

Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Graduação em Farmácia
Trabalho de Conclusão de Curso



**AVALIAÇÃO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS
ENVOLVENDO ANTIMICROBIANOS EM UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE ENSINO DE JOÃO
PESSOA – PB**

Rafaela Cavalcante da Nóbrega

Orientanda

Prof. Dra. Leônia Maria Batista

Orientadora

João Pessoa – PB

Abril/2013

RAFAELA CAVALCANTE DA NÓBREGA

**Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais Envolvendo
Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital
Público de Ensino de João Pessoa – PB**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Leônia Maria Batista

Orientadora

João Pessoa – PB

Abril/2013

N337a Nóbrega, Rafaela Cavalcante da.

Avaliação de interações medicamentosas potenciais envolvendo antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva de um hospital público de ensino de João Pessoa - PB / Rafaela Cavalcante da Nóbrega. - - João Pessoa: [s.n.], 2013.

40f.: il. -

Orientadora: Leônia Maria Batista.

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

*1. Interação medicamentosa. 2. Unidade de Terapia Intensiva.
3. Antimicrobianos.*

BS/CCS/UFPB

CDU: 615.015.2(043.2)

RAFAELA CAVALCANTE DA NÓBREGA

**Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais Envolvendo
Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital
Público de Ensino de João Pessoa – PB**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Professora Dr^a Leônia Maria Batista – UFPB
Orientadora

Professora M.Sc. Núbia Kelly Rodrigues Ribeiro – UFPB

Professor M.Sc. Pablo Queiroz Lopes – UFPB

RESUMO

A utilização de diversos medicamentos é uma prática comum adotada pelos clínicos na tentativa de melhorar a terapia medicamentosa. Entretanto, há muitas situações em que determinadas associações são inúteis e, podem até mesmo gerar interações medicamentosas (IM) prejudiciais ao usuário. A situação para ocorrência de IMs prejudiciais é particularmente favorável em ambiente hospitalar já que os pacientes recebem vários medicamentos diferentes no curso da internação. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo analisar IMs envolvendo antimicrobianos em pacientes internos na UTI de um hospital público de ensino. Para tanto, realizou-se um estudo de caráter descritivo e retrospectivo onde foram selecionadas 62 prescrições únicas de usuários de ambos os sexos, digitalizadas, aviadas entre os meses de janeiro e fevereiro de 2013 e que continham dois ou mais medicamentos, sendo pelo menos um deles um antimicrobiano. Para análise das IMs foi utilizada como fonte bibliográfica a base de dados “Drug Interactions Tool” do Micromedex[®] na versão 2.0. Os resultados apontaram que dentre os fármacos antifúngicos e antivirais mais prescritos estavam, respectivamente: fluconazol (61,5%) e aciclovir (100%). Já em relação aos antibacterianos, obteve-se a teicoplanina (13,6%) seguida da ceftriaxona e meropenem (ambos com 11,7%). Das prescrições avaliadas 30,65% apresentaram pelo menos uma IM, sendo estas farmacocinéticas (67,6%), farmacodinâmicas (21,6%) e de perfil farmacocinético desconhecido (10,8%). A maioria das IMs constatadas possuía documentação científica excelente (43,24%), tempo de início rápido (43,2%) e gravidade moderada (62,2%). Acredita-se que a diminuição da ocorrência danosa de IMs é um desafio possível de ser vencido e a divulgação de informações aos profissionais da saúde sobre o tema é importante na prevenção das mesmas, contribuindo para assegurar uma terapêutica adequada e de qualidade ao usuário.

Palavras-chaves: Interação medicamentosa, unidade de terapia intensiva, antimicrobianos

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO.....	06
1.1. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	07
1.2. CLASSIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	09
1.3. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM AMBIENTE HOSPITALAR.....	14
1.4. ANTIMICROBIANOS.....	15
1.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
2. ARTIGO CIENTÍFICO.....	22
2.1. INTRODUÇÃO.....	24
2.2. MATERIAL E MÉTODOS.....	26
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
2.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
2.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

1. Referencial Teórico

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Na atualidade as interações medicamentosas (IM) tem se constituído em importante objeto de investigação. O número de medicamentos disponibilizados no mercado é grande e a utilização de vários fármacos tem sido uma estratégia utilizada no tratamento de alguns pacientes, o que elevam as chances de ocorrência de interações. Dessa forma, as IM são reconhecidas como uma importante questão de saúde, tendo em vista que podem levar ao insucesso terapêutico sem, muitas vezes, mostrar nenhum dano aparente no paciente. Apesar disso, a combinação de fármacos pode ser benéfica, apropriada e suportada por evidência, em diversas situações clínicas (TIRKKONEN; LAINE, 2004; BROEIRO; MAIO; RAMOS, 2008).

O uso de muitos fármacos frequentemente é fundamental para obter o objetivo terapêutico desejado ou tratar doenças coexistentes. Quando os médicos utilizam diversos fármacos ao mesmo tempo, encaram o problema de saber se determinada associação em certo paciente tem o potencial de ocasionar interação e, caso tenha, como tirar vantagem dessa interação se ela resultar em melhora do tratamento, ou como evitar as consequências de uma interação adversa (GOODMAN & GILMAN, 2006).

Uma Interação medicamentosa (IM) diz respeito à possibilidade de um fármaco alterar a intensidade dos efeitos farmacológicos de outro fármaco administrado concomitantemente (interações do tipo medicamento-medicamento). Alguns autores admitem ainda como sendo IM um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de alimento, bebida, planta medicinal ou algum agente químico ambiental (GOODMAN & GILMAN, 2006; HOEFLER, 2011; BRASIL, 2009; STOCKLEY, 2008).

Quando dois fármacos interagem, a resposta farmacológica final poderá resultar em:

- Aumento de efeitos de um dos fármacos;
- Aparecimento de efeitos novos (diferente dos observados com quaisquer dos fármacos utilizados isoladamente);
- Inibição dos efeitos de um fármaco por outro;
- Nenhuma modificação no efeito final, apesar da cinética e do metabolismo de um ou ambos os fármacos terem sido substancialmente alterados (KAWANO *et al.*, 2006).

Embora a maioria das IMs reflita negativamente no estado clínico do paciente, algumas interações podem ser benéficas. Como exemplo, cita-se o uso de carvão no tratamento de intoxicação exógena por fármacos como a carbamazepina e fenobarbital, pela redução da absorção inicial destes fármacos no intestino e também da reabsorção após excreção biliar ou secreção intestinal. Outro exemplo bastante conhecido sendo usualmente utilizado na prática clínica é a inibição da secreção tubular renal da penicilina pela probenicida, que aumenta a concentração sanguínea e prolonga os efeitos terapêuticos deste fármaco (KAWANO *et al.*, 2006).

Na prática clínica, muitas das IMs têm importância relativa, com pequeno potencial lesivo para os pacientes. Porém, há interações com efeitos adversos graves que podem levar o paciente a óbito, o que ressalta a importância do conhecimento das interações e da identificação precoce dos pacientes em risco (OGA; BASILE; CARVALHO, 2002).

1.2. CLASSIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As IMs podem ser **reais** ou **potenciais**. Consideram-se interações reais, as que podem ser comprovadas a partir de sinais e sintomas do paciente e por testes laboratoriais que comprovem a redução ou aumento do fármaco A devido ao fármaco B. Já as IMs potenciais representam a possibilidade de um medicamento alterar os efeitos farmacológicos de outro medicamento administrado concomitantemente, neste caso a interação pode ocorrer ou não e dependerá de um conjunto de fatores para que aconteça. Dessa forma, a maioria dos estudos sobre o tema investiga o potencial para IM (LIMA, 2007).

Existem vários mecanismos pelos quais os fármacos podem interagir; todavia esses mecanismos podem ser, em sua maioria, classificados em **farmacocinéticos** e **farmacodinâmicos**. Com frequência, é clinicamente útil conhecer o mecanismo envolvido em determinada IM, visto que ele pode influenciar tanto o momento quanto os métodos para evitar a interação específica (GOODMAN & GILMAN, 2006; KATZUNG, 2006; STOCKLEY, 2010).

As **interações farmacocinéticas** são caracterizadas por interferirem no padrão de **absorção, distribuição, metabolização** ou **excreção** dos medicamentos. Esse tipo de IM é frequentemente verificado pela mudança em um ou mais parâmetros cinéticos do medicamento como o nível sérico, tempo de meia vida, total de medicamento excretado na urina, entre outros (GUASTALDI, 2006).

A **absorção** gastrintestinal de fármacos pode ser afetada pelo uso concomitante de outros agentes que:

- Apresentam grande área de superfície sobre a qual o fármaco pode ser adsorvido;
- Tem capacidade de ligação ou quelação;
- Alteram o pH gástrico;
- Alteram a mobilidade gastrintestinal;

- Afetam as proteínas de transporte, como a P-glicoproteína (KATZUNG, 2006).

As IMs que afetam a **distribuição** dos medicamentos, ou seja, o transporte destes da corrente sanguínea para órgãos e tecidos, ocorrem quando agentes que possuem alta ligação às proteínas plasmáticas (PP) deslocam outros de seus sítios de ligação às PP, aumentando a fração livre e elevando, assim, o nível sérico. Esta fração livre é responsável pela atividade farmacológica do medicamento. Por exemplo, o nível sérico da varfarina pode ser elevado através da co-administração com a aspirina, que apresenta alta ligação às PP. O resultado desta IM é o aumento potencial hemorrágico do anticoagulante (GUASTALDI, 2006).

As IMs que envolvem a **metabolização** dos fármacos podem aumentar ou diminuir a quantidade de fármaco disponível para ação pela inibição ou indução do metabolismo, respectivamente. As interações podem ocorrer entre fármacos administrados ou entre fármacos e alimentos ou outros agentes químicos (por exemplo, o álcool e outros solventes orgânicos). Os efeitos da indução ou inibição enzimática são mais evidentes quando os fármacos são administrados por via oral, porque o composto absorvido tem de passar pelo fígado antes de alcançar a circulação sistêmica. Além disso, a mucosa intestinal contém quantidades substanciais de CYP3A4, podendo metabolizar alguns fármacos antes que eles alcancem a circulação porta. O conhecimento das vias específicas do metabolismo de um fármaco e dos mecanismos moleculares de indução enzimática pode auxiliar no planejamento de estudos sobre possíveis interações medicamentosas (GOODMAN & GILMAN, 2006).

A **excreção** renal de um fármaco ativo também pode ser afetada em consequência de terapia farmacológica concomitante – alterações na capacidade de filtração glomerular, secreção e reabsorção no túbulo renal, que conseqüentemente, interferem no tempo de ação dos medicamentos. A excreção renal de certos fármacos que são ácidos fracos ou bases fracas pode ser influenciada por outros fármacos que afetam o pH urinário – processo que se dá devido a alterações na ionização do fármaco. No caso de alguns fármacos a secreção ativa nos túbulos

renais constitui uma importante via de eliminação. A P-glicoproteína transportadora está envolvida na secreção tubular ativa de alguns fármacos e a inibição desse transportador pode inibir a eliminação renal, com conseqüente elevação nas concentrações séricas de fármacos (GUASTALDI, 2006 e KATZUNG, 2006).

Quando uma IM provoca mudanças nas respostas dos pacientes sem alterar a farmacocinética do medicamento em questão e sem mudanças no nível sérico as mesmas são consideradas como **interações farmacodinâmicas**. Esse tipo de IM ocorre, geralmente, no local de ação dos medicamentos, afetando o mecanismo de ação, a relação entre concentração e efeito, o que resulta na variação das respostas farmacológicas (GUASTALDI, 2006 e KATZUNG, 2006).

As interações farmacodinâmicas podem ocorrer através de **sinergismo** ou **antagonismo**. Quando se administram simultaneamente fármacos com efeito farmacológicos semelhantes, observam-se habitualmente uma resposta aditiva ou sinérgica. Os dois fármacos podem ou não atuar sobre o mesmo receptor para produzir esses efeitos. Por outro lado, os fármacos com efeitos farmacológicos opostos podem reduzir a resposta a um ou ambos os fármacos. As IMs farmacodinâmicas são relativamente comuns a prática clínica, porém os efeitos adversos podem ser habitualmente minimizados se houver um conhecimento da farmacologia dos fármacos envolvidos. Dessa maneira, é possível antecipar as interações e tomar as contramedidas apropriadas (GUASTALDI, 2006 e KATZUNG, 2006).

As IMs podem ser classificadas ainda quanto ao seu **significado clínico**. Para que uma IM apresente significado clínico relevante é necessário que os resultados de sua ação tenham início rápido, representem risco à vida do paciente, estejam bem documentadas na literatura científica e apresentem alta probabilidade de ocorrerem na prática clínica (TATRO, 2006 *apud* LIMA, 2007).

Os medicamentos que possuem baixo índice terapêutico e efeitos farmacológicos potentes (isto é, fármacos em que pequenas variações da concentração plasmática resultam em alterações significativas dos efeitos

terapêuticos) apresentam alta probabilidade de participar de interações clinicamente relevantes. Exemplos destes medicamentos incluem, entre outros, os antibióticos aminoglicosídicos, anticoagulantes como varfarina e heparina, ciclosporina, digoxina, fenitoína, lítio, agentes hipoglicemiantes, carbamazepina, ácido valpróico e teofilina. Pacientes que fazem uso de medicamentos com baixo índice terapêutico devem ser constantemente monitorados devido à possibilidade de apresentarem IMs clinicamente relevantes (KAWANO *et al.*, 2006).

O início de uma determinada IM pode ser **rápido** ou **retardado**. Denomina-se início rápido aquele efeito que será evidenciado em 24 horas após administração dos medicamentos. São necessárias ações imediatas para evitar os seus efeitos nocivos. O início lento será evidenciado dias ou semanas após a administração dos medicamentos e não é necessária uma ação corretiva imediata. O tempo de início dos efeitos clínicos de uma IM pode ajudar os profissionais a determinar a urgência do atendimento e introduzir, quando necessário, medidas preventivas para as consequências dessa IM (OGA; BASILE; CARVALHO, 2002; GUASTALDI, 2006).

De acordo com a gravidade as interações são classificadas em:

- **Maior:** a interação pode ameaçar a vida do paciente, sendo o risco maior que o benefício;
- **Moderada:** a interação pode resultar em uma exacerbação da condição do paciente requerendo ou não uma alteração na terapia;
- **Menor:** geralmente não requer maior alteração na terapia visto que grande parte não provoca alteração no estado clínico dos pacientes (OLIVEIRA, 2009; DRUGS.COM, 2012).

As IMs leves e moderadas podem ser controladas facilmente através da redução de doses dos componentes ou distanciamento de intervalos de suas administrações. Já as classificadas como graves devem ser evitadas para não colocarem em risco a vida do paciente (OLIVEIRA, 2009; DRUGS.COM, 2012).

A maioria das IMs se encontra entre os graus moderados à leve, seguidas pelas interações de grau maior, além disso, elas dependem das condições do

paciente, ou seja, uma mesma interação em indivíduos diferentes poderá resultar em níveis de gravidade desiguais (OLIVEIRA, 2009).

A evidência científica (documentação) determina o grau de confiança da informação relativa à resposta clínica decorrente da IM. Para estabelecer tais níveis de evidência científica foram elaboradas cinco categorias:

- **Estabelecida:** quando há provas por meio da ocorrência da IM em estudos bem controlados;
- **Provável:** quando é típica, porém não comprovada clinicamente;
- **Suspeita:** quando há informações relativas ao evento, todavia é necessário um maior número de estudos;
- **Possível:** quando pode ocorrer, mas os dados são muito limitados;
- **Improvável:** quando não há nenhuma evidência de alteração dos efeitos clínicos no paciente (GUASTALDI, 2006).

Levando-se em consideração a previsibilidade de ocorrência, as IMs se dividem ainda em:

- **Altamente previsíveis:** onde ocorre interação em quase todos os pacientes aos quais se administra a combinação de fármacos que interagem;
- **Previsível:** observa-se a interação na maioria dos pacientes que recebe a combinação;
- **Não previsível:** a interação só é observada em alguns pacientes aos quais se administra a combinação;
- **Não estabelecida:** quando se dispõe de dados insuficientes para avaliar a previsibilidade (ROCHA, 2011).

1.3. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM AMBIENTE HOSPITALAR

A situação para ocorrência de IM é particularmente crítica em ambientes hospitalares já que os pacientes recebem vários medicamentos diferentes no curso da internação. Durante este período, um agravante é o fato de que, em geral, são adicionados novos fármacos à terapia anterior à internação, em geral desconhecida pelo médico. As possibilidades de interações ao nível sistêmico são múltiplas, felizmente, poucas dessas tem magnitude clínica para comprometer o tratamento. Contudo, uma parte dessas interações é de risco e ocorre em circunstâncias clínicas normais devendo ser rigorosamente rastreadas de forma a evitar danos ao paciente (MOURA; RIBEIRO; MAGALHÃES, 2007).

A magnitude da questão das IM em ambientes hospitalares agrava-se ainda mais quando se consideram algumas populações de pacientes, tais como: idosos, pacientes imunodeprimidos, pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) e os submetidos a procedimentos cirúrgicos (LIMA, 2007).

Nos pacientes em UTI, a infusão contínua de medicamentos vasoativos e a administração intermitente de outros (antimicrobianos, analgésicos, ansiolíticos, antieméticos) são comuns e necessárias. Em contrapartida, são situações potenciais para a ocorrência de IM, especialmente quando cuidados em relação à compatibilidade entre os medicamentos e os intervalos de administração entre eles não são considerados. Uma vez que, em muitos casos, tais interações são inevitáveis, elas devem ser avaliadas à luz da classe terapêutica (para a escolha apropriada de agentes que interfiram menos um com o outro) e da relação risco/benefício (ROCHA, 2011).

Dessa forma, a realização de estudos e avaliações quanto as IM em ambiente hospitalar deve ter a atenção concentrada nas interações de relevância clínica, capazes de desencadear toxicidade ou perda do efeito terapêutico. De acordo com a literatura estes casos correspondem a cerca de 10% a 15% do total de interações (MOURA; RIBEIRO; MAGALHÃES, 2007).

1.4. ANTIMICROBIANOS

Os fármacos antimicrobianos estão entre os mais notáveis exemplos dos avanços da medicina moderna. Muitas doenças infecciosas outrora consideradas incuráveis e letais são, hoje em dia, passíveis de tratamento com apenas alguns comprimidos. A atividade extraordinariamente poderosa e específica dos fármacos antimicrobianos decorre de sua seletividade para alvos que são exclusivamente dos microrganismos ou muito mais importantes neles do que nos seres humanos. Entre esses alvos destacam-se as enzimas envolvidas na síntese das paredes celulares de bactérias e fungos, os ribossomos bacterianos, as enzimas necessárias para a síntese de nucleotídeos e a replicação do DNA e os mecanismos de replicação dos vírus (KATZUNG, 2006).

As drogas antimicrobianas mais comumente prescritas podem ser classificadas como apresentado a seguir:

- **Penicilinas:** Refere-se a um grupo de mais de cinquenta antibióticos quimicamente relacionados. Todas as penicilinas possuem em comum uma estrutura central contendo um anel β -lactâmico, denominado núcleo, e, se diferenciam entre si pelas cadeias laterais ligadas a este. Esta classe de antimicrobianos impede a ligação transversal dos peptidoglicanos, interferindo, assim, nos estágios finais da formação da parede bacteriana (TORTORA; FUNKE; CASE, 2005).
- **Cefalosporinas:** São antimicrobianos β -lactâmicos estreitamente relacionados, tanto em estrutura como em função, com as penicilinas, apresentando, ainda, o mesmo mecanismo de ação destas. Como vantagem, tendem a ser mais resistentes do que as penicilinas à inativação pelas β -lactamases produzidas por algumas bactérias (HARVEY; CHAMPE; FISHER, 2008).

- **Carbapenêmicos:** São uma classe de β -lactâmicos que substituem um átomo de carbono por um enxofre e acrescentam uma ligação dupla ao núcleo da penicilina. Esses antimicrobianos possuem amplo espectro de ação e atuam inibindo a síntese da parede celular bacteriana (TORTORA; FUNKE; CASE, 2005).
- **Tetraciclínas:** São um grupo de antibióticos produzidos por *Streptomyces* spp. estreitamente relacionados e de amplo espectro de atividade que impedem a síntese protéica ao inibir os ribossomos bacterianos (TORTORA; FUNKE; CASE, 2005; HARVEY; CHAMPE; FISHER, 2008).
- **Aminoglicosídeos:** São bactericidas e inibem a síntese protéica, tendo, talvez o mecanismo de ação entre todos os antimicrobianos anti-ribossômicos mais complexo (TORTORA. FUNKE; CASE, 2005; SCHAECHTER *et al.*, 2002).
- **Macrolídeos:** São um grupo de antimicrobianos com estrutura de lactona macrocíclica e seu modo de ação é por meio da inibição da síntese protéica através da ligação irreversível ao ribossomo da bactéria. Geralmente são considerados bacteriostáticos, mas podem ser bactericidas em doses mais elevadas (TORTORA; FUNKE; CASE, 2005; HARVEY; CHAMPE; FISHER, 2008).
- **Fluoroquinolonas:** As fluoroquinolonas inibem a replicação do DNA bacteriano por interferência com a atividade da DNA girase durante o desenvolvimentos e a reprodução bacteriana. Todas as fluoroquinolonas são bactericidas (HARVEY; CHAMPE; FISHER, 2008).
- **Glicopeptídeos:** Um dos principais representantes dessa classe é a vancomicina que inibe a síntese da parede celular bacteriana e também a polimerização do peptidoglicanos em um sítio anterior àquele inibido

pelos antimicrobianos β -lactâmicos. Pelo fato de ser administrada por via intravenosa, esse antibiótico tem sido tipicamente reservados para usuários hospitalizados, muitos deles com infecções adquiridas no próprio ambiente hospitalar (HARVEY; CHAMPE; FISHER, 2008; SCHAECHTER *et al.*, 2002).

- **Oxazolidinonas:** É uma classe de antimicrobianos desenvolvida em resposta à resistência à vancomicina. Essa classe atua no ribossomo bacteriano inibindo a síntese protéica e são completamente sintéticos, o que pode tornar o desenvolvimento de resistência mais lento (TORTORA; FUNKE; CASE, 2005).
- **Sulfonamidas:** As sulfonamidas ou sulfas estão entre as primeiras drogas antimicrobianas sintéticas utilizadas para tratar doenças de origem microbiana. Com a evolução dos antimicrobianos, as sulfonamidas tiveram sua importância diminuída, entretanto continuam sendo utilizadas no tratamento de certas infecções do trato urinário e possuem outros usos especializados (TORTORA; FUNKE; CASE, 2005).

Provavelmente, outras categorias irão surgir com a elucidação de mecanismos mais complexos, além disso, o mecanismo preciso de ação de alguns antimicrobianos permanece desconhecido (GOODMAN & GILMAN, 2006).

Em se tratando de agentes terapêuticos antifúngicos, estes são quase sempre muito tóxicos uma vez que os fungos, por serem eucarióticos, utilizam os mesmos mecanismos para sintetizar suas proteínas e seus ácidos nucléicos que aqueles usados por animais superiores. Entretanto, existem agentes com toxicidade seletiva a exemplo do poliênico anfotericina B, dos azóis como imidazol e cetoconazol, dos agentes que afetam a parede celular fúngica ou que inibem os ácidos nucléicos (SCHAECHTER *et al.*, 2002; TORTORA; FUNKE; CASE, 2005).

De forma semelhante, poucas drogas antivirais são suficientemente seletivas, uma vez que quando os vírus se multiplicam, eles utilizam a maior parte

da maquinaria metabólica do hospedeiro. Assim os alvos das drogas antivirais são pontos variados na reprodução viral, como a aderência à célula do hospedeiro, penetração, decapsidação, síntese ou reprodução de DNA ou RNA, ou montagem do novo vírion (SCHAECHTER *et al.*, 2002; TORTORA; FUNKE; CASE, 2005).

Uma das principais preocupações mundiais quanto ao uso racional de medicamentos está relacionada justamente à utilização de antimicrobianos. O aumento da resistência bacteriana a vários agentes antimicrobianos acarreta dificuldades no manejo de infecções e contribui para o aumento dos custos do sistema de saúde e dos próprios hospitais. Soma-se a isso o fato de que as infecções fúngicas tem se mostrado cada vez mais frequentes em consequência de seu papel como infecções oportunistas em indivíduos imunocomprometidos. Entretanto, nos países em desenvolvimento, poucos recursos são empregados na monitorização de ações sobre o uso racional de antimicrobianos e, além disso, existem dados limitados sobre o uso desses agentes em hospitais, não sendo o cenário brasileiro diferente (CASTRO *et al.*, 2002; TORTORA; FUNKE; CASE, 2005).

1.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Glossário**. 2009. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 14 nov 2011.

BROEIRO, P.; MAIO, I.; RAMOS, V. Polifarmacoterapia: estratégias de racionalização. **Rev Port Clin Geral** 24, 625-31; 2008. Disponível em: <http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:ElbywoPI_1sJ:scholar.google.com/+polifarm%C3%A1cia&hl=pt-BR&as_sdt=0>. Acesso em: 13 nov 2011.

CASTRO, M. S.; PILGER, D.; FERREIRA, M. B. C.; KOPITTKE, L. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. **Rev Saúde Pública** 36 (5): 553-558; 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v36n5/13143.pdf>>. Acesso em: 13 nov 2011.

DRUGS.COM - Drug Information Online. **Drug Interactions Checker**. 2012. Disponível em: <http://www.drugs.com/drug_interactions.html>. Acesso em: 02 mar 2012.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 983 e 1006-1009.

GUASTALDI, R. B. F. **Interações medicamentosas potenciais: um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 2006. Disponível em: <http://scholar.google.com.br/scholar?cluster=6421050103263156259&hl=pt-BR&as_sdt=0,5>. Acesso em: 13 nov 2011.

HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. C.; FISHER, B. D. **Microbiologia ilustrada**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008, p. 42-46.

HOEFLER, R. **Interações medicamentosas**. Secretaria de ciência, tecnologia e Insumos estratégicos, Mato Grosso do Sul – 2011. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/multimedia/paginacartilha/docs/intMed.pdf>>. Acesso em: 14 nov 2011.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 9 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

KAWANO, D. F. PEREIRA, L. R. L.; UETA, J. M.; FREITAS, O. Acidentes com os medicamentos: Como minimizá-los?. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo, v. 42, n. 4, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v42n4/a03v42n4.pdf>>. Acesso em: 01 abr 2013.

LIMA, R. E. F. **Interações medicamentosas potenciais em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário do Ceará**. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v17n2/pt_13.pdf>. Acesso em: 13 nov 2011.

MOURA, C. S.; RIBEIRO, A. Q.; MAGALHÃES, S. M. S. Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). **Lat. Am. J. Pharm.** 26 (4): 596-601; 2007. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/4/LAJOP_26_4_4_3_L0B81ER36G.pdf>. Acesso em: 14 nov 2011.

OGA, S.; BASILE, A. C.; CARVALHO, M. F. **Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas**. São Paulo: Atheneu, 2002.

OLIVEIRA, H. C. **Guia prático das interações medicamentosas dos principais antibióticos e antifúngicos utilizados no Hospital Universitário Júlio Muller**. Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM), Cuiabá – Mato Grosso, 2009.

ROCHA, J. **Interações medicamentosas**. Universidade Nove de Julho. São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://xa.yimg.com/kq/groups/29904052/1383272505/name/im40.pdf>>. Acesso em: 14 nov 2011.

SCHAECHTER, M.; ENGLEBERG, N. C.; EISENSTEIN, B. I.; MEDOFF, G. **Microbiologia – Mecanismo das doenças infecciosas**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002, p. 50-52.

STOCKLEY I. H. **Drug Interactions**. 11th ed. London: Pharmaceutical Press; 2010.

STOCKLEY I. H. **Stockley's Drug Interactions**. 8ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2008.

TIRKKONEN, T.; LAINE, K. Drug interactions with the potential to prevent prodrug activation as a common source of irrational prescribing in hospital inpatients. **Clinical Pharmacology & Therapeutics** 76, 639-647; 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/clpt/journal/v76/n6/pdf/clpt2004540a.pdf>>. Acesso em: 13 nov 2011.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005, p. 564-573.

2. Artigo científico

**AVALIAÇÃO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS
ENVOLVENDO ANTIMICROBIANOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA
DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE ENSINO DE JOÃO PESSOA – PB**

Rafaela Cavalcante da Nóbrega¹

Leônia Maria Batista²

RESUMO

A utilização de diversos medicamentos é uma prática comum adotada pelos clínicos na tentativa de melhorar a terapia medicamentosa. Entretanto, há muitas situações em que determinadas associações são inúteis e, podem até mesmo gerar interações medicamentosas (IM) prejudiciais ao usuário. A situação para ocorrência de IMs prejudiciais é particularmente favorável em ambiente hospitalar já que os pacientes recebem vários medicamentos diferentes no curso da internação. Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo analisar IMs envolvendo antimicrobianos em pacientes internos na UTI de um hospital público de ensino. Para tanto, realizou-se um estudo de caráter descritivo e retrospectivo onde foram selecionadas 62 prescrições únicas de usuários de ambos os sexos, digitalizadas, aviadas entre os meses de janeiro e fevereiro de 2013 e que continham dois ou mais medicamentos, sendo pelo menos um deles um antimicrobiano. Para análise das IMs foi utilizada como fonte bibliográfica a base de dados “Drug Interactions Tool” do Micromedex® na versão 2.0. Os resultados apontaram que dentre os fármacos antifúngicos e antivirais mais prescritos estavam, respectivamente: fluconazol (61,5%) e aciclovir (100%). Já em relação aos antibacterianos, obteve-se a teicoplanina (13,6%) seguida da ceftriaxona e meropenem (ambos com 11,7%). Das prescrições avaliadas 30,65% apresentaram pelo menos uma IM, sendo estas farmacocinéticas (67,6%), farmacodinâmicas (21,6%) e de perfil farmacocinético desconhecido (10,8%). A maioria das IMs constatadas possuía documentação científica excelente (43,24%), tempo de início rápido (43,2%) e gravidade moderada (62,2%). Acredita-se que a diminuição da ocorrência danosa de IMs é um desafio possível de ser vencido e a divulgação de informações aos profissionais da saúde sobre o tema é importante na prevenção das mesmas, contribuindo para assegurar uma terapêutica adequada e de qualidade ao usuário.

Palavras-chaves: Interação medicamentosa, unidade de terapia intensiva, antimicrobianos

¹Graduanda do curso de Farmácia da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB. Email: nobrega.rafaela@gmail.com

²Professora do curso de Farmácia da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB. Email: leoniab@uol.com.br

2. ARTIGO CIENTÍFICO

2.1. INTRODUÇÃO

O uso de muitos fármacos frequentemente é fundamental para se obter o objetivo terapêutico desejado ou tratar doenças coexistentes. Quando os médicos utilizam diversos fármacos ao mesmo tempo, encaram o problema de saber se determinada associação em certo paciente tem o potencial de ocasionar interação e, caso tenha, como tirar vantagem dessa interação se ela resultar em melhora do tratamento, ou como evitar as consequências de uma interação adversa (GOODMAN & GILMAN, 2006).

Uma Interação medicamentosa (IM) diz respeito à possibilidade de um fármaco alterar a intensidade dos efeitos farmacológicos de outro fármaco administrado concomitantemente (interações do tipo medicamento-medicamento). O resultado pode ser o aumento ou a diminuição dos efeitos de um ou ambos os fármacos, ou o aparecimento de um novo efeito que não é observado com cada um dos fármacos isoladamente. Alguns autores admitem ainda como sendo IM um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de alimento, bebida, planta medicinal ou algum agente químico ambiental (GOODMAN & GILMAN, 2006; HOEFLER, 2011; BRASIL, 2009; STOCKLEY, 2008).

As IMs podem ser reais ou potenciais. Consideram-se interações reais, as que podem ser comprovadas a partir de sinais e sintomas do paciente e por testes laboratoriais que comprovem a redução ou aumento do fármaco A devido ao fármaco B. Já as IMs potenciais ocorrem quando existe a possibilidade de um medicamento alterar os efeitos farmacológicos de outro medicamento administrado concomitantemente, neste caso a interação pode ocorrer ou não e dependerá de um conjunto de fatores para que aconteça. Dessa forma, a maioria dos estudos sobre o tema investiga o potencial para IM (LIMA, 2007).

A situação para ocorrência de IM é particularmente crítica em ambientes hospitalares já que os pacientes recebem vários medicamentos diferentes no curso da internação. Tal questão agrava-se ainda mais quando se consideram algumas populações de pacientes, tais como: idosos, imunodeprimidos, internos em unidade de terapia intensiva (UTI) e os submetidos a procedimentos cirúrgicos (MOURA; RIBEIRO; MAGALHÃES, 2007; LIMA, 2007).

Nos pacientes em UTI, a infusão contínua de medicamentos vasoativos e a administração intermitente de outros (antimicrobianos, analgésicos, ansiolíticos, antieméticos) são comuns e necessárias. Em contrapartida, são situações potenciais para a ocorrência de IM, especialmente quando cuidados em relação à compatibilidade entre os medicamentos e os intervalos de administração entre eles não são considerados. Uma vez que, em muitos casos, tais interações são inevitáveis, elas devem ser avaliadas à luz da classe terapêutica (para a escolha apropriada de agentes que interfiram menos um com o outro) e da relação risco/benefício (ROCHA, 2011).

De acordo com o exposto e visto que as IMs podem comprometer a eficácia ou a segurança de pacientes hospitalares, prolongando o período de internação, aumentando os custos das instituições e principalmente comprometendo a qualidade de vida do próprio paciente, a realização de trabalhos e avaliações nessa área se faz imprescindível e de extrema importância (LOCATELLI, 2007).

Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil de interações medicamentosas potenciais envolvendo antimicrobianos em prescrições médicas da UTI de um hospital público de ensino do município de João Pessoa - Paraíba.

2.2. MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa apresenta caráter descritivo e retrospectivo tendo sido realizada na farmácia hospitalar de um hospital público de ensino de grande porte, localizado no município de João Pessoa – PB.

Para desenvolvimento do estudo, foram utilizadas as prescrições médicas da UTI adulto do hospital, sendo adotados os seguintes critérios de inclusão: prescrições únicas de usuários de ambos os sexos, digitalizadas, aviadadas entre os meses de janeiro e fevereiro de 2013 e que continham dois ou mais medicamentos, sendo pelo menos um deles um antimicrobiano.

Nos casos onde foram identificadas múltiplas prescrições por paciente, obedecendo aos critérios de inclusão, foi eleita apenas uma das prescrições, optando-se por aquela que continha o maior número de medicamentos prescritos.

Selecionou-se 62 prescrições, sendo os dados relevantes à investigação transcritos para formulários estruturados e individuais desenvolvidos exclusivamente para este estudo. Foram coletadas as seguintes informações: sexo, idade, medicamentos e quantidades prescritas além das doses, vias de administração e horários.

Para análise das interações medicamentosas potenciais envolvendo os antimicrobianos, foi utilizada como fonte bibliográfica a base de dados “Drug Interactions Tool” do Micromedex[®] na versão 2.0.

Procurou-se avaliar o impacto da interação sobre o paciente. Assim as IMs foram classificadas, quanto à gravidade, em *maior* quando esta podia representar perigo à vida e/ou requeria intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves; *moderada* quando podia resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requeria uma alteração no tratamento; e *menor* quando resultavam em efeitos clínicos limitados, onde as manifestações podiam incluir um

aumento na frequência ou gravidade dos efeitos adversos, mas geralmente não requeriam uma alteração importante no tratamento (MICROMEDEX, 2013).

Investigou-se também a velocidade com que as IMs se manifestavam. Dessa forma as interações foram classificadas quanto ao tempo de início em *rápido*, quando o resultado da IM podia ser evidenciado em 24 horas após a administração dos medicamentos; *retardado*, quando o mesmo fosse evidenciado dias ou semanas após a administração dos medicamentos e *inespecífico*, quando o início da reação fosse variável (OGA; BASILE; CARVALHO, 2002).

As IMs foram categorizadas no que tange a documentação científica a seu respeito. Nesse aspecto, uma IM foi considerada *excelente*, quando haviam estudos controlados que estabeleciam de modo claro sua existência; *boa*, quando a documentação sugeria com veemência sua existência, mas faltavam estudos controlados realizados de modo adequado; e *razoável*, quando a documentação disponível era insatisfatória, mas as considerações farmacológicas levavam os clínicos a suspeitar de sua existência ou a documentação era boa para um medicamento farmacologicamente similar (MICROMEDEX, 2013).

As IMs foram ainda classificadas quanto ao seu perfil farmacológico em *farmacocinéticas*, quando um fármaco interferia no padrão de absorção, distribuição, metabolização ou excreção do outro; e *farmacodinâmicas*, quando o efeito de um dos fármacos era alterado devido à presença de outro – sendo que fármacos de ação semelhante podiam apresentar um efeito sinérgico, ao passo que a coadministração dos que apresentam ações contrárias podiam resultar em antagonismo. Nos casos em que o provável mecanismo da IM não havia sido elucidado, as mesmas foram categorizadas com perfil farmacológico desconhecido (STOCKLEY, 2008; SEHN *et al.*, 2003).

A pesquisa foi aprovada junto ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do hospital em estudo sob o número de protocolo CEP/HULW nº 491/11.

Os dados obtidos foram submetidos à análise estatística descritiva e de porcentagem no Microsoft Office Excel[®] 2007, sendo os resultados expressos em gráficos e tabelas e as médias seguidas de \pm o desvio padrão.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de investigação definido para o presente estudo, estiveram internados na UTI adulto 65 pacientes e, de acordo com as prescrições enviadas para cada um deles e disponíveis na farmácia hospitalar, 62 (95,4%) se enquadraram nos critérios de inclusão estabelecidos. Verificou-se que 59,7% das prescrições analisadas pertenciam a pacientes do sexo feminino enquanto 40,3% ao sexo masculino. O grande número de prescrições avaliadas no período do estudo que continham antimicrobianos prescritos (95,4%) reflete o alto índice de utilização dessa classe de fármacos em UTIs, tanto com indicações terapêuticas como profiláticas (LOURO; ROMANO; RIBEIRO, 2007).

Considerando-se toda a amostra, foi prescrito um total de 605 medicamentos e cada usuário investigado recebeu entre 4 e 18 medicamentos, com média de $9,76 \pm 3,3$.

Dos 605 medicamentos prescritos, 20,7% (125) representavam medicamentos classificados de acordo com o código ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) como anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (WHO, 2012). Em se tratando da quantidade prescrita destes agentes, observou-se uma média de $2,02 \pm 0,99$ por prescrição, tendo sido prescrito no mínimo 1 e no máximo 5 fármacos antimicrobianos para cada usuário. Salienta-se que 62,9% das prescrições apresentaram 2 ou mais fármacos antimicrobianos prescritos, o que demonstra que este tipo de associação medicamentosa é um recurso comumente utilizado na prática clínica, tendo em vista que tal meio é, em muitos casos, indispensável para se obter sucesso terapêutico e minimizar a probabilidade do desenvolvimento de resistência bacteriana (ROCHA, 2011).

Os antimicrobianos prescritos foram agrupados em antibacterianos (86,5%), antimicóticos para uso sistêmico (10,3%) e antivirais de ação direta (5,6%), de acordo com o citado código de classificação. Dessa forma, constatou-se que dentre os fármacos antifúngicos e antivirais os mais prescritos, respectivamente, foram:

fluconazol (61,5%) e aciclovir (100%). Já em relação aos antibacterianos, entre os fármacos mais recorrentemente prescritos estavam a teicoplanina (glicopeptídeo) com 13,6% seguido da ceftriaxona e meropenem (cefalosporina de 3ª geração e carbapenem, respectivamente) ambos com 11,7% (Tabela 1). Tais achados corroboram com os resultados de Carneiro (2006), onde o mesmo, ao avaliar o padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI geral, aponta que entre os fármacos mais consumidos estão as cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, seguido dos carbapenens e glicopeptídeos. Além disso, estudo de Castro e colaboradores (2002), que avaliou a utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, menciona o significativo aumento no uso de fármacos como meropenem, bem como o constante aumento do uso da teicoplanina e vancomicina.

Quanto à via de administração escolhida para cada antimicrobiano prescrito, as mais recorrentes foram a endovenosa (94,4%), como pode ser constatado no gráfico 1. Segundo Lima (2007), a via endovenosa é a mais utilizada em UTIs devido à gravidade do quadro clínico dos pacientes que necessitam de uma via rápida para que os efeitos farmacológicos sejam imediatos.

Das 62 prescrições avaliadas, 30,7% apresentou pelo menos uma IM, sendo constatado um total de 37. Ao todo, foram prescritos 25 antimicrobianos diferentes e 34,6% (9) destes estavam implicados em interações com outros fármacos (Tabela 2).

O fluconazol revelou-se o antimicrobiano mais envolvido em IMs (45,9%). Guastaldi (2006), em estudo sobre IMs potenciais com foco nos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos a transplante, revela que dos usuários expostos a IMs, 93,7% das ocorrências relacionavam-se com a utilização do fluconazol. Ademais, Monteiro, Marques e Ribeiro (2007) incluem o citado fármaco entre os mais frequentemente envolvidos em interações medicamentosas com relevância clínica.

Tabela 1 – Classes dos antimicrobianos e principais fármacos prescritos por classe aos usuários

Classe farmacológica	Fármaco	Paciente	
		N	%
Antimicóticos	Fluconazol	8	61,5
	Anfotericina B	2	15,4
	Anidulafungina	2	15,4
	Cetoconazol	1	7,7
Antivirais	Aciclovir	3	100
Antibacterianos			
Penicilinas	Ampicilina + sulbactam	7	6,8
	Piperacilina + tazobactam	6	5,8
	Oxacilina	4	3,9
Cefalosporinas	Ceftriaxona	12	11,7
	Cefepima	6	5,8
	Cefalotina	4	3,9
	Cefotaxima	3	2,9
	Cefuroxima	1	1
Aminoglicosídeos	Amicacina	5	4,9
	Neomicina	1	1
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	3	2,9
	Levofloxacino	2	1,9
Carbapenens	Meropenem	12	11,7
Glicopeptídeos	Teicoplanina	14	13,6
	Vancomicina	5	4,9
Licosamida	Clindamicina	9	8,7
Outros		15	14,6

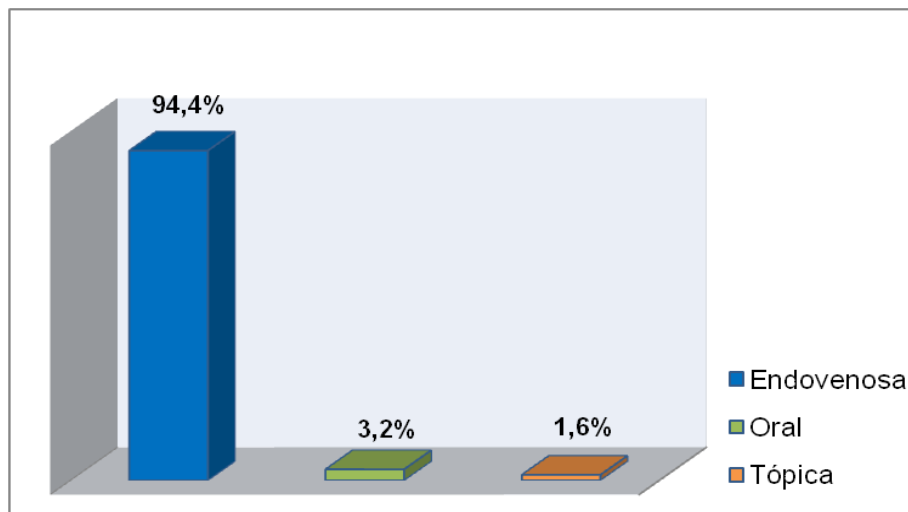


Gráfico 1 – Vias de administração utilizadas para os antimicrobianos prescritos

Tabela 2 – IMs potenciais e suas ocorrências

IM potencial	Pacientes		IM potencial	Pacientes	
	n	%		n	%
Fluconazol + Omeprazol	5	13,5	Azitromicina + Fentanila	1	2,7
Amicacina + Furosemida	4	10,8	Ciprofloxacino + Sinvastatina	1	2,7
Fluconazol + Fentanila	4	10,8	Ciprofloxacino + Hidrocortisona	1	2,7
Ampicilina + Omeprazol	3	8,1	Gentamicina + furosemida	1	2,7
Fluconazol + Midazolam	3	8,1	Fluconazol + Ciclosporina	1	2,7
Fluconazol + Fenitoína	2	5,4	Levofloxacino + Prednisolona	1	2,7
Fluconazol + Prednisona	2	5,4	Levofloxacino + Hidroxicloroquina	1	2,7
Levofloxacino + Prednisona	2	5,4	Levofloxacino + Citalopram	1	2,7
Aciclovir + Fenitoína	1	2,7	Metronidazol + fenitoína	1	2,7
Amicacina + Oxacilina	1	2,7	Metronidazol + fenobarbital	1	2,7

Quanto ao perfil farmacológico, as IMs foram classificadas em farmacocinéticas (67,6%), farmacodinâmicas (21,6%) e desconhecidas (10,8%). Os achados da literatura apontam, em estudos como os de Guastaldi (2006), Lima

(2007), Sehn e colaboradores (2003) e Pombo-Nascimento e colaboradores (2007), que há um predomínio das IM do tipo farmacocinético em relação às farmacodinâmicas. Grande parte das IMs de perfil farmacocinético que foram constatadas alterava o metabolismo de um dos fármacos, como se observa através dos mecanismos para manifestação dos efeitos clínicos das interações na tabela 3.

Tabela 3 – Prováveis mecanismos das IMs potenciais

Mecanismo da IM	N	%
Inibição do Citocromo P450	16	43,2
Toxicidade por adição ou sinergismo	5	13,5
Diminuição/inibição do metabolismo do fármaco	3	8,1
Desconhecido	4	10,8
Outros	9	24,3

Além disso, ressalta-se que em relação ao principal antimicrobiano interagente, fluconazol, o perfil farmacológico das IMs envolvendo o mesmo revela que 100% são do tipo farmacocinéticas. Tal achado se justifica pelo fato do fluconazol ser um fármaco inibidor enzimático das isoenzimas hepáticas CYP3A4, CYP2C9/8 e CYP2C19 relacionadas ao metabolismo de inúmeros medicamentos. Assim, uma vez inibidas as isoenzimas responsáveis pela biotransformação de um fármaco o mesmo pode ter seus parâmetros farmacocinéticos alterados (MICROMEDEX, 2013; GUASTALDI, 2006; KATZUNG, 2006; GOODMAN & GILMAN, 2006).

Em se tratando da documentação científica, obteve-se que 43,2% das IMs constatadas apresentavam documentação excelente; 29,7% boa e 27,0% razoável. De acordo com os dados obtidos, pode-se observar que há um elevado grau de confiança da informação relativa à resposta clínica decorrente da IMs potenciais, aumentando, assim, a importância e credibilidade dos possíveis efeitos para cada IM relatada (GUASTALDI, 2006).

O tempo de início para desenvolvimento dos efeitos das IMs variou entre rápido (43,2%), retardado (35,1%) e inespecífico (21,6%). Destacam-se as IMs de início rápido em virtude da necessidade de atenção e prontidão por parte da equipe clínica para realização de ações imediatas que evitem efeitos nocivos ao paciente (Tabela 4). Entretanto, deve-se lançar um olhar igualmente cuidadoso às IM de início retardado tendo em vista que estas expõem o paciente a um grande risco uma vez que o mesmo pode já ter deixado o hospital quando do seu desenvolvimento, dificultando o reconhecimento e ação corretiva adequada (OGA; BASILE; CARVALHO, 2002; SEHN *et al.*, 2003).

Tabela 4 – IMs potenciais de início rápido e retardado

IM Potencial	Início	IM Potencial	Início
Aciclovir + Fenitoína	Retardado	Fluconazol + Midazolam	Rápido
Amicacina + Oxacilina	Rápido	Fluconazol + Omeprazol	Rápido
Ampicilina + Omeprazol	Rápido	Fluconazol + Prednisona	Retardado
Azitromicina + Fentanila	Retardado	Levofloxacino + Prednisolona	Retardado
Ciprofloxacino + Hidrocortisona	Retardado	Levofloxacino + Prednisona	Retardado
Fluconazol + Ciclosporina	Retardado	Metronidazol + Fenitoína	Retardado
Fluconazol + Fenitoína	Retardado	Metronidazol + Fenobarbital	Retardado
Fluconazol + Fentanila	Rápido		

Levando-se em consideração à gravidade, 32,4% das IM foram classificadas como maior; 62,2% moderadas e 5,4% menor. Destacam-se as IMs de gravidade maior uma vez que, segundo Oga, Basile e Carvalho (2003) nesta categoria de IM os efeitos resultantes são letais ou de tal intensidade que chegam a causar danos permanentes ao usuário. Na tabela 5 encontram-se todas as IMs graves

constatadas, seus efeitos clínicos e manejo terapêutico adequado para diminuir ou evitar efeitos graves no paciente.

Tabela 5 – IMs potenciais graves, efeito clínico e manejo terapêutico

IM Potencial	Efeitos clínico	Manejo terapêutico
Amicacina + Furosemida	↑ risco de oto e nefrotoxicidade	Monitorar oto e nefrotoxicidade no paciente
Ciprofloxacino + Sinvastatina	↑ risco de miopatia e rabdomiólise	Monitorar o paciente (caso ↑ níveis de CK*, descontinuar tratamento)
Fluconazol + Fentanila	↑ ou prolongação dos efeitos opióides	Monitorar o paciente e usar a menor dose possível de fentanila
Gentamicina + furosemida	↑ risco de oto e nefrotoxicidade	Monitorar oto e nefrotoxicidade no paciente
Levofloxacino + Hidroxicloroquina	↑ risco de prolongamento do intervalo QT*	Monitorar alterações no ECG*
Levofloxacino + Citalopram	↑ risco de prolongamento do intervalo QT*	Monitorar alterações no ECG* e não exceder 40mg/dia de citalopram

*CK – Creatina-quinase; *Intervalo QT – medida do tempo total da sístole elétrica do coração;
*ECG – eletrocardiograma.

Na perspectiva de prevenção às IMs, cabe a participação de todos os profissionais de saúde envolvidos no processo, porém destaca-se especialmente a importância da atuação dos farmacêuticos, uma vez que os mesmos exercem papel fundamental para a obtenção do êxito terapêutico ao colocar em prática a habilidade de manejar a terapia farmacológica, reduzindo assim ao mínimo o insucesso terapêutico. Infelizmente, nos hospitais brasileiros, geralmente, estes profissionais estão mais envolvidos nas áreas administrativas do que clinicamente, raramente oferecendo informação sobre medicamentos (CRUCIOL-SOUZA, 2006; ROSSIGNOLI, 2006).

Alguns procedimentos podem ser adotados no intuito de evitar e lidar com as IMs, a saber: troca ou suspensão de um dos medicamentos; ajuste de dose e

mudança nos horários de administração (especialmente em se tratando de IMs do tipo farmacocinética); monitoração do paciente; fornecimento de informações sobre o uso seguro e racional de medicamentos por parte do serviço de farmácia; rastreamento de todas as prescrições por um farmacêutico clínico em busca, pelo menos, das IMs de maior gravidade (SEHN, 2003; MONTEIRO; MARQUES; RIBEIRO, 2007; POMBO-NASCIMENTO, 2007; CRUCIOL-SOUZA, 2006).

2.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados obtidos revelaram que as IMs são um risco real nas UTIs e, embora as consequências provocadas por tais interações não façam parte do escopo desta pesquisa, pode-se inferir que estas podem provocar inúmeros prejuízos à terapêutica do usuário, pondo em risco a eficácia e qualidade do tratamento, bem como a segurança do mesmo. Além disso, prejuízos de ordem financeira também são passíveis de ocorrerem às instituições de saúde uma vez que as IMs indesejáveis podem levar ao aumento do tempo de internação dos usuários.

A diminuição da ocorrência danosa de IMs é um desafio possível de ser vencido. Ainda que não possam ser conhecidas e previstas todas as interações o estudo e divulgação de informações aos profissionais da saúde sobre o tema é relevante e importante na prevenção das mesmas. Nesse sentido, espera-se que o presente trabalho tenha sido útil e contribuído para assegurar uma terapêutica adequada e de qualidade ao usuário.

2.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Glossário**. 2009. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 14 nov 2011.

CARNEIRO, J. C. O.; PIRES, L. L. **Padrão de consumo de antibacterianos em uma UTI geral: correlação com a resistência bacteriana** [Dissertação]. Brasília (DF): Universidade de Brasília; 2006. Disponível em: <<http://repositorio.bce.unb.br/bitstream/10482/5221/1/Dissert%20Julio%20Cesar%20de%20Oliveira%20Carneiro.pdf>>. Acesso em: 13 nov 2012.

CASTRO, M. S.; PILGER, D.; FERREIRA, M. B. C.; KOPITTKE, L. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. **Rev Saúde Pública** 36 (5): 553-558; 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v36n5/13143.pdf>>. Acesso em: 13 nov 2011.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. A PHARMACOEPIDEMIOLOGIC STUDY OF DRUG INTERACTIONS IN A BRAZILIAN TEACHING HOSPITAL. **CLINICS**, 61(6):515-20, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/clin/v61n6/a05v61n6.pdf>>. Acesso em: 02 mar 2012.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006, p. 983 e 1006-1009.

GUASTALDI, R. B. F. **Interações medicamentosas potenciais: um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea**. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, 2006. Disponível em: <http://scholar.google.com.br/scholar?cluster=6421050103263156259&hl=pt-BR&as_sdt=0,5>. Acesso em: 13 nov 2011.

HOEFLER, R. **Interações medicamentosas**. Secretaria de ciência, tecnologia e Insumos estratégicos, Mato Grosso do Sul – 2011. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/multimedia/paginacartilha/docs/intMed.pdf>>. Acesso em: 14 nov 2011.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 9 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

LIMA, R. E. F.. **Interações medicamentosas potenciais em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário do Ceará** [Dissertação]. Ribeirão Preto (SP): Universidade de São Paulo; 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v17n2/pt_13.pdf>. Acesso em: 13 nov 2012.

LOCATELLI, J. Interações medicamentosas em idosos hospitalizados. **Einstein**. 5 (4): 343-346; 2007. Disponível em: <[http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/685-EinsteinOnLineTraduzidaVol5\(4\)MioloP%C3%A1g343346.pdf](http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/685-EinsteinOnLineTraduzidaVol5(4)MioloP%C3%A1g343346.pdf)>. Acesso em: 14 nov 2011.

LOURO, E.; ROMANO, N. S.; RIBEIRO, L. E. Adverse events to antibiotics in inpatients of a university hospital. **Rev Saúde Pública** 41(6); 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000600020>. Acesso em: 14 nov 2011.

MICROMEDEX[®] Healthcare Series. **DrugDex[®] Evaluations**. 2013. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 02 jan 2013.

MONTEIRO, C.; MARQUES, F. B; RIBEIRO, C. F. Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. **Rev Port Clin Geral** Jan-Fev;23(1): 63-73, 2007. Disponível em: <<http://www.apmgf.pt/files/54/documentos/20070525184409807323.pdf>>. Acesso em: 02 mar 2012.

MOURA, C. S.; RIBEIRO, A. Q.; MAGALHÃES, S. M. S. Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da

Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). **Lat. Am. J. Pharm.** 26 (4): 596-601; 2007. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/4/LAJOP_26_4_4_3_L0B81ER36G.pdf>. Acesso em: 14 nov 2011.

OGA, S.; BASILE, A. C.; CARVALHO, M. F. **Guia Zanini-Oga de interações medicamentosas**. São Paulo: Atheneu, 2002.

POMBO-NASCIMENTO, E.; VENTURA, D. M.; LIMA, F. A.; OLIVEIRA, L. F. G.; PEREIRA, C. R. Avaliação de prescrições quanto à ocorrência de possíveis interações medicamentosas na Clínica Médica do Hospital Geral de Bonsucesso. **Rev. Bras. Farm.**, 88(1): 14-16, 2007. Disponível em: <<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1286923340Avalia%C3%A7%C3%A3o%20de%20prescri%C3%A7%C3%B5es.pdf>>. Acesso em: 02 mar 2012.

ROCHA, J. **Interações medicamentosas**. Universidade Nove de Julho. São Paulo, 2011. Disponível em: <<http://xa.yimg.com/kq/groups/29904052/1383272505/name/im40.pdf>>. Acesso em: 14 nov 2011.

ROSSIGNOLI, P. S.; GUARIDO, C. F.; CESTARI, I. M. Q. A. Ocorrência de Interações Medicamentosas em Unidade de Terapia Intensiva: avaliação de prescrições médicas. **Rev. Bras. Farm.**, 87(4), 2006. Disponível em: <http://revbrasfarm.org.br/edicoes/pdf/2006/N42006/pag_104a107_OCORRENCIA.pdf>. Acesso em: 02 jan 2012.

SEHN, R.; CAMARGO, A. L.; HEINECK, I.; FERREIRA, M. B. C. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Infarma**, v.15, 9-10, 2003. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/86/infarma007.pdf>>. Acesso em: 13 nov 2011.

STOCKLEY I. H. **Stockley's Drug Interactions**. 8ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2008.

WHO – World Health Organization. **International language for drug utilization research**. 2012. Disponível em: <<http://www.whooc.no>>. Acesso em: 23 jul 2012.