalização ou aumento no período de internação, e como *leves* aquelas cujos efeitos normalmente são suaves, podem ser incômodas ou passar despercebidas, mas não afetam significativamente o efeito da terapia e normalmente não exigem tratamento adicional¹⁵.

A velocidade com que a interação se manifesta foi avaliada, utilizando-se as referências anteriormente citadas. Foram classificadas como *interações de início rápido* aquelas cujo efeito é evidente nas 24 horas após a administração dos medicamentos. Como *tardias* foram classificadas aquelas cujo efeito torna-se evidente dias ou semanas após a administração dos fármacos¹⁵.

As interações foram ainda classificadas segundo o conhecimento científico existente a seu respeito. Foram classificadas como *bem documentadas* aquelas em que a alteração dos efeitos farmacológicos ou de parâmetros farmacocinéticos foi observada em estudos controlados realizados em humanos; quando observações clínicas suportam a ocorrência da interação; ou quando, na impossibilidade da realização de estudos em humanos, suspeitas de interações provenientes de relatos de casos ou estudos não-controlados foram confirmadas em experimentos com animais¹⁵.

Por outro lado, as interações foram alocadas na categoria *documentação insuficiente* quando, apesar de terem sido demonstradas alterações farmacocinéticas, não foram constatadas alterações na resposta esperada dos tratamentos; ou quando a evidência da interação era baixa¹⁵.

RESULTADOS

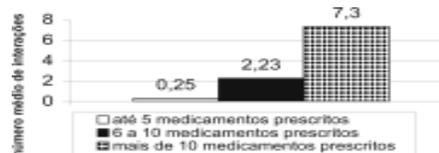
Foram analisadas prescrições médicas de 40 pacientes, onde 81 variedades de medicamentos foram encontradas. Para 54 medicamentos, detectaram-se interações, perfazendo um total de 124 interações potenciais. Assim, dos 81 medicamentos prescritos, para 66,7% deles (54) detectaram-se interações. Convém salientar que, das 124 interações, 82 variedades estão presentes.

A média de fármacos por prescrição foi de 7,8. Os medicamentos mais prescritos foram a metoclopramida, prescrita para 95% dos pacientes, o paracetamol para 70% e a heparina sódica para 50%. Constatou-se também que 65% das prescrições (40) continham pelo menos uma interação medicamentosa potencial, sendo a média igual a 3,1.

Tabela 1: Relação entre o número de medicamentos prescritos e presença de interações.

Número de medicamentos prescritos	Número de pacientes (%)	Número de prescrições com interação	% de interação
Até 5	08 (20)	02	25,0
De 6-10	22 (55)	14	63,6
Mais de 10	10 (25)	10	100,0
Total	40 (100)	26	-

Observou-se que 25% das prescrições com até cinco medicamentos apresentavam interações medicamentosas potenciais, assim como 63,6% das que apresentavam de seis a dez medicamentos prescritos e 100% das que continham mais de dez medicamentos prescritos (tabela 1). A relação entre o número de medicamentos prescritos e a média de interações por prescrição encontra-se na figura 1.

Figura 1 - Relação entre número de interações medicamentosas potenciais por paciente e número de medicamentos prescritos

Os resultados a seguir descritos dizem respeito à análise das interações medicamentosas potenciais encontradas.

Tabela 2: Fármacos mais envolvidos em interações medicamentosas potenciais.

Medicamento	Número de prescrições	Incidência nas prescrições	%
furosemida	10	36	29,0
captopril	13	24	19,4
digoxina	04	19	79,2
paracetamol	28	15	12,1
propranolol	02	12	09,7
metoclopramida	38	11	08,9
ciclosporina	02	10	08,1
ácido acetilsalicílico	04	08	06,4
dipirona	16	08	06,4
heparina sódica	20	08	06,4

A tabela 2 apresenta a relação dos fármacos que mais frequentemente estariam envolvidos em interações. De acordo com a literatura consultada, das 124 interações potenciais encontradas estes fármacos estão envolvidos em 103 delas. As associações com maior potencial para desenvolver interações são demonstradas na tabela 3.

Tabela 3: Interações medicamentosas potenciais com maior incidência nas prescrições.

Interação	Frequência	%
Furosemida/paracetamol	10	8,6
Furosemida/captopril	07	5,6
Dipirona/captopril	04	3,2
Digoxina/metoclopramida	04	3,2
Digoxina/captopril	03	2,4
Digoxina/furosemida	03	2,4
Ácido acetilsalicílico/captopril	03	2,4
Total	34	27,8

Quanto à gravidade, os seguintes resultados foram encontrados: 37,9% das interações potenciais foram consideradas leves, 48,4% moderadas e 3,2% graves. Não foram possíveis de classificar 10,5% das interações por ausência de dados. As quatro interações classificadas como graves foram: digoxina/ amiodarona, digoxina/ verapamil, espirinolactona/ cloreto de potássio e a associação sulfametoxazol+ trimetoprima/ciclosporina.

As formas sugeridas pelas fontes terciárias para evitar ou lidar com as interações e seus percentuais aparecem na tabela 4.

Tabela 4: Manejo clínico sugerido para as interações medicamentosas

Manejo clínico	Frequência	%
Monitorização do paciente	90	72,6
Ajuste de dose	56	54,2
Troca ou suspensão de um medicamento	44	35,5
Ausência de precauções	21	16,9
Alteração de intervalo de administração	12	9,7
Outros	9	7,2

Observou-se, também, que 46,1% das interações foram classificadas como farmacocinéticas, 45,3% como farmacodinâmicas e 8,6% foram classificadas como de mecanismo indefinido.

A respeito do grau de conhecimento, 15,3% são bem estudadas, enquanto que 84,7% necessitam de comprovação. Quando classificadas quanto ao tempo de início, 25% iniciam rapidamente, 58,9% apresentam início tardio e, para 25,8% das interações, a literatura não estabelece o tempo de início.

DISCUSSÃO

A utilização de medicamentos em pacientes hospitalizados é sabidamente maior do que em pacientes tratados na comunidade. Segundo os resultados apresentados, para a grande maioria (80%) dos pacientes, foram prescritos, no primeiro dia de internação, seis ou mais medicamentos. Entre os cinco medicamentos mais prescritos, três (metoclopramida, paracetamol e dipirona) foram indicados em caráter "se necessário". Desta forma, a média de medicamentos utilizados deve ser um pouco inferior à média encontrada para medicamentos prescritos.

A relação entre o número de medicamentos e o número de interações medicamentosas já está documentada, e os resultados deste estudo vêm ao encontro desta informação. Segundo a análise realizada, 100% dos pacientes que apresentavam mais de dez medicamentos em sua prescrição estavam expostos a uma ou mais interações medicamentosas potenciais, sendo a média de interações para este grupo igual a 7,3 (figura 1).

Outro resultado que chama atenção é que dez fármacos, dos 81 prescritos, estariam envolvidos em 83% das interações medicamentosas potenciais (tabela 2). Marcante também é o fato de sete interações potenciais detectadas serem responsáveis por aproximadamente 30% das interações (tabela 3). Como ter um controle total sobre todos os medicamentos de uma prescrição e suas possíveis interações é tecnicamente inviável, o profissional da saúde deve preocupar-se com aqueles medicamentos com maior potencial de desencadear interações medicamentosas e com aquelas mais frequentes.

Encontrou-se quatro (3,2%) interações classificadas como graves, ou seja, que colocam em risco a vida dos pacientes ou podem promover o surgimento de danos permanentes. Em duas delas, observou-se o envolvimento da digoxina, responsável também por 15,3% das interações encontradas, embora esteja presente em apenas quatro prescrições. A digoxina é um exemplo de fármaco que deveria receber atenção especial dos profissionais, para reduzir as interações medicamentosas em hospitais.

Ressalta-se também que 48,4% das interações apresentam risco moderado, ou seja, poderiam causar deterioração clínica do paciente, exigiriam tratamento adicional ou aumento no período de internação. Todas estas implicações, negativas para o paciente, teriam como consequência aumento de custos para a instituição. As interações classificadas como leves representam 37,9% e, como

podem trazer algum desconforto para o paciente, são também indesejáveis. A presença de uma equipe treinada para avaliar as interações poderia alterar este perfil.

Os procedimentos para evitar e lidar com as interações sugeridos na literatura consultada foram os seguintes: monitorização do paciente, ajuste de dose, troca ou suspensão de um dos medicamentos, mudança dos horários de administração, entre outros. Em muitos casos, a monitorização atua de forma preventiva. Desta forma, a detecção de alterações na concentração plasmática dos medicamentos, por exemplo, direcionam para um ajuste de dose, substituição ou suspensão de fármacos ou outro procedimento para evitar prejuízos à saúde do paciente.

Adequar os horários de administração é, também, uma forma de lidar com as interações medicamentosas potenciais. Para a digoxina, quando da utilização com metoclopramida, a literatura sugere a prescrição de formas líquidas com a finalidade de aumentar a velocidade de absorção e desta forma reduzir a influência da metoclopramida sobre sua absorção.

A falta de estudos a respeito das interações também chama atenção, visto que 84,7% das interações encontradas na literatura necessitam ser mais estudadas a fim de se estabelecer com segurança o risco que oferecem aos pacientes.

Por falta de estudos, também, 25,8% das interações não foram classificadas quanto ao tempo que levam para se desenvolverem. Cerca de 59% apresentam um desenvolvimento tardio e 25,8% rápido (até 24 horas). Esta última classe deveria receber uma atenção maior. Porém é importante ressaltar que as de desenvolvimento tardio, muitas vezes, oferecem grande risco, pois o paciente pode já ter deixado o hospital quando do seu desenvolvimento.

CONCLUSÃO

A presença de interações medicamentosas é um risco permanente em hospitais e a utilização de programas informatizados parece ser a forma mais efetiva de identificá-las¹³. A instituição de medidas que visem a redução deste problema deve tomar como base a avaliação do perfil das prescrições médicas. Neste sentido, a realização de estudos de utilização de medicamentos que forneçam dados sobre as prescrições e mais especificamente sobre as interações medicamentosas podem contribuir para o estabelecimento de estratégias de ação.

Além da possibilidade de utilização de programas informatizados e de estudos que retratem a utilização do arsenal terapêutico, no hospital, ficou evidente a importância de conscientização da equipe de profissionais envolvidos nos processos de prescrição, dispensação e administração dos medicamentos. É importante ressaltar que a educação continuada de profissionais que atuam em hospitais mostrou-se importante na redução de interações medicamentosas¹¹.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORGANIZACIÓN Farmacéutica Colegial. Base de datos del medicamento do Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Organización Farmacéutica Colegial*. Disponível em: <http://www.portalfarma.com>
2. BATES, D.W.; TEICH, J.M.; LEE, J.; SEGER, D.; KUPERMAN, G.J.; MALUF, N. *et al.* The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc*, v.6, n. 4, p.313-21, 1999.
3. CODINA, C.; COROMINAS, N.; ROCA, M.; TUSET, M.; CACHO Y SOY, D. *et al.* Comparative study of an expert system application in the prescription of medications. *Med Clin (Barc)*, v. 109, n.14, p. 538-41,1997.
4. DEL FIOL, G.; ROCHA, B.H.; NOHAMA, P. Design, implementation and evaluation of a clinical decision support system to prevent adverse drug events. *Stud Health Technol Inform*, v. 77, p. 740-4, 2000.
5. DICASTRI, A.; JACQUOT, J.M.; HEMMI, P.; MOATI, L.; ROUY, J.M.; COMPAN B. *et al.* *Drug Interactions – A study of 409 prescriptions at discharge from geriatric hospitalization*. *Therapie*, v. 50, n.3, p. 259-264, 1995.
6. TEIXEIRA, C.C.; WANNMACHER, L. Interações Medicamentosas. In: FUCHS, F.D; WANNMACHER, L. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. P.48-50.
7. HUSSAR, D.A Drug Interactions. In: GENNARO, A.R. *Remington: the science and practice of pharmacy*. 20ed., Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.1746-61.
8. LISBOA, S.M.L. Interações e Incompatibilidades Medicamentosas. In: GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M. *Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Editora Atheneu, 2000. p. 147-63.
9. NIES, A.S.; SPIELBERG, S.P. Princípios da Terapêutica. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. *Goodman & Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2001. p. 31-44.
10. HUTCHISON, T.A.; SHAHAN, D.R.; ANDERSON, M.L. DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (vol. 111 expires [31/03/02]).
11. KOLSTER, J.; MARTI, A.; KOLSTER, C.C.; FONSECA, A. Consecuencias de un reporte sobre interacciones medicamentosas en una emergencia hospitalaria. *GEN*, v. 47, n.4, p.204-8, 1993.
12. MACKOWIAK, L.R.; HAYWARD, S.L. Issues of decision support in institutional pharmacy systems. *Pharm Pract Manag Q*, v. 18, n. 1, p. 35-45, 1998.
13. MARTI, A.; KOLSTER, C.; KOLSTER, J. Principales interacciones medicamentosas en una emergencia hospitalaria: análisis de 100 casos. *GEN*, v. 46, n.1, p. 4-9, 1992.
14. MORRELL, R.; WASILAUSKAS, B.; WINSLOW, R. Expert systems. *Am J Hosp Pharm*, v. 51, n.16, p. 2022-30; 2045-6, 1994.
15. TATRO, D.S. *Drug Interaction Facts 1999*. St.Louis: Facts and Comparisons, 1999.
16. WEIDEMAN, R.A.; BERNSTEIN, I.H.; MCKINNEY, W.P. Pharmacist recognition of potential drug interactios. *Am J Health Syst Pharm*, v. 56, n. 15, p.1524-9, 1999.
17. WILTINK, E.H. Medication control in hospitals: a practical approach to the problem of drug-drug interactions. *Pharm World Sci*, v. 20, n. 4, p. 173-7, 1998.