

Perfil das interações medicamentosas solicitadas ao centro de informações sobre medicamentos de hospital universitário

Profile of information about drug interactions requested from the drug information center of a university hospital

Luciana dos Santos¹, Jacqueline Martinbiancho¹, Andressa Lovato Tadiotto², Laura Minuzzi Kreutz²

Resumo

Revista HCPA 2011;31(3):326-335

¹Centro de Informações sobre Medicamentos, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

²Serviço de Farmácia, HCPA.

Contato:
Centro de Informações sobre Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CIM-HCPA)
lusantos@hcpa.ufrgs.br
Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: o Centro de Informações sobre Medicamentos (CIM) busca, através de suas fontes de pesquisa, identificar as possíveis interações medicamentosas que possam prejudicar ou não o paciente no momento da administração.

Objetivo: descrever as interações medicamentosas identificadas pelo CIM, a partir de solicitações dos profissionais internos de hospital universitário.

Método: foi realizado estudo descritivo, no período de janeiro de 2009 a maio de 2011, das solicitações relacionadas com interações medicamento x medicamento, medicamento x alimentos e sondas enterais e incompatibilidades medicamentosas. Das solicitações, verificou-se a disponibilidade de informação na literatura e a orientação fornecida ao solicitante.

Resultados: das solicitações de interações medicamentosas, envolvendo 55 medicamentos, foram informadas 19 interações, na sua maioria moderadas (61%) e de efeito tardio (50%). Das interações medicamento x alimentos (N=15), 26,7% apresentaram efeitos de alteração na farmacocinética dos medicamentos. Para interações envolvendo medicamentos e dietas enterais, 58,3% dos fármacos não apresentavam interação, 25% não foram testados com dietas enterais e 16,7% foram considerados contraindicados. Em relação às incompatibilidades medicamentosas, dos medicamentos solicitados, 52,8% foram compatíveis e 16,1%, incompatíveis.

Conclusão: o CIM vem auxiliando na resolução de dúvidas, mas a indisponibilidade de informações na literatura nem sempre permite uma prática segura e correta no momento da administração dos medicamentos.

Palavras-chave: centro de informação sobre medicamentos; interações de medicamentos; incompatibilidade de medicamentos; nutrição enteral

Abstract

Background: based on research of the literature, the Drug Information Center is aimed at identifying possible drug interactions that may harm patients.

Aim: to describe the profile of drug interactions identified by the Drug Information Centre according to the information requested by the staff of a university hospital.

Method: a descriptive study was conducted from January 2009 to May 2011. We reviewed the requests related to interactions of drug vs. drug, drug vs. food, and enteral tube and drug incompatibilities. In relation to the information requests, we also investigated the availability of information in the literature and the instructions provided to the requester.

Results: among the requests involving 55 drugs, there were 19 drug interactions. Most of them were moderate (61%) and had late effect (50%). Among the drug vs. food interactions (n=15), 26.7% showed changes in the pharmacokinetics of drugs. In terms of interactions involving drugs and enteral feeding, 58.3% of the drugs did not show any interactions, 25% were not tested with enteral feeding, and 16.7% were considered contraindicated. With regard to drug incompatibility, 52.8% of the requests were compatible and 16.1% were incompatible.

Conclusion: the Drug Information Center has been useful to assist in the resolution of doubts, but the unavailability of information in the literature not always enables a correct and safe practice of drug administration.

Keywords: drug information center; drug interactions; drug incompatibility; enteral nutrition

A prescrição simultânea de vários medicamentos e a subsequente administração é uma prática comumente utilizada em esquemas terapêuticos clássicos com a finalidade de melhorar a eficácia dos medicamentos, reduzir toxicidade ou tratar doenças coexistentes. Tal estratégia denominada polifarmácia merece atenção especial, pois medicamentos são substâncias químicas que podem interagir entre si, com nutrientes ou agentes químicos ambientais e desencadear respostas indesejadas ou iatrogênicas (1). Pelo menos 15% dos pacientes internados em hospitais sofrem interações medicamentosas e a permanência hospitalar pode estar associada com alterações relevantes no cuidado ao paciente. A falha na detecção de interações medicamentosas significativas pode resultar em efeitos adversos e aumento dos custos de saúde (2,3). O manejo das interações medicamentosas em pacientes hospitalizados requer atenção de toda equipe multidisciplinar em encontrar estratégias a fim de minimizá-las e preveni-las; muitas vezes, há dificuldade ou falta de opções no manejo de tais interações, especialmente, em pacientes potencialmente críticos, não sendo possível a sua prevenção e tornando-se um problema para as equipes.

Interações medicamentosas são tipos especiais de respostas farmacológicas, em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros, ou através da administração concomitante com alimentos (1,3). As interações farmacocinéticas são as mais frequentes e promovem, muitas vezes, influência significativa sobre a terapêutica medicamentosa. Ao contrário das interações farmacodinâmicas que são quase sempre previsíveis, as alterações na farmacocinética de uma droga induzida por outra não costumam ser intuitivamente óbvias. Nessas interações o fármaco pode interagir em qualquer ponto do processo farmacocinético (4). As farmacêuticas, também chamadas de incompatibilidades medicamentosas, caracterizam-se por ocorrerem *in vitro*, isto é, antes da administração no organismo, quando misturados dois ou mais fármacos em uma mesma seringa, equipo de soro ou outro recipiente (5,6). Estas interações são decorrentes de reações físico-químicas que resultam em alterações organolépticas, diminuição da atividade ou inativação de um ou mais fármacos originais ou formação de um novo composto (ativo, inócuo ou tóxico) (1,5).

Considerando os possíveis erros de medicação, é imprescindível, durante a terapêutica medicamentosa, observar e avaliar sistematicamente a possibilidade de incompatibilidades farmacológicas, reações indesejadas, bem como interações medicamentosas, com o intuito de minimizar riscos ao paciente (6). Os objetivos deste estudo foram descrever e caracterizar as interações e incompatibilidades medicamentosas identificadas pelo Centro de Informações sobre Medicamentos (CIM) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) a partir de solicitações dos profissionais internos.

Métodos

O CIM/HCPA está voltado para a resolução das questões internas da instituição, funcionando 8 horas/dia, de segunda a sexta-feira, com 2 farmacêuticos disponíveis para fornecer as informações. O HCPA é uma instituição de caráter terciário, geral, universitário e de alta complexidade e por isso, as solicitações relacionadas às interações medicamentosas encaminhadas ao CIM demandam também pesquisa elaborada, em múltiplas fontes especializadas, como *AHFS Drug Information, Handbook on Injectable Drugs, Drug Interactions Facts, Drug Information Handbook* (7) Também, a instituição disponibiliza bases de dados atualizadas para consulta (*Micromedex*[®] e *Up To Date*[®]).

Para o desenvolvimento deste trabalho, realizou-se estudo descritivo retrospectivo das solicitações atendidas pelo CIM no período de janeiro de 2009 a maio de 2011, relacionadas com interações medicamentosas (interação medicamento x medicamento; medicamento x alimento; medicamento x nutriente; incompatibilidades; medicamento x nutrição parenteral). Todas as solicitações que chegam ao CIM são registradas em formulário padrão e devidamente arquivadas. Antes de começar a pesquisa da solicitação, são obtidos dados do paciente como idade, restrição hídrica, diagnóstico, via de administração (periférica ou central para medicamentos endovenosos ou problemas de deglutição para formas sólidas orais). Ao se analisar interação medicamentosa com possibilidade de efeitos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos, primeiramente o CIM realiza a checagem nas bases de dados e posteriormente, se necessário, em fontes terciárias. Antes de fornecer a resposta ao solicitante, há dupla checagem da informação pelo farmacêutico.

Em relação às solicitações, procurou-se identificar a frequência do grupo solicitante (enfermagem, médicos, farmacêuticos e outros), perfil da unidade de origem da solicitação (unidade de terapia intensiva, cirúrgica, clínica e outros), tempo de resposta (até 10 minutos; entre 11 e 30 minutos; entre 30 e 60 minutos e acima de 1 hora) e fontes de pesquisa utilizadas.

Quanto às interações, além da frequência, analisaram-se separadamente as interações farmacêuticas (incompatibilidades medicamentosas) e outras interações medicamentosas (medicamento x medicamento; medicamento x alimento; medicamento x nutriente ou dieta enteral). Para avaliação das incompatibilidades medicamentosas, consideraram-se as solicitações referentes à administração de diferentes injetáveis em via y; desconsideraram-se as incompatibilidades em seringa por não ser uma prática na instituição. A administração de medicamento injetável em via y com nutrição parenteral foi classificada como incompatibilidade medicamentosa. Da mesma forma, para as interações com alimentos foi considerada a administração de forma sólida oral com alimentos sólidos e, para as interações com nutrientes foi considerada a administração de preparação extemporânea oral e líquida via tubo de alimentação enteral (sondas enterais).

As interações foram classificadas quanto ao manejo clínico sugerido ao solicitante pelo farmacêutico do CIM. Para as incompatibilidades medicamentosas, estas foram classificadas em compatíveis (podem ser administradas ou misturadas concomitantemente), incompatíveis (não podem ser administradas ou misturadas em solução) e não testadas (dados não encontrados na literatura). Para as interações medicamentosas, classificou-se quanto à presença de interação,

ausência de interação e sem relatos disponíveis na literatura.

Resultados

Na Tabela 1, perfil das solicitações recebidas pelo CIM no período de 2009 – 2011 estão apresentados os perfis das solicitações envolvendo interações medicamentosas, interações com alimentos/dietas e incompatibilidades no período do estudo.

Tabela 1: Perfil das solicitações recebidas pelo CIM no período de 2009 – 2011.

Perfil das solicitações	Interações medicamento x medicamento	Interações medicamento x alimentos/dieta	Incompatibilidades medicamentosas / Nutrição parenteral
Total de solicitações	22	46	287
Total de medicamentos checados	55	50	700
Total de interações encontradas	19	15	61
Solicitantes			
Enfermagem	13 (59,1)	26 (56,5%)	263 (91,6%)
Farmacêuticos	6 (27,3%)	12 (26,1%)	12 (4,2%)
Médicos	1 (4,5%)	5 (10,9%)	9 (3,1%)
Outros	2 (9,1%)	3 (6,5%)	3 (1,1%)
Unidades solicitantes			
Terapia intensiva	3 (13,7)	3 (6,5%)	120 (41,8%)
Cirúrgicas	1 (4,5%)	5 (10,9%)	40 (13,9%)
Clínicas	12 (54,5%)	22 (47,8%)	104 (36,2%)
Outros	6 (27,3%)	16 (34,8%)	23 (8,1%)
Tempo de resposta			
Até 10 minutos	13 (59,1%)	25 (54,3%)	214 (74,6%)
De 11 a 30 minutos	6 (27,3%)	6 (13%)	60 (20,9%)
De 31 a 60 minutos	2 (9,1%)	6 (13%)	3 (1%)
Acima de 60 minutos	1 (4,5%)	9 (19,6%)	10 (3,5%)
Fontes de pesquisa consultadas			
Até 2 fontes	21 (95,5%)	33 (71,7%)	265 (92,4%)
3 fontes	1 (4,5%)	5 (10,9%)	15 (5,2%)
Acima de 3 fontes	0 (0%)	8 (17,4%)	7 (2,4%)

Interações medicamentosas: no período foram checadas as possibilidades de interações entre 55 medicamentos, resultando em 19 interações medicamentosas (média de 0,8 interações por solicitação). Para a checagem, em 74% dos casos foram utilizadas fontes secundárias (sendo, 70,4% *Drugdex – Drug Interactions*[®] e 3,7% *Up To Date*[®]) e 26%, as terciárias. Das interações com efeitos potenciais, que poderiam

trazer ou causar algum dano ou alteração na resposta da terapêutica do paciente, em 50% dos casos se sugeriu orientação de manejo no intervalo de administração conforme o efeito da interação. A Tabela 2 - descrição das interações medicamentosas com base na severidade do efeito e documentação na literatura - descreve as interações medicamentosas encontradas segundo a severidade do efeito e documentação na literatura.

Tabela 2: Descrição das interações medicamentosas com base na severidade do efeito e documentação na literatura*.

Interação medicamentosa	Efeito da interação	Severidade	Início de efeito	Documentação na literatura
Ampicilina + gentamicina	Diminuição da eficácia de gentamicina	Leve	Rápido	Bem documentado
Anlodipino + ciclosporina	Aumento do risco de toxicidade pela ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia)	Moderada	Tardio	Insuficiente
Anlodipino + fluconazol	Aumento das concentrações séricas do anlodipino e toxicidade	Moderada	Tardio	Bem documentado
Carbamazepina + fluoxetina	Toxicidade pela carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, cefaléia, vômitos, apnéia, convulsões, coma)	Moderada	Tardio	Bem documentado
Carbamazepina + metilfenidato	Diminuição da eficácia do metilfenidato	Moderada	Tardio	Bem documentado
Ciclosporina + fluconazol	Aumento do risco de toxicidade pela ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia)	Moderada	Tardio	Bem documentado
Ciclosporina + micofenolato mofetila	Diminuição da concentração plasmática do micofenolato	Moderada	Rápido	Excelente
Ciclosporina + prednisona	Aumento do risco de toxicidade pela ciclosporina (disfunção renal, colestase, parestesia)	Moderada	Tardio	Insuficiente
Ciclosporina + Sulfametoxazol/trimetoprima	Nefrotoxicidade e redução dos níveis séricos de ciclosporina	Moderada	Tardio	Insuficiente
Fenobarbital + clonazepam	Depressão respiratória	Grave	Inespecífico	Bem documentado
Fenobarbital + valproato de sódio	Toxicidade por fenobarbital ou diminuição da eficácia do ácido valproico	Moderada	Tardio	Bem documentado
Fluconazol + Sulfametoxazol/trimetoprima	Aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes)	Grave	Inespecífico	Insuficiente
Fluoxetina + metilfenidato	Aumento da concentração plasmática de fluoxetina	Moderada	Inespecífico	Insuficiente
Fluoxetina + procarbazina	Síndrome serotoninérgica (hipertensão, hipertermia, mioclonias, alterações do estado mental)	Contraindicado	Rápido	Excelente

continua

Interação medicamentosa	Efeito da interação	Severidade	Início de efeito	continuação
				Documentação na literatura
Haloperidol + risperidona	Aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes)	Grave	Inespecífico	Insuficiente
Metoprolol + verapamil	Hipotensão, bradicardia	Grave	Rápido	Bem documentado
Sulfametoxazol/trimetoprima + fluoxetina	Aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes)	Grave	Inespecífico	Insuficiente

*Adaptado da referência 8.

Quanto a severidade, as interações entre medicamentos podem ser classificadas em graves, ou seja, interação potencialmente fatal e/ou que exige intervenção médica para minimizar ou prevenir efeitos adversos graves; moderadas, que podem resultar em uma exacerbação da condição do paciente e/ou exigem alteração da terapêutica medicamentosa; leves, onde as manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas não requerem uma alteração importante na terapia e as contraindicadas (2,8). Quanto a severidade, 61,1% das interações foram classificadas em moderadas, 27,8% em graves, 5,6% como leves e 5,6% como contraindicadas.

Em relação à documentação, esta pode ser excelente, onde estudos controlados estabeleceram claramente a existência da interação; bem documentada, onde se sugere que há fortes indícios de que a interação existe ou ocorra, mas estudos bem controlados são escassos; pouco documentado (insuficiente), onde a documentação disponível é pobre, considerações farmacológicas (prática clínica) levam os médicos a suspeitar da existência da interação (2,8). Em relação a documentação da interação, 11,1% foram classificadas com excelente documentação, 50% como bem documentadas e 38,9% como documentação insuficiente.

Em relação ao início de efeito, este pode ser rápido ou tardio. Interações de início rápido, isto é, os efeitos clínicos ou adversos ocorrem em até 24 horas após a administração dos fármacos e as de início tardio, as manifestações clínicas aparecem após 24 horas da administração e o efeito pode tornar-se evidente dias ou semanas após a administração dos fármacos (5). Das interações avaliadas, 22,2% apresentavam início rápido, 50% de início tardio e 27,8% com início não especificado na literatura.

Interações com alimentos: as interações de medicamentos com alimentos estão relacionadas com alterações nos processos de absorção dos medicamentos. A influência dos alimentos sobre a absorção dos fármacos depende do tipo de alimento, da formulação farmacêutica, do intervalo de tempo entre a refeição e sua administração e do volume de líquido com o qual é ingerido. No período foram cheçadas as possibilidades de interações entre 46 medicamentos, resultando em 15 interações com alimentos (média de 0,3 interações por solicitação); destes, 4 (26,7%) apresentam efeitos significativos de interferência do alimento na farmacocinética do fármaco. Para a checagem, em 73,2% dos casos foram utilizadas fontes terciárias e 26,8% fontes secundárias. A Tabela 3 - descrição das interações medicamentosas com base na severidade do efeito e documentação na literatura - mostra os medicamentos relacionados com interações com alimentos e efeito causado.

Tabela 3: Interações envolvendo medicamentos e alimentos.

Medicamentos orais	N* (%)	Efeito causado na presença de alimentos
Levotiroxina	2 (13,3)	A presença de alimentos diminui a absorção do medicamento, administrar 30 – 60 minutos antes do café da manhã
Tuberculostáticos	2 (13,3)	Alimentos diminuem a absorção e a concentração plasmática do medicamento (isoniazida e rifampicina). Recomenda-se administrar em jejum
Biperideno	1 (6,6)	Administrar com alimentos ou logo após os mesmos para evitar irritação gástrica
Ciprofloxacino	1 (6,6)	A extensão da absorção total não é afetada significativamente pela presença de alimentos. Derivados lácteos e bebidas fortificadas com cálcio quelam o antibiótico, prejudicando o efeito esperado. É sugerido administrar 2 horas após os alimentos (com presença de cálcio)
Fenobarbital	1 (6,6)	O medicamento pode ser administrado com alimentos, água, leite ou sucos

continua

Medicamentos orais	N* (%)	Efeito causado na presença de alimentos
Hidróxido de magnésio	1 (6,6)	Administrar com o estômago vazio, alguns medicamentos podem interferir no efeito do medicamento. Evitar leite e derivados durante a administração
Levofloxacino	1 (6,6)	O medicamento pode ser administrado com alimentos
Metoclopramida	1 (6,6)	A presença de alimentos não afeta a farmacocinética do medicamento
Paracetamol	1 (6,6)	O medicamento pode ser administrado com alimentos
Sirolimus	1 (6,6)	Alimentos muito gordurosos podem interferir na adsorção do medicamento, reduzindo-a. Recomenda-se administrar sempre da mesma forma em relação a presença de alimentos (com ou sem) para evitar variações séricas
Sulfametoxazol/trimetoprima	1 (6,6)	O medicamento pode ser administrado com alimentos
Topiramato	1 (6,6)	A presença de alimentos pode retardar a absorção do medicamento, mas não afeta sua extensão total
Vigabatrina	1 (6,6)	O medicamento pode ser administrado com alimentos

*N=15.

Interações com dietas enterais/nutrientes: para a verificação da possibilidade de interação, primeiramente é necessário conhecer as características da forma farmacêutica a ser administrada via tubo enteral e, também, a localização do mesmo. Foram solicitadas ao CIM 12 checagens de possibilidade de interação entre medicamentos e dietas enterais; para 3 (25%) dos fármacos – ácido transretinoico, biotina e cisteamina - não foram encontrados relatos de interação com nutrientes na literatura, sugerindo-se administração no intervalo da dieta enteral. Para 7 (58,3%) dos casos não foram encontrados relatos de interferência dos nutrientes ou material da sonda com o fármaco, podendo-se administrar com dieta enteral, mas, conforme rotina interna,

os solicitantes foram orientados a pausar a dieta enteral, irrigar a sonda com volume adequado de água antes e após a administração do medicamento a fim de se evitar problemas relacionados com obstrução da sonda enteral. Já para 2 (16,7%) dos fármacos, entre eles o calcitriol e o micofenolato sódico, a literatura contraindica a administração via sonda pelo risco de perda de princípio ativo e risco acentuado de obstrução do tubo enteral. Para a verificação da interação, em 91,7% dos casos foram utilizados mais de 3 fontes de pesquisa, incluindo as primárias. Na Tabela 4: interações entre medicamentos orais e dietas enterais solicitadas no período, estão descritos os medicamentos e orientação para a administração via sonda enteral.

Tabela 4: Interações entre medicamentos orais e dietas enterais solicitadas no período.

Medicamentos	Forma farmacêutica	Presença de interação com nutrientes	Orientação sugerida ao solicitante
Ácido transretinoico	Cápsula gelatina mole	Sem estudos	Não recomendada a administração do fármaco pelo risco de perda de princípio ativo e falta de informação farmacocinética na literatura.
Ácido valproico	Solução oral	Não	Pausar a dieta enteral, irrigar a sonda com água antes e após o término da administração do fármaco. Recomenda-se que a solução oral seja diluída antes da administração via sonda.
Biotina	Cápsula	Sem estudos	Não recomendada a administração do fármaco pela falta de informação farmacocinética na literatura.
Calcitriol	Cápsula gelatina mole	Contraindicado	Não recomendada a administração, verificar possibilidade de outra alternativa terapêutica. Risco de perda de princípio ativo.
Cisteamina	Cápsula	Sem estudos	Não recomendada a administração do fármaco.

continua

			continuação
Medicamentos	Forma farmacêutica	Presença de interação com nutrientes	Orientação sugerida ao solicitante
Clindamicina	Cápsula	Não	Pausar a dieta enteral, irrigar a sonda com água antes e após o término da administração do fármaco. A cápsula pode ser aberta e seu conteúdo dissolvido em água.
Estavadina	Solução oral	Não	Pausar a dieta enteral, irrigar a sonda com água antes e após o término da administração do fármaco.
Levocarnitina	Solução oral	Não	Pausar a dieta enteral, irrigar a sonda com água antes e após o término da administração do fármaco. Recomenda-se diluir em água antes da administração via sonda.
Lamivudina	Solução oral	Não	Pausar a dieta enteral, irrigar a sonda com água antes e após o término da administração do fármaco.
Micofenolato mofetil	Comprimido	Não	Pausar a dieta enteral, irrigar a sonda com água antes e após o término da administração do fármaco. Pode-se preparar solução extemporânea a partir do comprimido.
Micofenolato sódico	Comprimido revestido	Contraindicado	Não recomendada a administração, verificar possibilidade de outra alternativa terapêutica. Risco de perda de princípio ativo e obstrução da sonda pelo revestimento do comprimido.
Oseltamivir	Cápsula	Não	Pausar a dieta enteral, irrigar a sonda com água antes e após o término da administração do fármaco. Pode-se preparar solução oral a partir da cápsula.

Incompatibilidades medicamentosas: ao checar a possibilidade de incompatibilidades em y, o CIM primeiramente realiza a checagem em fontes terciárias como Micromedex – IV Compatibility® e no Handbook on Injectable Drugs, sempre com a combinação entre dois medicamentos. Caso não sejam encontrados estudos sobre compatibilidade entre os fármacos em questão, realiza-se busca em referências secundárias, preferencialmente Medline, e em referências primárias (periódicos específicos). No período, foram checadas as possibilidades de incompatibilidades entre 700 medicamentos, que resultaram

em 286 possibilidades de interações farmacêuticas; 52,8% (151/286) foram compatíveis, 16,1% (46/286) incompatíveis e 31,1% (89/286) foram compatibilidades ainda não testadas ou sem relatos na literatura terciária (sem estudos ou não testados). Para os fármacos não testados foi recomendada ao solicitante a administração em separado. As fontes de pesquisa utilizadas para checagem estão descritas na Tabela 1. Na Tabela 5 estão apresentadas as associações mais prevalentes de medicamentos que são incompatíveis e que foram solicitados ao CIM.

Tabela 5: Associação de medicamentos mais prevalentes incompatíveis quando administrados em y*.

Medicamentos	Interações farmacêuticas(%)	Efeito da interação em via y de administração
Anfotericina B + gluconato de cálcio	5 (8,2)	Incompatíveis, poderá ocorrer aumento da turbidez e alteração na coloração em até 3 horas
Anfotericina B + midazolam	4 (6,5)	Incompatíveis, poderá ocorrer aumento da turbidez e alteração na coloração
Vancomicina + Heparina sódica	4 (6,5)	Incompatíveis (dependente de concentração), poderá ocorrer a formação de precipitados imediatamente ou em 4 horas na concentração de heparina entre 50 – 100UI/mL e > 5 mg/mL de vancomicina.
Anfotericina B + vancomicina	3 (5)	Incompatíveis, há formação de precipitados imediatamente

continua

Medicamentos	Interações farmacêuticas(%)	Efeito da interação em via y de administração
Piperacilina/tazobactam e midazolam	2 (3,3)	Incompatíveis, poderá ocorrer aumento da turbidez e alteração na coloração em até 4 horas ou imediatamente
Sulfametoxazol/trimetoprima+ gluconato de cálcio	2 (3,3)	Incompatíveis, poderá ocorrer aumento da turbidez e alteração na coloração
Anfotericina B + meropenem	2 (3,3)	Incompatíveis, há formação de precipitados imediatamente
Anfotericina B e cloreto de sódio 0,9%	2 (3,3)	Incompatíveis, há formação de precipitados dentro de 2 horas
Outros	37 (60,6)	Incompatíveis

*Adaptado das referências 8-10.

Discussão

Na prática clínica, indivíduos submetidos a terapia farmacológica com dois ou mais medicamentos estão expostos aos efeitos das interações medicamentosas, sendo que usuários de dispositivos para infusão de medicamentos intravenosos ou de sonda enteral, portadores de doenças crônicas e idosos são certamente os indivíduos mais suscetíveis (2,11,12). Muitos dos problemas relacionados aos medicamentos, nas admissões ou durante as internações ou no momento das altas hospitalares, estão relacionados com a interferência de um fármaco na ação do outro ou de alimento ou nutriente na ação do fármaco (13). Atualmente, sabe-se que muitos dos casos de admissões hospitalares estão relacionados com o desencadeamento de reações adversas a medicamentos e que este pode ser resultado do efeito de um único medicamento ou de uma interação medicamentosa, e também é descrito que as interações medicamentosas acometem 0,6% dos pacientes no momento da admissão hospitalar, principalmente idosos, em diferentes especialidades (14). A presença de interações medicamentosas é um risco permanente em hospitais, e sua detecção e avaliação merecem ser investigadas (13).

Em relação ao número de medicamentos prescritos, estudos demonstram que a possibilidade de reação adversa aumenta de 4,2 a 45% quando o número de medicamentos é de, respectivamente, de 5 a 20; demonstrando existir uma relação direta entre o número de medicamentos prescritos em um tratamento e a frequência de possíveis interações entre os medicamentos que podem desencadear tal efeito adverso (15). Muitos programas informatizados têm sido desenvolvidos e utilizados na prática diária no manejo e detecção de possíveis interações medicamentosas; estes programas trazem benefícios na avaliação da prescrição médica em tempo menor com a identificação rápida das possibilidades de interações e reduzindo erros de medicação. Por outro lado, estes programas informatizados acabam identificando número elevado de interações clinicamente irrelevantes para a prática hospitalar e a análise farmacêutica dos medicamentos acaba auxiliando de forma mais eficaz na detecção de interações clinicamente relevantes e prejudiciais à terapêutica (16). Ko I et al.

verificaram que mesmo com a alta tecnologia disponível para identificação de interações medicamentosas em ambiente hospitalar, o farmacêutico clínico geralmente acaba informando as equipes médicas sobre o risco de exposição dos pacientes às interações medicamentosas relevantes e sugerindo formas de minimizá-las (17).

Aproximadamente 28% das interações medicamento x medicamento identificadas pelo CIM apresentavam efeitos prejudiciais ao paciente, sendo consideradas interações graves e entre os principais efeitos estão os efeitos de cardiotoxicidade. As interações que envolvem efeitos de cardiotoxicidade com prolongamento do intervalo QT e arritmias devem ser alertadas às equipes para monitoramento do paciente ou até mesmo substituição de terapêutica a fim de se evitar tal efeito danoso, proveniente de sinergismo farmacodinâmico ou inibição do metabolismo dos fármacos (18,19). Também, verificou-se que em relação ao início de efeito, 22% das interações apresentavam início de efeito rápido; resultado similar (25%) foi encontrado em estudo realizado na mesma instituição através da análise das prescrições de 40 pacientes de unidades clínicas com 124 interações potenciais (8). As interações com severidade moderada, na sua maioria, estão relacionadas com alterações nos efeitos farmacocinéticos dos medicamentos, necessitando monitoramento de nível plasmático, ajuste no horário de administração, ajuste de dose, entre outros.

Da mesma forma, a administração de medicamentos com a presença de alimentos pode comprometer a terapia medicamentosa por interferir principalmente na farmacocinética, provocando respostas diferentes das esperadas (20). Alertas e orientações relacionadas à administração de medicamentos orais com alimentos devem ser repassados para as equipes de enfermagem, que são as responsáveis pela administração dos medicamentos durante a internação do paciente, e médicas, pois são os responsáveis pelas orientações no período de alta hospitalar. Magedanz et al. avaliaram a aceitação das orientações fornecidas em relação ao aprazamento dos medicamentos orais e horários das refeições; cerca de 60% dos medicamentos estavam prescritos de forma adequada em relação ao intervalo

de jejum proposto pela literatura e, em 47% dos casos, os alertas da farmácia foram aceitos pela equipe de enfermagem (21). Problemas são encontrados no momento da administração de medicamentos por sondas enterais, como a falta de informação na literatura de possíveis intervalos entre a administração da dieta e do medicamento, as particularidades de cada especialidade e forma farmacêutica disponível (cápsula mole, comprimido revestido, comprimido e cápsula de liberação modificada), o material e a localização do tubo (gástrico, enteral, entre outros) dificultam a orientação do manejo para o solicitante (22,23).

Alguns dos fármacos questionados ao CIM são contraindicados para administração via sonda enteral pelo risco de perda de princípio ativo e, com isso, ineficácia terapêutica e outros pelo alto risco de obstrução da sonda. Na rotina, mesmo informando ao solicitante que tal fármaco não deve ser administrado por essa via, não dispomos de outras técnicas alternativas descritas na literatura para realizar a administração em pacientes com via oral impossibilitada e, em algumas vezes, nem alternativas terapêuticas para a substituição. Em virtude disso, as recomendações para administração destes fármacos contraindicados ou sem estudos são baseadas em empirismo e seguem-se as recomendações gerais, como: pausar a dieta (mesmo contínua), irrigar a sonda antes e após a administração dos medicamentos e entre eles com volume adequado de água destilada (24). O CIM sempre procura fornecer a orientação de administração de medicamentos via sonda de forma completa ao solicitante, tendo em vista a avaliação da forma farmacêutica adequada (cápsula gelatina dura, comprimido não revestido), possibilidade de trituração e diluição do fármaco para administração, técnica de administração pela sonda (diluição do medicamento e irrigação do tubo enteral) e, quando necessário, recomendação de intervalo de pausa entre a dieta e o medicamento (como, por exemplo, a fenitoína); este trabalho foi motivado pelo resultado de estudo observacional realizado em unidades do HCPA em que foi verificado que 91% dos profissionais de enfermagem preparavam e administravam juntamente todos os medicamentos orais prescritos ao paciente no horário; água da torneira foi utilizada em 78,3% dos casos para o preparo (diluição do sólido) e o tempo de preparo não correspondia ao horário da administração (preparado horas antes da administração) (25). O CIM também realiza a divulgação de orientações e cuidados de preparo e administração de medicamentos via sonda no seu boletim e em cartazes distribuídos nas unidades do hospital.

A administração de medicamentos por via parenteral é uma medida muitas vezes complicada pelo fato de que o número de medicamentos administrados concomitantemente excede o número de acessos disponíveis para infusão e, portanto, a prevenção das interações farmacêuticas é essencial (11). As incompatibilidades medicamentosas estão associadas

com 60% dos problemas graves e eventos adversos ocorridos nos hospitais (26). O estudo mostra que as dúvidas sobre interações e incompatibilidades são frequentes, principalmente em unidades de terapia intensiva, e, na maioria das vezes são difíceis de serem solucionadas pela falta de informações; mesmo assim, cerca de 60% das solicitações são respondidas em até 10 minutos e as fontes de pesquisas mais utilizadas são as secundárias e terciárias. Não há uma estratégia exata de busca pela informação da compatibilidade entre fármacos; as bases de dados, pela atualização periódica e inclusão de novos ensaios de estabilidade e compatibilidade, acabam sendo muito utilizadas apesar de deixarem dúvidas em relação a associações de medicamentos em pares que são não testados ou que são dependentes de concentração para a infusão (26).

O CIM tem um papel fundamental na detecção e comunicação das interações permitindo uma prática segura dos medicamentos pelas equipes e evitando possíveis erros de medicação. Há limitações no que diz respeito à análise da presença das interações medicamentosas no geral, pois não foi avaliada a prescrição completa do paciente e, sim, somente o questionamento exato realizado pelo solicitante ao CIM. Também, muitas das informações apresentadas neste estudo estão baseadas em rotinas internas da instituição.

Conclusão

Considerando a importância das interações medicamentosas em pacientes hospitalizados, a utilização do CIM pelos profissionais de saúde vem demonstrando ser um instrumento valioso na avaliação, manejo e, sobretudo, na prevenção de potenciais erros de medicação e na prevenção da resposta terapêutica ineficaz. Este estudo descreveu e caracterizou as diferentes interações medicamentosas e seus efeitos solicitados pelos profissionais internos da instituição, mostrando o perfil das interações medicamentosas presentes nas prescrições médicas; isto é verificado ao se analisar o perfil das unidades solicitantes, em que solicitações relacionadas com incompatibilidades medicamentosas foram mais frequentes nas unidades de terapia intensiva pelo grande número de medicamentos parenterais e nas unidades clínicas, as interações envolvendo a administração de medicamentos e dietas enterais se destacaram. Com isso, verificamos que, atualmente, a busca por informações e manejo clínico quanto à prevenção de incompatibilidades medicamentosas e interações com dietas enterais são os itens mais difíceis de serem pesquisados pela falta de informações adequadas e que acabam trazendo muitos problemas, como perda de medicamento por preparo, infusão ou administração; perda de princípio ativo durante a administração, aumento nos custos e, em algumas vezes, aumento no tempo de internação hospitalar.

Referências

- Secoli SR. Interações Medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. Rev.Esc.Enf.USP.2011.
- Cruciol-Souza, JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. Clinics. 2006;61(6):515-20.
- Humphries TL, Carroll NMS, Chester EA, David MPH, Bob RBS. Evaluation of an electronic critical drug interaction program coupled with active pharmacist intervention. Ann Pharmacother. 2007; 41(12):1979-85.
- Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar. 1a ed. São Paulo: Editora Atheneu. 2000. 558 p.
- Tatro DS. Drug Interaction Facts. St. Louis: Facts and Comparisons, 2006. 1753 p.
- Telles PCP Filho, Cassiani SHB. Administração de medicamentos: aquisição de conhecimentos e habilidades requeridas por um grupo de enfermeiros. Rev Lat Am Enfermagem. 2004;12(3):533-40.
- Vidotti CCF, Hoefler R, Silva EV, Mendes GB. Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos – SISMED. Cadernos de Saúde Pública. 2000;16(4):1121-6.
- Drugdex – Micromedex Healthcare series. New York: Thomson Healthcare, Inc. 1974-2010. Acesso em 13/07/2011.
- Up to Date - 2010. V.18.2 [Acesso em 13-07-2011]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online/content/search.do>.
- Trissel LA. Handbook on Injectable Drugs. 15ªed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
- Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Torsten TH, Encke J, Haefeli WE. Prevention of Intravenous Drug Incompatibilities in an Intensive Care Unit. AJHP. 2008; 65(19):1834-40.
- Fuchs DN, Wannmacher L, Ferreira MB. Farmacologia clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
- Sehn R, Camargo A, Heineck I, Ferreira MB. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. Infarma. 2003;15(9-10):77-81.
- Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BH. Hospitalizations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007; 16: 641-51
- Pintor R, Carrasco JM, Barnes MT, Garcia Marco D, De Juana P, Bermejo T. Impacto de un boletín informativo sobre interacciones en la prescripción medica. 1996. Farm Hosp. 20(4):238-44.
- Classen DC, Phansalkar S, Bates DW. Critical drug-drug interactions for use in electronic health records systems with computerized physician order entry: Review of leading approaches. J Patient Saf. 2011; 7(2): 61-5
- Ko I, Malone DC, Skrepnek GH, Armstrong EP, Murphy JE, Abarca J. et al. Prescribers' knowledge of and sources of information for potential drug-drug interactions: a postal survey of US prescribers. Drug Saf. 2008, 31(6): 525-36.
- Bril F, Gonzalez CD, Di Girolamo G. Antimicrobial agents-associated with QT interval prolongation. Curr Drug Saf. 2010;5(1):85-92.
- Reis AMM, Cassiani SHB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. Clinics, 2011; 66(1): 9-15.
- Shingh BN. Effects of food on clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 1999, 37(3): 213-55
- Magedanz L, Jacoby T, Da Silva D, Dos Santos L, Martinbiancho J, Zuckermann J. Implementação de um programa para evitar possíveis interações fármaco-alimento em pacientes adultos internados em unidades clínicas e cirúrgicas de um hospital universitário. Rev HCPA. 2009; 29(1): 29-32.
- Williams NT. Medication Administration through Enteral Feeding Tubes. AJHP. 2009; 65(24):2347-57.
- Corzoni ML, Torre AD, Pires SL. Medicamentos e Sondas de Nutrição. Rev Assoc Med Bras. 2010; 56(1): 17-21.
- Wohlt PD, Zheng L, Gunderson S, Balzar SH et al. Recommendations for the use of medications with continuous enteral nutrition. Am J Health-Syst Pharm. 2009; 66(15): 1458-65.
- Heydrich J, Heineck I, Bueno D. Observation of preparation and administration of drugs by nursing assistants in patients with enteral feeding tube. Braz J Pharm Sci. 2009; 45(1): 117-20.
- Smith WD, Karpinski JP, Timpe EM, Hatton RC. Evaluation of seven i.v. drug compatibility references by using requests from a drug information center. Am J Health-Syst Pharm, 2009; 66(15): 1369-75.

Recebido: 03/08/2011

Aceito: 25/09/2011