

## Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil)

Cristiano S. MOURA\*<sup>1</sup>, Andréia Q. RIBEIRO<sup>2</sup> & Sérgia M.S. MAGALHÃES<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Multidisciplinar de Saúde, Campus Anísio Teixeira, Universidade Federal da Bahia, Av. Olívia Flores, 3000, Candeias, CEP:45055-090 Vitória da Conquista - BA - Brasil.

<sup>2</sup> Cemed - Centro de Estudo do Medicamento, Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais - Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 Campus Pampulha - Cep: 31270-901 Belo Horizonte - MG - Brasil.

**RESUMO.** Pacientes em politerapia são particularmente expostos a interações medicamentosas que podem levar a reação adversa a medicamentos ou falha terapêutica. O estudo objetivou avaliar a frequência de interações medicamentosas potenciais envolvendo psicofármacos em prescrições de um hospital universitário. Foram avaliadas 452 prescrições, selecionadas sistematicamente dos registros do hospital. Em 22,0% das prescrições havia pelo menos uma interação. Destas, 47% eram de relevância clínica. Foi encontrada associação positiva entre politerapia e ocorrência de interações. Este estudo mostrou que interações medicamentosas são frequentes em ambiente hospitalar. A adoção de medidas, como a utilização de sistemas eletrônicos de detecção de interações pode contribuir para a minimização destes eventos.

**SUMMARY.** "Potential Drug Interactions in Medical Prescriptions from a Brazilian University Hospital". Patients receiving polytherapy are particularly exposed to drug-drug interactions (DDI's), a situation that may lead to adverse drug reaction or fail in the treatment. The objective of this study was to evaluate the frequency of drug interactions involving CNS active drugs in prescriptions from a Brazilian university hospital. A set of 452 prescriptions were systematically selected from the hospital database records. The rate of prescriptions with at least one potential drug interaction was 22%. Of these, 47% were clinically significant. A positive association between polytherapy and drug interactions was found ( $P = 0,00$ ). This study showed that potential DDI's are frequent in hospital settings. Safeguards, such as computerized drug interaction detection systems, need to be introduced to prevent the occurrence of these events.

### INTRODUÇÃO

O uso simultâneo de vários medicamentos é comum na prática clínica e está intrinsecamente relacionado ao risco de interações medicamentosas. A politerapia é justificável quando permite obter efeito terapêutico sinérgico, portanto aumentando a eficácia do tratamento, ou para a terapia de múltiplas doenças coexistentes. Contudo, tais combinações podem resultar em interações medicamentosas indesejadas, desencadeando variados problemas, sendo os extremos a falha no tratamento e as reações adversas a medicamentos. A polifarmácia, isto é, o uso simultâneo de vários medicamentos, aumenta a possibilidade de interações entre os fármacos<sup>1</sup>, o que pode ser explicado pelo crescimento progressivo das possibilidades de combinações entre os mesmos. Tal situação é particularmente

crítica em ambientes hospitalares, onde 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<sup>2,3</sup>. 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.

A verdadeira incidência e gravidade das interações medicamentosas dificilmente são conhecidas. Em geral as pesquisas avaliam o potencial de interações medicamentosas em prontuários ou prescrições médicas, mas os casos que efeti-

**PALAVRAS-CHAVE:** Hospital, Interações medicamentosas, Prescrições.

**KEY WORDS:** Drug interactions, Hospital, Prescriptions.

\* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: cs\_moura@yahoo.com.br

vamente ocorreram bem como suas conseqüências não são conhecidos. Estudos sugerem que a incidência de interações medicamentosas em ambientes hospitalares varia de 5,4% a 69,7%<sup>2,4-6</sup>. A grande variabilidade das estimativas se deve a diferenças na metodologia de detecção e classificação das interações ou nas características dos pacientes estudados. Segundo Raschetti *et al.* (1999) as interações medicamentosas são a causa de aproximadamente 3,8% das admissões hospitalares<sup>7</sup>.

Do ponto de vista prático, a atenção deve ser concentrada naquelas 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<sup>8</sup>.

A maior parte das interações de alto risco ocorre com fármacos de índice terapêutico estreito e os efeitos são dependentes de vários fatores como a dosagem utilizada, a vulnerabilidade do paciente e a variação nas funções orgânicas decorrentes dos processos mórbidos.

No Brasil, os estudos sobre interações medicamentosas são escassos<sup>9-12</sup>. Em geral, tais estudos foram limitados à quantificação da frequência de interações medicamentosas potenciais, sem aprofundamento da relação destes eventos com a polifarmácia, com grupos terapêuticos específicos ou com fatores de susceptibilidade do paciente como a idade e gravidade do quadro clínico. Outro problema destes estudos é a base de dados utilizada para rastrear as interações. Em geral, a busca é feita manualmente, ainda que utilizando bases eletrônicas como referência. Essa forma de rastreamento pode subestimar as interações possíveis, além do que o uso de fontes de referência diferentes dificulta a comparação de resultados e a consolidação de taxas de interações confiáveis.

O objetivo desse trabalho foi avaliar o perfil das interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas de pacientes internados em um hospital universitário de grande porte de Belo Horizonte (MG) com a utilização de um sistema eletrônico para detecção de interações. Paralelamente, investigaram-se fatores associados à ocorrência de interações medicamentosas.

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi desenvolvido pelo Centro de Estudo do Medicamento (Cemed) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, em parceria com a Farmácia Hospitalar do Hospital das Clínicas da UFMG (HC/UFMG). O estudo foi submetido e aprova-

do pelo Comitê de Ética em Pesquisa do referido hospital. O estudo foi realizado no HC/UFMG, um hospital universitário de grande porte que conta com 467 leitos e média de 1,6 mil internações mensais<sup>13</sup>.

Na análise das interações medicamentosas potenciais, as fontes de dados utilizadas compreenderam as prescrições arquivadas na Unidade de Farmácia do referido hospital no período de março a junho de 2001. Para o cálculo da amostra adotou-se uma prevalência do evento de interesse igual a 0,5, nível de confiança igual a 95% e a margem de erro tolerável de 0,05, o que resultou em 385 prescrições. Considerando uma perda de 15%, um tamanho amostral de 445 prescrições seria suficiente. Entretanto, a amostra incluiu 452 prescrições, as quais foram selecionadas por amostragem sistemática, de acordo com os seguintes critérios: prescrições originadas das clínicas do sistema de dose individualizada direta com cópia carbonada; prescrições contendo pelo menos um psicofármaco; registro de apenas uma prescrição por prontuário. A restrição por prescrições contendo psicofármacos foi adotada porque a base de dados utilizada para verificar a existência de interações era especializada em fármacos desta categoria.

## Coleta dos dados

Os dados foram coletados no período de março a junho de 2001 e armazenados em um banco de dados em Microsoft Access. Foram coletadas informações referentes aos nomes dos medicamentos prescritos e data da dispensação. Para o levantamento das demais variáveis abordadas no estudo (idade e sexo do paciente) foi utilizado o número de prontuário indicado na prescrição médica. De posse deste número, foram feitas consultas ao arquivo do SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatística) do Hospital das Clínicas para a coleta desses dados.

## A base de dados

O sistema de detecção de interações medicamentosas, desenvolvido no Cemed, possui mais de 3.000 registros de interações com detalhes sobre sua manifestação, gravidade e relevância clínica<sup>14</sup>. A base de conhecimentos do sistema foi construída a partir das seguintes fontes de informação: Drug Interaction Facts<sup>15</sup>, publicação especializada em interações medicamentosas, USP-DI Drug Information for the Health Care Profession<sup>16</sup> e as monografias de medicamentos da base de dados DrugDex/Micromedex<sup>17</sup>. A base de dados do sistema foi construída em Microsoft Access®, e a interface e

funções de busca em Microsoft Visual Basic®. A ferramenta eletrônica permite consultas tanto por meio de uma lista dos medicamentos que fazem parte da base, ou ainda pela digitação dos fármacos da prescrição. Neste caso, o sistema procura na base de dados todas as combinações de medicamentos, aos pares, existentes na prescrição e retorna uma lista com as interações medicamentosas encontradas. As interações retornadas são classificadas quanto à relevância clínica (relevante e não relevante), tendo como base o tempo para a manifestação (rápida ou tardia), a gravidade (grave, moderada, leve) e a documentação (definida, provável, possível, suspeita, e improvável) <sup>15</sup>. Para facilitar o trabalho de digitalização das prescrições analisadas neste estudo, foi criada uma base de dados acessória que registra todas as prescrições digitadas e as interações encontradas.

### Análise dos dados

Os dados armazenados pelo sistema foram transferidos para o software SPSS 11.5, para a análise estatística. Foram realizadas distribuições de frequência das variáveis e análise bivariada utilizando o teste de qui-quadrado de Pearson.

## RESULTADOS

A amostra estudada compreendeu prescrições únicas de 452 pacientes, havendo uma pequena prevalência do sexo masculino (51,3%). Observou-se que a média da idade dos pacientes foi de 43,6 anos ( $\pm$  22,0 anos), variando de 0 a 92 anos. Pacientes com 60 anos ou mais representaram 26,5% da amostra.

O número de medicamentos variou de 2 a 14, com uma média de 6,4 medicamentos por prescrição, sendo que 332 (73,5%) delas possuíam cinco ou mais medicamentos. Os fármacos mais frequentemente prescritos foram dipirona, metoclopramida, heparina, paracetamol e diazepam. Na Tabela 1 são apresentados os dez principais fármacos, de acordo com a frequência de prescrição.

Verificou-se que em 101 prescrições havia pelo menos uma interação entre os medicamentos, o que representa aproximadamente 22% dos registros. Deste grupo, a maioria (69%) apresentava apenas uma interação (Tabela 2).

Foram observadas 154 interações potenciais nas prescrições, o que equivale a 308 fármacos envolvidos. Dentre estes, o diazepam, a fenitoína e a ranitidina foram os mais frequentes, respondendo por mais de 50% do total de fármacos (Tabela 3).

Fármaco	Frequência	Porcentagem (%)
Dipirona	407	14,2
Metoclopramida	328	11,5
Heparina	174	6,1
Paracetamol	135	4,7
Diazepam	133	4,7
Codeína	133	4,7
Ranitidina	119	4,2
Meperidina	53	1,8
Nalbufina	40	1,4
Furosemida	40	1,4

**Tabela 1.** Frequência dos dez fármacos mais prescritos no HC/UFGM /2001.

Número de interações	Frequência	Porcentagem (%)
1	70	69,0
2	22	22,0
3	3	3,0
4 ou mais	6	6,0
Total	101	100,0

**Tabela 2.** Frequência de interações medicamentosas potenciais nas prescrições médicas avaliadas HC/UFGM /2001.

Fármaco	Frequência	Porcentagem (%)
Diazepam	64	20,8
Fenitoína	58	18,8
Ranitidina	53	17,2
Fenobarbital	22	7,1
Dexametasona	13	4,2
Paracetamol	12	3,9
Omeprazol	11	3,6
Carbamazepina	7	2,3
Propranolol	7	2,3
Metronidazol	5	1,6

**Tabela 3.** Frequência dos dez fármacos mais envolvidos em interações medicamentosas potenciais HC/UFGM /2001.\* Foram incluídos os psicofármacos e demais fármacos prescritos concomitantemente.

Ao se avaliarem as interações de acordo com a relevância clínica, observou-se que um total de 47 prescrições (10%) apresentava pelo menos uma interação com relevância clínica, ou seja, capaz de alterar significativamente a resposta clínica ao tratamento. Os fármacos mais frequentemente envolvidos em interações dessa natureza foram a codeína (20,8%), o fenobarbital (17,2%) e o diazepam (12,0%).

Número de medicamentos prescritos / receita	Potencial de ocorrência de interação		Total (%)
	Sim (%)	Não (%)	
2	0 (0,0)	19 (5,4)	19 (4,2)
3	3 (3,0)	30 (8,5)	33 (7,3)
4	4 (4,0)	64 (18,2)	68 (15,0)
5 ou mais	94 (93,1)	238 (67,8)	332 (73,5)
Total	101 (100,0)	351 (100,0)	452 (100,0)

**Tabela 4.** Potencial de ocorrência de interação medicamentosa de acordo com o número de medicamentos prescritos HC/UFMG/2001.  $\chi^2_{3\text{ gl}} = 26,24$  ( $p = 0,00$ ).

De acordo com os dados apresentados na Tabela 4, pode-se observar que a maioria das interações medicamentosas potenciais ocorreu no caso em que foram prescritos cinco ou mais medicamentos, o que resultou numa associação positiva e estatisticamente significativa entre politerapia (cinco ou mais medicamentos prescritos) e o potencial de ocorrência de interações.

#### DISCUSSÃO

Na amostra estudada, o percentual de prescrições que apresentou pelo menos uma interação medicamentosa potencial foi de 22,0%. Miyasaka & Atallah<sup>12</sup> observaram que 25,3% dos pacientes de um hospital público de São Paulo receberam prescrição de antidepressivo com pelo menos uma interação medicamentosa potencial. Sehn *et al.*<sup>9</sup>, em estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, observaram que de um total de 81 medicamentos prescritos para 40 pacientes de unidades de internação de clínica médica, 54 (66,7%) apresentavam interações potenciais. No entanto, as particularidades do nosso objeto de estudo limitam a comparação dos resultados, pois se restringe a interações envolvendo psicofármacos, e tem como unidade de análise as prescrições médicas, ao passo que os outros estudos consideraram os indivíduos em uso de medicamentos. Contudo, evidencia-se uma realidade preocupante para o país, já que em diferentes locais esse risco se mostrou elevado.

Verificou-se que um grupo específico de fármacos foi responsável pela maior parte das interações potenciais. De fato, os dez fármacos mais envolvidos em interações foram responsáveis por aproximadamente 82% do total, enquanto que oito interações potenciais foram responsáveis por 55% dos eventos detectados. Estes dados reforçam a idéia de que o profissional de saúde, ao lidar com a prescrição e dispensação de medicamentos, deve estar atento às inte-

rações mais frequentes. Ressalte-se que no grupo de medicamentos com potencial para desencadear interações medicamentosas de relevância clínica destacam-se os anticonvulsivantes, o diazepam e a codeína. Os primeiros são importantes por serem de uso prolongado, com reações adversas graves e dose dependentes, além dos riscos decorrentes de uma possível falha terapêutica. A codeína é um opióide, e a depressão respiratória é uma de suas reações adversas preocupantes com forte caráter dose-dependente. O diazepam é medicamento amplamente usado, tem meia vida longa, sujeito a acumulação, particularmente em idosos, com risco de depressão do sistema nervoso central e quedas.

Vários trabalhos evidenciam que os idosos apresentam um risco aumentado de interações medicamentosas, uma vez que utilizam um maior número de medicamentos, quando comparados aos adultos jovens<sup>2,10</sup>. No nosso estudo não foi possível observar uma associação entre idade e número de medicamentos prescritos, ou ainda entre idade e potencial de ocorrência de interações medicamentosas. Isso pode ter ocorrido, em parte, pelo fato da unidade de análise ter sido a prescrição e não o indivíduo. Como foi analisada somente uma prescrição por indivíduo, pode ter ocorrido uma subestimação do número de medicamentos prescritos. Dessa forma, os achados refletem apenas uma pequena fração do problema de interações entre medicamentos em pacientes idosos, um grupo usualmente exposto a um número maior de doenças e, conseqüentemente, tratados por médicos diferentes<sup>18</sup>. Ressalte-se ainda que, como a amostra não foi planejada para testar a associação entre faixa etária e interação potencial, ela pode ter sido insuficiente para detectar diferenças significativas em relação à idade. Assim, novos estudos são necessários para uma melhor compreensão da magnitude da ocorrência de interações

medicamentosas e suas conseqüências em indivíduos com 60 anos ou mais de idade, no intuito de subsidiar estratégias para a melhoria da qualidade da farmacoterapia nesse subgrupo da população.

Nossos resultados são consistentes com os de outros estudos no que diz respeito ao maior potencial de ocorrência de interações com o aumento do número de medicamentos prescritos<sup>1,2,9</sup>. Embora essa relação seja amplamente evidenciada na literatura, é importante a quantificação dessa em nosso meio, como forma de alertar profissionais e gestores para os riscos envolvidos. A utilização de múltiplos fármacos pressupõe uma análise detalhada dos benefícios e riscos, incluindo-se aí a possibilidade de interações medicamentosas.

O estudo suscita ainda a discussão da importância da articulação entre profissionais de saúde, particularmente médicos, enfermeiros e farmacêuticos para uma avaliação criteriosa da racionalidade dos esquemas terapêuticos. Muitas das interações identificadas poderiam ser evitadas caso houvesse uma análise cuidadosa das prescrições visando à detecção prévia das interações e alternativas terapêuticas poderiam ser discutidas entre profissionais. É improvável que médicos, farmacêuticos e demais profissionais de saúde possam memorizar todas as interações existentes, especialmente quando se considera a introdução de novos medicamentos. Neste particular, as tecnologias de informação podem desempenhar um importante papel, qual seja o de alertar os profissionais para o risco de combinações de fármacos potencialmente perigosos<sup>8,19</sup>.

Ressalta-se ser esse um estudo sobre interações medicamentosas no qual a avaliação do potencial de ocorrência das mesmas foi feita com o uso de um sistema informatizado específico, construído com base na literatura científica idônea e atualizada, tendo-se dessa forma, controle sobre as fontes de informação utilizadas. Sistemas comercialmente disponíveis podem não fornecer a fonte de informação consultada ou incluir informações de fontes não confiáveis, como aquelas disponibilizados por indústrias farmacêuticas.

Deve-se destacar que o sistema em questão foi desenvolvido de forma a oferecer informações acerca da relevância clínica e gravidade das interações, o que é um aspecto de suma importância para adoção de medidas de prevenção desses eventos. Além disso, o sistema informatizado contribui para a qualidade do

processo de análise dos dados e, conseqüentemente, dos resultados, evitando-se os erros do rastreamento manual das interações. A utilização de um sistema informatizado para detecção de interações traz benefícios em termos de tempo de consulta, facilidade de acesso à informação e eficiência do processo, e pode ser uma estratégia importante para minimizar os prejuízos causados pelas interações medicamentosas. Esses sistemas podem ser aperfeiçoados de forma a emitir alerta no caso de interações clinicamente importantes o que pode subsidiar as decisões dos prescritores. Vale ressaltar, como vantagem adicional, o fato da atualização do banco de dados poder ser feita de forma contínua, incluindo novas interações e medicamentos recém-lançados. Esse processo pode ser estabelecido em parceria com as universidades, possibilitando aos alunos aprimorarem os conhecimentos e a interação com outros profissionais.

Espera-se que esse estudo contribua para alertar a comunidade para a situação crítica da prescrição no meio hospitalar, onde a vulnerabilidade do paciente e a adoção de uma terapêutica mais agressiva, com uso da politerapia, propiciam a ocorrência das interações medicamentosas. As conseqüências dessas interações não foram avaliadas, mas pode-se inferir que elas concorram para uma evolução desfavorável do paciente, deterioração do quadro clínico, trocas de medicamentos e aumento do tempo de internação, resultando em prejuízos pessoais, além de custos financeiros para as instituições de saúde. O investimento na implantação de programas de rastreamento de interações pode prevenir tais eventos, contribuindo para o sucesso da terapia e a redução dos custos da internação.

**Agradecimentos.** Os autores agradecem à Pró-Reitoria de graduação/UFMG pela concessão da bolsa do Programa de Aprimoramento discente PAD, à bolsista Juliana Álvares que participou da coleta de dados, ao Hospital das Clínicas da UFMG e particularmente ao professor Adriano Max Moreira Reis pelo apoio e colaboração na execução desse trabalho.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosholm, J.U., L Bjerrum, J. Hallas, J. Worm & L.F. Gram (1998) *Dan. Med. Bull.* **45**: 210-3.
2. Heining-Rothbucher, D., S. Bischinger, H. Ulmer, C. Pechlaner, G. Speer & C.J. Wiedermann (2001) *Resuscitation* **49**: 283-8.
3. Wiesner, C., K.E. Hersberger, C. Surber & W.E. Haefeli (1999) *Pharm. World Sci.* **22**: A18.

4. Egger, S.S., J. Drewe & R.G. Schlienger (2003) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **58**: 773-8.
5. Köhler, G.I., S.M. Bode-Boger, R. Busse, M. Hoopmann, T. Welte & R.H. Boger (2000) *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **38**: 504-13.
6. Janchawee, B., W. Wongpoowarak, T. Owatranporn & V. Chongsuvivatwong (2005) *J. Clin. Pharm. Ther.* **30**: 13-20.
7. Raschetti, R., M. Morgutti, F. Menniti-Ippolito, A. Belisari, A. Rossignoli, P. Longhini & C. La Guidara (1999) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **54**: 959-63.
8. Halkin, H., I. Katzir, I. Kurman, J. Jan & B.B. Malkin (2001) *Clin. Pharmacol. Ther.* **69**: 260-5.
9. Sehn, R., A.L. Camargo, I. Heineck & M.C. Ferreira (2003) *Infarma* **15**: 77-81.
10. Mosegui, G.B., S. Rozenfeld, R.P. Veras & C.M. Vianna (1999) *Rev. Saúde Pública* **33**:437-44.
11. Marcolin, M.A., M.G. Cantarelli & Manoel, G.J. (2004) *Rev. Psiquiatr. Clín.* **31**: 70-81.
12. Miyasaka, L.S. & A.N. Atallah (2003) *Rev. Saúde Pública* **37**: 212-5.
13. HC em números. Disponível em [http://www.hc.ufmg.br/conheca\\_numeros.html](http://www.hc.ufmg.br/conheca_numeros.html).
14. Moura, C.S., A.Q. Ribeiro, S.M. Starling, A. Reis & J. Álvares (2001) "Construção e Validação de um Sistema Informatizado para Detecção de Interações Medicamentosas Envolvendo Psicofármacos" Anais do VII Congresso Paulista de Saúde Pública, pág. 83.
15. Tatro, D.S. (2002) Drug Interaction Facts 2000. Facts and Comparisons, .St.Louis
16. USP DI Volume I: Drug information for the health care professional, 19<sup>th</sup> ed. Rockville: 1999.
17. Hutchison, T.A., Shahan, D.R., Anderson, M.L. Drugdex® System. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado (vol. 111 expires [31/03/02]).
18. Tamblyn, R.M., McLeod, P.J., Abrahamowicz, M. & Laprise R. (1996) *Can. Med. Assoc. J.* **154**: 1177-84.
19. Del Fiol, G., Rocha, B.C., Kuperman, G.J., Bates, D.W. & Nohama, P. (2000) "Comparison of two knowledge bases on the detection of drug-drug interactions" Proceedings of the American Medical Informatics Association Symposium, 171-5.
20. Barros, J.A.C. (2000) *Cad. Saúde Pública* **16**: 421-7.