



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
ESCOLA DE ENFERMAGEM E FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

PATRÍCIA DE OLIVEIRA SAMPAIO SANTOS

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CLINICAMENTE MANIFESTADAS EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES- UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

MACEIÓ
2017

PATRÍCIA DE OLIVEIRA SAMPAIO SANTOS

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CLINICAMENTE MANIFESTADAS EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES - UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada a coordenação do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Dias de
Oliveira Filho

MACEIÓ
2017

S237i Santos, Patrícia de Oliveira Sampaio.
Interações medicamentosas clinicamente manifestadas em pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares : uma revisão sistemática / Patrícia de Oliveira Sampaio Santos. – 2017.
44 f.: il.

Orientador: Alfredo Dias de Oliveira Filho.
Monografia (Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem e Farmácia. Curso de Farmácia, Maceió, 2017.

Bibliografia: f. 37-44.

1. Doenças cardiovasculares. 2. Pacientes internados. 3. Interação medicamentosa. 4. Medicamentos – Prescrição. I. Título.

CDU: 615.015.2

Dedico este trabalho a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para que ele fosse realizado, especialmente meus pais, minhas irmãs, meu esposo e ao meu orientador.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que me deu forças e saúde para superar as dificuldades, estando comigo em todos os momentos;

Meus pais, Marilda e Miguel, que são os principais incentivadores dessa conquista, meu porto seguro, me proporcionando em toda minha caminhada seus cuidados e apoio;

Minhas irmãs, Fabrícia e Nadine, pelo amor de vocês, apoio e dedicação;

Meu esposo, Ubiran Jorge, pela compreensão de momentos tão ausentes, pelo apoio, amor, carinho e cuidados;

A meu orientador, professor Dr. Alfredo Dias, pela orientação, paciência e ter compartilhado sua sabedoria e conhecimento;

A minha amiga, Farmacêutica Sabrina Ambrósio, por todo auxílio e apoio;

Meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que fizeram parte desse momento decisivo em minha vida.

“Não existem sonhos impossíveis para aqueles que realmente acreditam que o poder de realizar reside no interior de cada ser humano. Sempre que alguém descobre esse poder, algo antes que era considerado impossível, se torna realidade”.

Albert Einstein

RESUMO

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em todo mundo, tendo a hipertensão como principal fator de risco, sendo esta controlada, em um número expressivo de pacientes por combinações farmacológicas. A associação concomitante de medicamentos é uma prática comum, em busca de melhorar a eficácia terapêutica, reduzindo os efeitos adversos. No entanto, essa combinação pode produzir um efeito indesejado, resultando em alterações na eficácia do medicamento ou toxicidade, provocando uma interação medicamento-medimento, afetando a segurança dos pacientes, especialmente os idosos e conseqüentemente aumentando os custos em internações hospitalares. O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência das IMM manifestadas em pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares (DCV). Foi realizada uma revisão sistemática por meio de busca nas bases científica do PUBMED e COCHRANE entre abril e setembro de 2017. Foram incluídos por estudos que identificaram as interações medicamentosas clinicamente manifestadas, em pacientes hospitalizados com DCV. Atenderam aos critérios de inclusão, oito estudos publicados entre 1996 e 2016. Entre os estudos dois traziam um corte retrospectivo e seis eram prospectivos. Os tamanhos das amostras variou de 101 a 1000 pacientes, totalizando 3.737 indivíduos, que foram avaliados entre dois meses e dois anos. A base de dados Micromedex foi a mais utilizada para identificação das interações medicamentosas. Quatro estudos foram publicados em revistas da área farmacêutica e quatro foram publicados em revistas da área médica. 45,6% dos pacientes foram expostos a no mínimo uma interação medicamentosa potencial. 13,4% das interações potenciais se manifestaram, provocando dano ao paciente durante a hospitalização. Considerada a alta prevalência de interações medicamentosas clinicamente manifestadas, e uma vez que aproximadamente a metade dos pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares está exposta a pela menos uma interação potencial, um número maior de condutas, estudos e procedimentos para identificação e manejo das interações clinicamente manifestadas é necessário para a redução dos prováveis danos decorrentes deste problema farmacoterapêutico.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Pacientes Internados. Interações medicamentosas. Medicamentos. Prescrições.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the main causes of morbidity and mortality worldwide, with hypertension as the main risk factor, being controlled in an expressive number of patients by pharmacological combinations. The concomitant combination of drugs is a common practice, seeking to improve therapeutic efficacy, reducing adverse effects. However, this combination may produce an undesirable effect, resulting in changes in drug efficacy or toxicity, leading to drug-drug interaction, affecting patient safety, especially the elderly, and consequently increasing costs for hospital admissions. The objective of the present study was to determine the prevalence of MMI manifested in hospitalized patients with cardiovascular diseases (CVD). A systematic review was performed by means of a search of the scientific bases of PUBMED and COCHRANE between April and September 2017. They were included by studies that identified the clinical interactions manifested clinically in patients hospitalized with CVD. Eight studies published between 1996 and 2016 met the inclusion criteria. Among the two studies were retrospective and six were prospective. The sample sizes ranged from 101 to 1000 patients, totaling 3,737 individuals, which were evaluated between two months and two years. The Micromedex database was the most used to identify the drug interactions. Four studies were published in pharmaceutical journals and four were published in medical journals. 45.6% of the patients were exposed to at least one potential drug interaction. 13.4% of the potential interactions manifested, causing damage to the patient during hospitalization. Considering the high prevalence of clinically manifest drug interactions, and since approximately half of hospitalized patients with cardiovascular disease are exposed to at least one potential interaction, a greater number of ducts, studies and procedures for identifying and managing clinically manifested interactions is necessary to reduce the potential damage resulting from this pharmacotherapeutic problem.

Key-words: Cardiovascular diseases. Inpatient Patients. Drug interactions. Medicines. Prescriptions.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE- Acidente Vascular Encefálico

DAP- Doença Arterial Periférica

DCV- Doenças Cardiovasculares

DRC - Doença Renal Crônica

HA- Hipertensão Arterial

HAS- Hipertensão arterial sistêmica

IAM- Infarto Agudo do Miocárdio

IECA- Inibidores da Enzima Angiotensina

IC- Insuficiência Cardíaca

IMM- Interações medicamento- medicamento

PA- Pressão Arterial

RENAME-Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SUS- Sistema Único de Saúde

UTI- Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO DA LITERAURA.....	13
2.1	Doenças cardiovasculares-Hipertensão.....	13
2.2	Tratamento farmacológico	13
2.3	Fatores de Riscos das Interações Medicamentosas.....	14
3	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	15
3.1	Conceito e Classificação.....	15
4	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM AMBIENTE HOSPITALAR.....	19
5	FADIGA DE ALERTA	21
6	OBJETIVOS	22
6.1	Objetivo Geral.....	22
6.2	Objetivos Específicos.....	22
7	METODOLOGIA	23
7.1	Critérios de Inclusão.....	23
7.3	Variáveis Investigadas.....	24
8	RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
9	CONCLUSÃO.....	37
	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a incidência de doenças cardiovasculares – como a hipertensão (HAS) - tem aumentado, tornando-as as principais causas de óbito em todo mundo (KOTARI et al., 2014, SHARMA et al. , 2014). No Brasil, a HAS atinge 36 milhões de pessoas adultas, 69% são indivíduos idosos, tendo sua contribuição direta ou indireta em eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico, doença arterial periférica, contribuindo para 50% das mortes por doenças cardíacas no país (OLIVEIRA-FILHO et al., 2012; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA-SBC-2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, sendo um fator primordial de risco para doenças crônicas não transmissíveis, a HAS é condição clínica, caracterizada pela elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Está associada a distúrbios metabólicos como também alterações funcionais e estruturais, e sua condição pode ser agravada por doenças, como dislipidemia, obesidade, Diabetes Mellitus. Evidências científicas indicam que pequenas reduções da pressão arterial têm um impacto de grande importância na morbidade e mortalidade em doenças cardiovasculares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA-SBC-2016).

Estudos têm comprovado que pacientes com hipertensão são mais suscetíveis à ocorrência de interações medicamentosas, pois um número significativo de pacientes não atinge o controle pressórico por meio de um único medicamento anti-hipertensivo, além de possuírem outras enfermidades que requerem medicação (AL-RAMAHI, et al., 2016; SONUGA, et al., 2016; NQUYEN, et al., 2015; MARQUITO, et al., 2014, OBRELI, et al., 2012; SECOLI, 2010).

A utilização concomitante de fármacos é uma prática comum, utilizada com intuito de aumentar os benefícios na cura e controle das doenças, trazendo efeitos aditivos, em algumas situações, a redução dos efeitos adversos específicos dos fármacos (GOODMAN & GILMAN, 2010).

Reconhecidas como uma importante questão de saúde, as interações medicamentosas, por outro lado, constituem uma causa comum de efeitos adversos,

podendo levar ao insucesso terapêutico. Efeitos inesperados podem ocorrer. Uma interação medicamentosa ocorre quando os efeitos terapêuticos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou um agente químico ambiental (BISTA et al., 2009). Já uma interação medicamento-medimento (IMM) é a resposta clínica ou farmacológica á administração de uma associação de fármacos diferente dos efeitos esperados quando essas drogas são tomadas individualmente (DOUCET, et al., 1996; TEKA, et al., 2016).

As consequências das interações medicamentosas em ambiente hospitalar, ainda não são razoavelmente conhecidas, embora estudos demonstrem que um número considerável de internações hospitalares, ocorre devido à associação concomitante de fármacos. Nos EUA 195.000 pacientes por ano, são admitidos nos hospitais, em decorrência de interações medicamentosas (KOTARI et al., 2014).

A prescrição é o ponto de partida para utilização de medicamentos, sendo de extrema importância que estas sejam analisadas. A adoção de métodos que possam acautelar os prescritores, sobre as possíveis interações farmacológicas é necessária, evitando problemas para o paciente e contribuindo para redução de custos em serviço de saúde. Nos últimos anos os hospitais têm adotado medidas, para verificação eletrônica de alertas, quando novas prescrições são realizadas, dando um suporte para que mais decisões relacionadas à terapia medicamentosa sejam eficientes. No entanto o excesso de alertas pode levar os profissionais prescritores a uma fadiga de alerta (“ alert fatigue”), o que leva a uma dessensibilização e conseqüente redução da importância dada às interações (PHANSALKAR et al., 2013).

Os pacientes com doenças cardiovasculares são particularmente vulneráveis às manifestações reais das interações medicamentosas, devido à polifarmácia, idade, aumento do tempo de internação, e influência da doença cardíaca no metabolismo do medicamento. Assim, este estudo tem como propósito investigar a manifestação clínica de interações medicamentosas em pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES-HIPERTENSÃO

Doenças Cardiovasculares (DCV) são enfermidades que afetam o coração e os vasos sanguíneos, afetando o funcionamento da circulação (FERREIRA, CARNEIRO, 1999), as (DCV) em que o principal fator de risco é a hipertensão são as principais causas de mortalidade no Brasil e no Mundo, tendo representatividade em 2005, de 32% de óbito em indivíduos com mais de 30 anos (OLIVEIRA-FILHO et al., 2012) é o quarto contribuinte para morte de prematuros em países desenvolvidos e sétimo em países em desenvolvimento, constituindo um grave problema de saúde pública (KOTARI et al., 2014) .Esta por sua vez ,tem sido alvo de vários estudos, atingindo populações diversas, representando elevados custos sociais e econômicos (SIMÃO et al., 2002). Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento desta doença estão: idade acima de 55 anos, histórico familiar, sexo masculino (BRUNORI et al., 2014). A hipertensão se mantém associada de forma independente a eventos como morte súbita, infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DCR), fatal e não fatal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA-SBC-2016).

2.2 Tratamento Farmacológico

A finalidade principal do tratamento terapêutico anti-hipertensivo é a diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular. Estes não devem só reduzir a pressão arterial (PA), como também eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Estudos tem comprovado que ocorrem redução dos níveis pressóricos e controle da pressão arterial com uso de: diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima

conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor AT1, bloqueadores dos canais de cálcio, no entanto, a maioria dos estudos utilize associação concomitante de anti-hipertensivos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA-SBC-2016).

Os medicamentos com baixo índice terapêutico são na maioria dos casos responsáveis pelas interações com manifestações clínicas, são fármacos com pequenas diferenças entre a dose terapêutica e seu efeito tóxico (GRAHAME-SMITH, ARONSON, 2002). Portanto, as alterações na dosagem utilizada, interações com outros medicamentos, a vulnerabilidade dos pacientes devem ser cautelosamente analisadas quanto ao uso desses medicamentos, dos quais merecem ser citados, digoxina, heparina, varfarina (KAWANO et al., 2006; MOURA et al., 2009;BLIX et al., 2010).

Diversos fatores devem ser levados em conta para a utilização de fármacos anti-hipertensivos, além de produzirem benefícios clínicos, devem também ser observadas as doenças acometidas a esses indivíduos, os efeitos adversos, interação medicamento-medicamento, posologia e o preço do fármaco no mercado.

2.3 Fatores de Risco das Interações Medicamentosas

Todos os indivíduos que fazem uso de medicamentos associados estão sujeitos à ocorrência de interações medicamentosas, todavia, determinados grupos são mais suscetíveis, como merecem ser mencionados os pacientes idosos. A gravidade, prevalência e possíveis consequências estão relacionadas às condições clínicas dos indivíduos, número e características dos medicamentos (SECOLI, 2010).

No paciente idoso, diferentemente dos mais jovens possuem em média de três a seis doenças crônicas e apenas 6 % se apresentam livre de outras enfermidades (MARTELLI et al., 2008). Este grupo de pacientes pode provocar um agravante pelo mau uso não intencional de determinados medicamentos, recorrente de problemas visuais, auditivos e de memória, os idosos são mais susceptíveis a

problemas com IMM devido estas ocorrerem através de processos farmacodinâmicos e farmacocinéticos. Devendo ser avaliados as alterações farmacológicas provindas do envelhecimento dessa população, tais como: metabolismo basal, ritmo da filtração glomerular, alteração da absorção, alterações da composição corpórea, distribuição e metabolismo de cada medicamento que será utilizado (MARTELLI et al., 2008).

As interações medicamentosas se elevam em pacientes idosos, à medida que o número de medicamentos são tomados, chegando a um percentual de 13%, para aqueles que utilizam dois medicamentos associados, 58% para cinco medicamentos e 82% para que faz uso de sete ou mais fármacos combinados (SECOLI, 2010).

3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

3.1 Conceito e classificação

Interações medicamentosas é um tipo de reação farmacológica em que os efeitos terapêuticos de um medicamento são alterados pela administração simultânea de outro fármaco, ou através de alimento, bebida, ou reagente químico ambiental (SILVA, 2015). Visto que a interação medicamento- medicamento é um tipo específico de efeito adverso, envolvendo associação concomitante de fármacos, resultando em uma maior toxicidade ou redução da eficácia terapêutica (MOURA, et al., 2009).

As respostas decorrentes das interações podem provocar potencialização do efeito terapêutico, redução da eficácia, reações adversas, graus de severidade, neutralização dos efeitos terapêuticos. Algumas interações medicamentosas podem ser intencionais, logo essa associação pode ser benéfica ou desejada, fazendo parte da terapia do paciente, porém mesmo a desejada deve ser precisa de uma observação dos efeitos clínicos, outras, no entanto, podem causar resposta inesperada dos efeitos desejáveis, não apresentar significado clínico apropriado,

produzindo mínimo efeito esperado para ação de determinados fármacos (BATLOUNI, RAMIRES 2007; GOODMAN & GILMAN, 2010).

Quanto ao tempo previsto do início da terapia até o surgimento dos efeitos adversos, as interações medicamentosas são classificadas como rápidas, quando eventos adversos ocorrem em menos de 24 horas, lentas quando ocorre acima de 24 horas e as não especificadas, o qual não tem nenhuma documentação que comprove o tempo da duração dos efeitos farmacológicos de associação farmacológica (LIMA, et al., 2009).

Os fármacos podem interagir de diversas formas, no momento de seu preparo, no momento da distribuição, metabolização, excreção ou na ligação de receptores. Essas interações podem ser classificadas em:

Físico-química ou interações farmacêuticas: um fármaco é incompatível quimicamente ou fisicamente com outro fármaco. Estas interações ocorrem antes mesmo dos medicamentos serem administrados, fora do organismo, especialmente em fármacos associados para administração pela via intravenosa (SECOLI, 2001).

Farmacodinâmicas: aquelas interações que tem seu efeito alterado pela presença de outro medicamento em seu sítio de ação, sendo capaz de causar efeitos semelhantes sinergismo ou antagônicos (STOCKLEY, 2008).

Sinergismo: é um tipo de resposta farmacológica a partir de associação de dois ou mais medicamentos, cujo resultado é maior do que os fármacos administrados isoladamente.

Antagonismo: A resposta farmacológica é inibida ou reduzida pela presença de outro medicamento, geralmente estes competem pelo mesmo sítio do receptor.

Farmacocinéticas: são aquelas onde os fármacos podem interagir nos processos de absorção, distribuição, metabolismo ou excreção (STOCKLEY, 2008).

Absorção: os fármacos podem ser administrados e influir na taxa ou magnitude absorção de um outro fármaco, através de alguns mecanismos, que pode envolver precitação. Esse tipo de interação pode ser evitado aumentando o intervalo do uso desses medicamentos. Os fármacos podem ser administrados e serem introduzidos no organismo por diversas vias, ocorrendo maiores interações

medicamentosas por via oral, estas podem diminuir a quantidade do medicamento disponível, reduzindo sua eficácia terapêutica, em contrapartida podem elevar sua biodisponibilidade, trazendo como consequência efeitos tóxicos potenciais.

Distribuição: Depois dos medicamentos serem absorvidos e chegarem a corrente sanguínea, o fármaco é subdividido em duas frações, uma que liga a proteína plasmática que circula no organismo inicialmente de forma ligada que é inativa e outra pequena parcela não ligada, sendo esta ativa. Para a maioria dos medicamentos a importância clínica se dá pela parte livre que é ativa, somente o fármaco livre é capaz de atravessar as membranas celulares ou unir-se aos sítios receptores e produzir efeitos farmacológicos. O nível de ligação protéica tem importância fundamental para distribuição e disposição do fármaco, pois limita sua concentração na ação local dos tecidos. A ligação dos fármacos não é seletiva às proteínas plasmáticas, podendo competir entre si, devido muito deles terem características físico-químicas similares.

Metabolismo: Alguns fármacos são eliminados do corpo pela excreção inalterada através da urina, a maioria é modificado quimicamente dentro do corpo para compostos menos lipossolúveis facilitando sua eliminação pelo rins. Nesse nível um fármaco pode interferir na biotransformação de outro fármaco, reduzindo, através de inibição enzimática ou aumentando sua degradação, pela indução enzimática por um dos medicamentos que pode interagir. A primeira fase da metabolização dos fármacos ocorre através de grupamentos químicos, que se conecta à molécula da droga com finalidade de torná-la hidrossolúvel, facilitando sua excreção, já outros medicamentos requerem uma segunda fase metabólica adicional, tornando os metabólicos mais hidrossolúveis por reações de conjugação, auxiliando no processo de excreção.

Excreção: esse processo é observado principalmente na excreção renal. Que pode ser determinada por três mecanismos: filtração glomerular, reabsorção e secreção tubulares, causadas por fármacos que podem influenciar a excreção de outro fármaco administrado concomitantemente. Geralmente a taxa de absorção de um fármaco não é afetada por outros fármacos, ocorrendo uma maior interação medicamentosa na reabsorção e secreção em nível de excreção (BATLOUNI, 2007; STOCKLEY, 2008; SILVA, 2015).

O conhecimento do mecanismo de interações é muito importante na prática clínica, sendo uma base para uma prescrição adequada, pois pode evitar que interações específicas ocorram, com utilidade de combinação de fármacos adequadamente (KATZUNG, et al., 2017).

De acordo com a Gravidade as interações podem ser:

Contraindicadas: Associação concomitante de fármacos não é recomendada em hipótese alguma para serem administrados.

Leves são aquelas que podem ter efeitos brandos, muitas das vezes despercebidos pelos pacientes, não necessitando de uma modificação na terapia.

Moderadas pode piorar a condição clínica do paciente, aumentando o tempo de hospitalização, necessitando de uma terapia alternativa.

Graves pode ser uma ameaça à vida do paciente, necessitando de uma intervenção séria (TEKA, et al., 2016, OLIVEIRA-PAULA, et al., 2014).

As interações medicamentosas leves e moderadas são as mais frequentes e podem ser controladas facilmente através da redução de doses dos componentes ou através de intervalos de suas administrações. Seguidas das classificadas como graves devem ser evitadas para não colocarem em risco a vida do paciente. Estas podem depender das condições do paciente, visto que uma interação em indivíduos diferentes poderá resultar em resultados distintos de gravidade.

As evidências científicas classificadas em níveis de documentação determina o grau de confiança através de estudos controlados decorrente da informação da IMM a resposta clínica. Podendo se identificadas em excelente, boa, justa, pobre e improvável.

As excelentes denotam comprovação através de estudos controlados; a documentação identificada como boa sugere existência de interação, contudo faltam estudos controlados em alguns casos para sua comprovação; a justa apesar de ser considerada como escassa, contudo, existe uma interação farmacológica ou há uma boa documentação de interação para as mesmas classes esses fármacos; pobre a documentação disponível é fraca e as improváveis não há nenhuma indício de alterações dos efeitos clínicos (SHARMA, et al., 2014).

As interações medicamentosas potenciais representa a possibilidade de um fármaco alterar os efeitos farmacológicos de outro, quando administrados concomitantemente, e as interações clinicamente relevantes são àquelas que podem ser comprovadas a partir de sinais e sintomas do paciente e por testes laboratoriais que comprovem o aumento ou redução dos efeitos do medicamento (GOODMAN & GILMAN, 2010; KAWANO et al., 2006). Portanto, tanto as interações medicamentosas potenciais e as clinicamente significantes estão relacionadas às ocorrências de todas as classificações de interações medicamentosas existentes.

4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM AMBIENTE HOSPITALAR

Os problemas relacionados a medicamentos provoca um aumento de internações e custos em cuidados de saúde em ambiente hospitalar, como também está agregado a um aumento de risco de morbidade e mortalidade, estima-se que entre 5 a 20% dos efeitos adversos resulta em um prolongamento de internações (CLASEN, et al., 1997, ALMEIDA, et. al, 2007). Em todo mundo 2,8% das internações hospitalares tem associação direta com as interações medicamentosas. (AL-RAMAHI et al., 2016).

No contexto clínico a presença de enfermos, idosos e com múltiplas patologias, eleva o número de reações adversas, relacionado a interações medicamentosas. Durante o período de permanência hospitalar, um fator importante, que necessita de uma ampla avaliação, é a adição de novos fármacos à terapia anterior à internação, em geral desconhecida pelo médico. Geralmente essas interações tem manifestações de pouca intensidade. Contudo, uma parte dessas interações apresenta uma severidade que necessita de uma monitorização mais cautelosa de forma a evitar danos ao paciente (MOURA, et al., 2009). Sendo um agravante para IMM os pacientes que são hospitalizados devido sua fragilidade orgânica, gravidade da doença, podendo alterar a atividade farmacológica aos medicamentos (REIS, et al.,2011).

Os pacientes internados na Unidade Terapia intensiva (UTI) necessitam de uma terapia complexa necessitando de vários fármacos, em virtude das condições

clínicas graves (ROCHA, et al., 2011). Contudo, é uma condição propícia para manifestação de interações medicamentosas potenciais, e as reais clinicamente relevantes, especialmente quando cuidados em relação à compatibilidade entre os medicamentos e os intervalos de administração entre eles não são considerados. Esses indivíduos apresentam um risco maior de apresentação de interação medicamentosa, devido à polifarmacoterapia, ao índice terapêutico dos medicamentos, características farmacocinéticas, farmacodinâmicas e alterações fisiológicas decorrentes das disfunções orgânicas (PAPADOPOULOS et al., 2010; SMITHBURGER et al., 2010; SECOLI., 2010; SPRIET et al., 2009). A realização de estudos e avaliações quanto as IMMs são uma categoria de eventos relacionados à segurança do paciente, que devem ser monitoradas e evitadas, pois traz um comprometimento no quadro de saúde dos pacientes envolvidos, aumentando a morbidade e mortalidade. Portanto, no hospital que é um ambiente destinado a cura e a segurança em saúde, deve ter a atenção primordial nas interações de relevância clínica, pois essas são capazes de desencadear toxicidade ou perda do efeito terapêutico, como também danos irreversíveis (VIEIRA, et. al., 2012).

5 FADIGA DE ALERTA

A fadiga de alerta (“alert fatigue”) é um estado em que os médicos se tornam dessensibilizados na ocorrência de alertas frequentes e de baixa especificidade, levando a uma fadiga mental, os mesmos chegam a não distinguir em alertas de alto risco para os de baixo risco, falhando em abordar questões críticas de segurança, chegando a anular o alerta, mesmo em pacientes com alto risco (DUKE, et al., 2013, PHANSALKAR, et al., 2013). A maioria dos alertas emitidos nos ambientes hospitalares, chegam a serem ignorados, chegando a uma prevalência assustadora de 49% a 96% (DUKE, BOLCHINI, 2011).

As manifestações clínicas mais frequentes relacionados às interações medicamentosas de aspecto clínico, e que chegam a serem despercebidos devido a um estado de fadiga de alerta dos prescritores são: Hipercalcemia, arritmias,

aumento do efeito anticoagulante, hipotensão, sangramento e até óbito (DUKE,BOLCHINI, 2011).

Devido inúmeros casos graves de manifestações clínicas serem ignorados pelos clínicos, surge uma necessidade de um monitoramento maior dos alertas de qualquer esfera, seja ele baixo ou alto, não mais utilizando a forma escrita para monitorização de eventos adversos, mas a implementação de registros informatizados com eficiência, dando um suporte para as decisões clínicas, se tornam cada vez mais necessários (MILLER, et. al., 2011).

Atualmente a utilização de base de dados para identificação de interações medicamentosas apropriadas, disponibilizadas nos sistemas de prescrições eletrônicas, permitem que médicos e farmacêuticos, adotem uma conduta na detecção e redução de IMM. Quando um farmacêutico identifica uma prescrição inadequada, este pode intervir para solucionar esse evento, evitando que novas prescrições inapropriadas sejam realizadas, garantindo a segurança dos pacientes (LIEDER, et. al., 2011).

6 OBJETIVOS

6.1 Objetivo Geral

Identificar na literatura científica a prevalência de interações medicamento-medicamento clinicamente manifestadas em pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares.

6.2 Objetivos Específicos

- Identificar a prevalência de IMM potenciais em pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares;
- Avaliar a qualidade técnica científica sobre o tema.

7 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática nas bases da COCHRANE e PUBMED, entre Abril e Setembro de 2017, sem restrição da data de publicação. Para localização dos estudos foram utilizados os descritores “Hypertension”, “Prevalence”, “Incidence”, “Frequency”, “Rate”, “Drug-drug Interactions”, “Drug Interaction”, “Hypertensive Patients”, “Cardiovascular Patients”.

7.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos estudos escritos em inglês ou português, com acesso livre ou acesso via Periódicos da Capes. Além disto, foram INCLUÍDOS OS ESTUDOS QUE ATENDERAM AOS SEGUINTE REQUISITOS:

1. Realizaram o estudo em ambiente Hospitalar, com pacientes internados;
2. Avaliaram a ocorrência de interações medicamentosas em pacientes com doenças cardiovasculares;
3. Determinaram a prevalência de interações potenciais nas prescrições dos pacientes e/ou Avaliaram a prevalência dos pacientes que sofreram algum tipo de interação;
4. Identificaram e comprovaram interações medicamentosas clinicamente relevantes em pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares;

7.3 Variáveis Investigadas

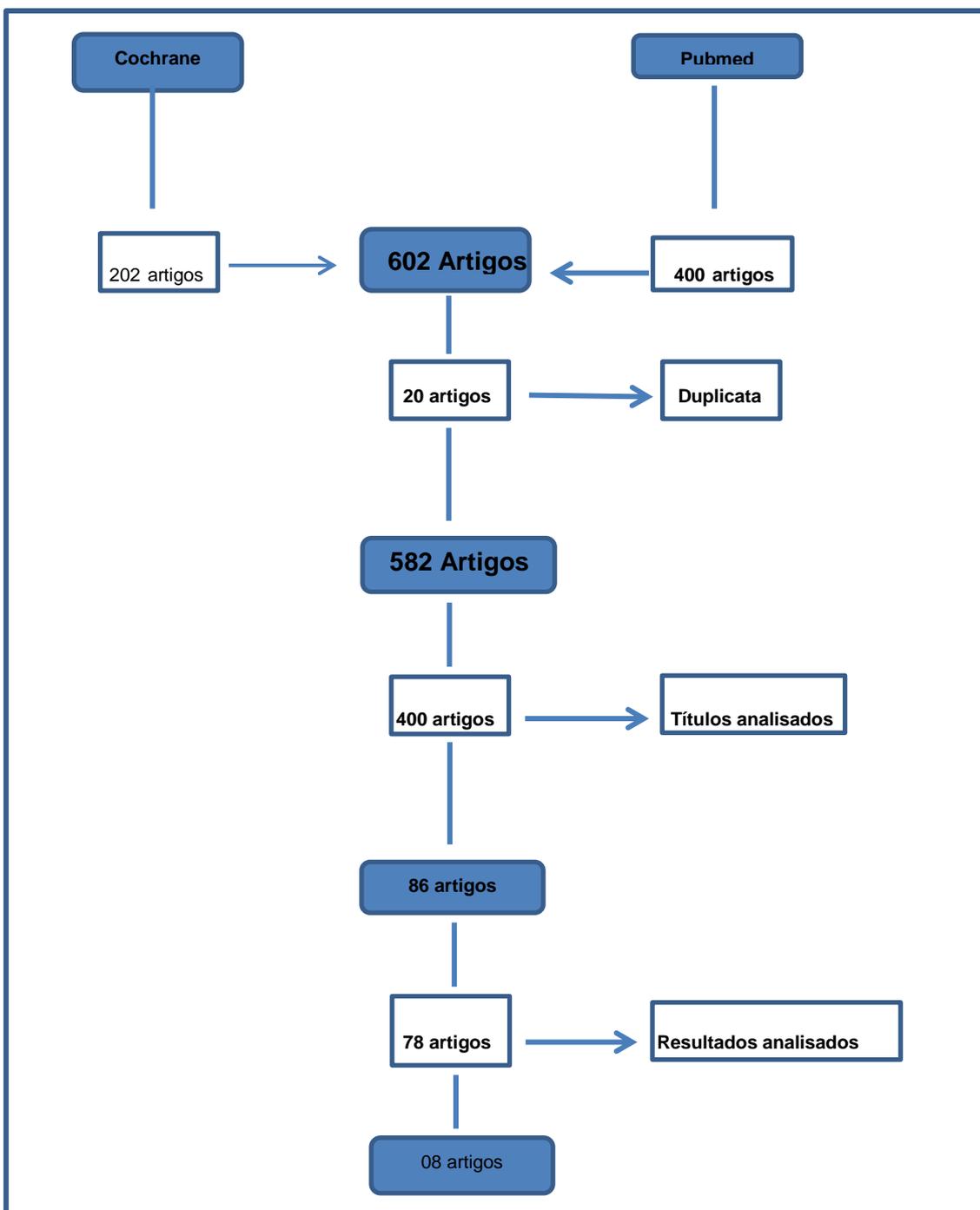
Dos estudos selecionados, foram analisadas as seguintes variáveis:

- ✓ Ano de publicação;
- ✓ Título;
- ✓ Autores;
- ✓ Local de estudo;
- ✓ Ambiente hospitalar;
- ✓ Desenho do estudo;
- ✓ Tamanho da amostra;
- ✓ Período do estudo;
- ✓ Publicação;
- ✓ Número de pacientes com ao menos uma IMM potencial;
- ✓ Número de IMM potenciais;
- ✓ Número de IMM clinicamente relevantes;
- ✓ Porcentagem.

8 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total, 602 estudos foram identificados, destes, oito foram incluídos na presente revisão (Figura 1):

Figura 1- Fluxograma Ilustrativo da Revisão Sistemática



Fonte: AUTOR, 2017.

Dos 594 estudos que foram incluídos, 20 foram excluídos, pois eram duplicação, 400 investigavam temas diferentes e 78 não atenderam aos critérios de inclusão.

Os estudos incluídos na amostra final foram publicados entre 1996 e 2016, seis deles na década atual. Dos oito estudos, quatro deles foram conduzidos no continente Asiático, dos quais três deles na Índia. No continente Europeu foram realizados em dois países França e Suíça. Os outros dois estudos foram na Turquia e no Brasil. Todos foram conduzidos apenas em ambiente Hospitalar, permitindo uma monitoração mais precisa dos pacientes envolvidos.

Dois estudos foram produzidos a partir de registros de arquivos, em corte retrospectivo. Seis estudos acompanharam os pacientes prospectivamente. Observou-se maior prevalência de interações medicamentosas em pacientes idosos, com doenças cardiovasculares, principalmente envolvendo casos de hipertensão, pois os mesmos estão mais suscetíveis a ter uma IMM devido ao grande número de fármacos administrados, como também doenças prevalentes acometidas a esses indivíduos.

Observou-se uma grande heterogeneidade entre os estudos, tanto em relação ao tamanho das amostras, quanto ao número de fármacos prescritos, além da diferença de duração dos estudos, que variaram de dois meses a aproximadamente dois anos.

Quanto à publicação dos estudos, quatro deles foram publicados em revista da área farmacêutica, enquanto quatro foram publicados em jornais médicos, evidenciando os interesses dos profissionais mais envolvidos com a manifestação clínica de interações medicamentosas.

TABELA 1: Resultados principais de todas as características analisadas na revisão sistemática, envolvendo as interações medicamentosas potenciais e as clinicamente relevantes.

Ano	Título	Autores	Local do estudo	Desenho do estudo	Amostra (Pacientes)	Período estudado	Publicação	Método de Identificação da Interação	Resultados			Interações Clinicamente relevantes
									Pacientes com ao menos uma IMP	IMP	IMCR	
1996	Drug-Drug Interactions Related to Hospital Admissions Older: A Prospective Study of 1000 Patients	Doucet J, Chassagner P, Trivalle C, Landrin I, Pauty MD, Kadri N, Menar JF, Bercoff MD	Rouen França (ambiente hospitalar)	Prospectivo	1000 pacientes	Janeiro a dezembro de 1993	J Am Geriatr Soc	Dois médicos	538 (53,8%) ^a	1087	189	17,39%
2006	The Prevalence of potential drug-drug interactions in Patients With Heart Failure at Hospital Discharge	Straubbhaar B, Krahenbuhl S, Schlienger RG	Noroeste Suíça (ambiente hospitalar)	Retrospectivo	400 pacientes	Outubro de 2002 a janeiro de 2004	Drug Saf	Micromedex	272 (68%) ^a	863	190	22,01%
2009	Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization	Moura CS, Acurcio FA, Belo NO	Vitória da Conquista Brasil	Retrospectivo	589 pacientes	Janeiro a março de 2017	J Pharm Pharm Sci	Interaction Facts	218 (37%) ^a	1.282	312	38 %*

TABELA 1: Resultados principais de todas as características analisadas na revisão sistemática, envolvendo as interações medicamentosas potenciais e as clinicamente relevantes.

Ano	Título	Autores	Local do estudo	Desenho do estudo	Amostra (Pacientes)	Período estudado	Publicação	Método de Identificação da Interação	Resultados			Incidência de Interações clinicamente relevantes
									Pacientes com ao menos uma IMP	IMP	IMCR	
2011	Drug-Drug Interactions in Hospitalized Cardiac Patients	Mateti U, Rajakanann T, Nekkanti H, Rajesh V, Mallaysamy S, Ramachandran P	Manipal Índia (ambiente Hospitalar)	Prospectivo Observacional	600 Pacientes	Abril-julho de 2009	J Young Pharm	Micromedex DRUGDEX	88 (14,7%) ^a	600	88**	14,66%
2015	Evaluation of Potential Drug-Drug interactions in General Medicine Ward of teaching Hospital in Southern India	Ahmad A, Khan MU, Haque I, Ivan R, Dasari R, Revanker M, Pravina A, Kuariakose S	Bangalore Índia (ambiente hospitalar)	Prospectivo Observacional	404 pacientes	Setembro de 2012 a fevereiro de 2013	J Clin Diagn Res	Micromedex	78 (19,3%) ^a	139	27	19,5%
2015	Assessment of drug-drug-drug interactions hypertensive patients at a superspeciality hospital	Sivva D, Mateti UV, Thiruthopus NS, Martha S	Sul da Índia (ambiente hospitalar)	Prospectivo	227 pacientes	9 meses	Avicena J Med	Micromedex	154 (67,8%) ^a	250	53	21,2%

TABELA 1: Resultados principais de todas as características analisadas na revisão sistemática, envolvendo as interações medicamentosas potenciais e as clinicamente relevantes.

Ano	Título	Autores	Local do estudo	Desenho do estudo	Amostra (Pacientes)	Período estudado	Publicação	Método de Identificação da Interação	Resultados			Incidência de Interações clinicamente relevantes
									Pacientes com ao menos uma IMP	IMP	IMCR	
2016	Potential drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in Pakistan	Ismail M, Khan F, Haider I, Ali Z, Shah Z, Hassam M	Pexauar Paquistão	Prospectivo	416 pacientes	-	Int J Clin Pharm	Micromedex Drug-Reax	310 (74,5) ^a	1686	642	38,1%
2016	Potential drug-drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital	Gulçebi IOM, Kuçukibrahimoglu E, Karaalp A, Sarikaya O2, Demikarpu M, Onat F, Goren MZ	Istambul Turquia (ambiente Hospitalar)	Prospectivo Observacional	101 pacientes	Abril a agosto de 2013	Turk J Med Sci	Lexi-Interact	46 (45,5) ^a	101**	26**	25,75%

Fonte: AUTOR, 2017

Legenda: IMP- interação medicamentosa potencial; IMRC- interação medicamentosa clinicamente relevante.

a-percentagem sobre a amostra final

*- Evidências sugerem que os efeitos adversos foram prováveis

**-Análise quantitativa e porcentagem dos pacientes envolvidos com interações medicamentosas

Para detectar as interações medicamentosas potenciais nas prescrições, as buscas foram realizadas por meio da utilização de base de dados Micromedex, método de identificação adotado em cinco publicações, que oferece informações clínicas a partir de bases como DRUGDEX e o DRUG-REAX, a primeira utilizado por Mateti et al.(2011) em seu estudo, inclui medicamentos aprovados pela FDA e prescrições sem receita médica, incluindo a observação da dosagem, farmacocinética, efeitos adversos, interações, aplicações clínicas, a base DRUG-REAX, conforme Aronson J. K. (2007) classifica a intensidade da interação em três categorias sendo estas, maior, moderada e menor, e o grau de documentação em cinco categorias, excelente, bom, justo, pobre e improvável foi utilizado por Ismael et. al (2016).

Lexi-interact é o sistema que foi utilizado para a análise no estudo de Gulçebi et al.(2016). Este Software dispõe de sugestões de gerenciamento dos pacientes e diretrizes de monitoramento, avaliando a classificação de confiabilidade, indicando a quantidade e a natureza da documentação para uma interação, como também avaliação de risco refletindo os níveis de urgência. Já o método de interação adotado por Moura et al. (2009) foi o sistema Interaction Facts, este disponibiliza uma ferramenta que fornece informações de interações rápida e precisa, de acordo com os autores (TRATO, 2007).

Diferentemente dos outros métodos de identificação de interação utilizados dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, os estudo de Dulcet et al. (1996) não utilizou Softwares apoiados por base de dados clínicos, fazendo a identificação, por meio de dois médicos do hospital , onde foi desenvolvido o estudo.

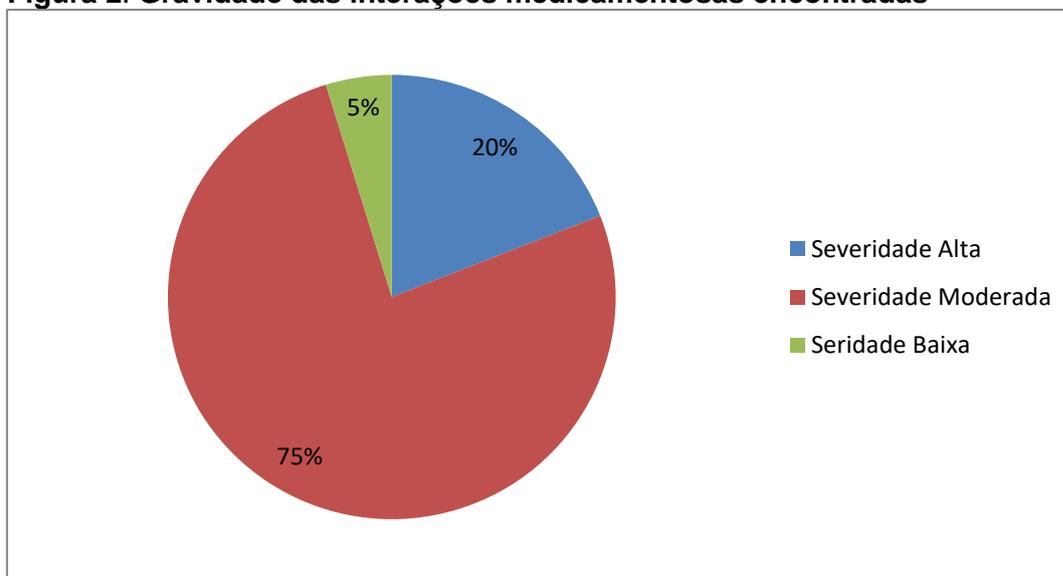
As análises das amostras para detectar as interações clinicamente relevantes foram realizadas observando os sinais e sintomas dos pacientes envolvidos, relacionando os medicamentos administrados concomitantemente com a sintomatologia observada no indivíduo, não foram mencionados detalhadamente nos estudos, os métodos que foram utilizados para comprovar os efeitos produzidos pelas interações medicamentosas manifestadas.

Dos 3.737 pacientes incluídos nos 8 estudos, 1.704 foram expostos a pelo menos um tipo de interação medicamentosa potencial. No total foram identificadas 5.907 interações medicamentosas potenciais, sendo 1.413 clinicamente relevantes.

Cerca de 500 pacientes apresentaram manifestação clínica de ao menos uma interação medicamentosa durante a internação.

Foi observado que cerca de 20% das interações apresentavam grau de severidade grave; 75% de gravidade moderada e 5% de menor gravidade (Figura 2). As Interações medicamento-medimento de maior gravidade, apesar de uma menor frequência que as interações moderadas, são as que devem ser interrompidas ou prevenidas, representam um risco à saúde, demandando mais custos e intervenções médicas ou farmacêuticas para prevenir efeitos severos.

Figura 2: Gravidade das interações medicamentosas encontradas



Fonte: AUTOR, 2017

O estudo de Doucet e colaboradores (1996), teve como foco as interações medicamentosas ocorridas em pacientes acima de 70 anos. Observou-se que grandes partes das publicações não levam em consideração o envelhecimento da população, necessitando que estudos de interações medicamentosas em pacientes idosos, sejam ampliados, com avaliações das prescrições, utilizando métodos que facilitem a identificação de interação medicamento-medimento em pacientes hospitalizados, para que as manifestações clínicas nesses pacientes sejam amenizadas.

Do mesmo modo, Straubbhaar et al. (2011) estudaram a manifestação das interações medicamentosas envolvendo medicamentos de uso cardiovascular em pacientes idosos, verificando que os mesmos são mais suscetíveis a terem complicações de natureza clínica, pela complexidade da terapia medicamentosa, levando a uma maior administração de medicamentos. Os pacientes com problemas cardiovasculares são mais vulneráveis a interações medicamentosas. No estudo mencionado, as interações foram associadas, ao diagnóstico de Insuficiência cardíaca, sexo masculino e uso de 6 medicamentos durante a hospitalização. Identificou-se 863 interações medicamentosas potenciais em 272 pacientes, e 190 IMM clinicamente relevantes, manifestadas em 145 pacientes. Foram desconsideradas para avaliação do presente estudo as informações provenientes da alta desses indivíduos, pois as mesmas não poderiam comprovar as interações manifestadas de fato.

Os efeitos adversos produzidos pelos medicamentos vêm se tornando uma causa de grande preocupação para pacientes e profissionais da área da saúde, devido a sua associação com aumento de tempo de permanência dos pacientes. As consequências das reações adversas, atinge até 30% dos pacientes internados, estando relacionado à ocorrência de admissão hospitalar, elevação do período de internação, risco de morte e complicações após a hospitalização (OLIVEIRA-FILHO et al., 2017). Uma quantidade maior de fármacos é administrada a pacientes com estadia mais longa, resultando numa maior probabilidade de efeitos nocivos provocados pela associação concomitante de fármaco. Quanto maior a gravidade de uma doença, proporcionalmente aumenta a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas, necessitando não só de uma terapia farmacológica, como também de exames complementares, na tentativa de resolver os problemas relacionados ao fármacos, aumentando a permanência do indivíduo durante a internação (MOURA et al., 2009).

Ahamad e colaboradores desenvolveram suas análises em pacientes maiores de 18 anos, não só levando em consideração indivíduos idosos. A severidade do efeito, a probabilidade de ocorrência e futuramente a necessidade de monitorar o paciente ou alterar a terapia para que efeitos indesejáveis não ocorressem. Em 404 pacientes foram observadas 139 interações potenciais e 74 clinicamente relevantes, ressaltando a necessidade de desenvolver métodos com o gerenciamento dos

medicamentos, quanto sua retirada, mudança com outras associações ou um equilíbrio da dose, sendo esses fatores o primeiro passo para resolver problemas direcionados a associação concomitante de fármacos.

Atualmente a complexidade da terapia medicamentosa faz com seja cada vez mais desafiador encontrar medicamentos apropriados, sem que ocorra um efeito terapêutico indesejável. O número de medicamentos anti-hipertensivos vêm desempenhando papel fundamental no surgimento de novas interações medicamentosas elevando em pacientes hospitalizados hospitalizados, aumentando os custos e cuidados para que a saúde de acordo com Mateti et al. (2011) e Sivva et al. (2015). De acordo com estes estudos, a previsão para 2020 é que haja um aumento de 75% das doenças cardiovasculares. A hipertensão está relacionada diretamente por 57% de todos os acidentes vasculares encefálicos e todas as mortalidades por doenças coronarianas na Índia.

O estudo de Sivva & Martha relatou que pacientes com hipertensão são mais suscetíveis a interação medicamentosa significativa, devido fatores como idade, polifarmácia, gênero, aumento do tempo de internação e influência da doença cardíaca no metabolismo do medicamento. Um total de 227 pacientes com faixa etária de 50-60 anos foram avaliados, a porcentagem de interações em homens devido a problemas relacionados à hipertensão foi mais acentuada do que mulheres tendo uma porcentagem de 62,5% e 37,5% respectivamente. Nesse estudo foi possível ainda observar que quanto mais os pacientes ficavam hospitalizados, devido à administração de vários medicamentos, em média de 9 a 14 fármacos, desenvolviam uma interação medicamentosas mais frequentemente em comparação a outros grupos estudados. A maioria das interações foram farmacocinéticas em comparação com as farmacodinâmicas. Chegando a um total de 53 interações medicamentosa significantes comprovando os efeitos adversos em 48 pacientes envolvidos.

A pesquisa realizada por Ismail et al.(2016), demonstrou a incidência de interação medicamentosa em um hospital cardiológico, constatando-se que as interações farmacológicas foram mais elevadas em mulheres 56,82% do que homens 43,18%, diferentemente do estudo relatado anteriormente, e concordando que o envelhecimento e o aumento dos medicamentos relacionados são as maiores

causas de desenvolverem efeitos adversos. Dos 88 pacientes avaliados 76 apresentaram interações reais clinicamente significantes de gravidade maior.

A maioria das consequências negativas da associação concomitante dos fármacos são evitáveis e previsíveis (ISMAIL, et al.,2016; ZHENG, et al., 2017). É de extrema importância verificar o tipo de medicamento que são prescritos para cada paciente, isso pode impedir os riscos manifestados das interações, sendo de grande preocupação os países que não consideram esse fator como parte clínica. Deve ser dada especial atenção àquelas associações de medicamentos principais e contraindicados, provocando uma grave severidade que pode ser fatal. Nesse estudo houve uma frequência de 1686 de interações potenciais e 642 interações clínicas manifestadas, chegando a um percentual de 38,1% das interações clinicamente relevantes, em 162 pacientes.

As interações medicamentosas de cunho significativo observados nos estudos Gulçeb et al. (2016) foram classificadas de C, D e X, de acordo com o sistema de banco de dados Lexi-interact:

- As classificadas em nível C, foram aquelas que necessitavam de uma monitorização na terapia prescrita, os benefícios superaram os riscos, sendo necessário realizar um ajuste de dose nos medicamentos prescritos.
- As de Nível D poderiam necessitar de uma modificação nas prescrições, pois já haviam comprovado que a associações dos medicamentos produziam efeitos significativos, nesse caso deveria se fazer uma avaliação especificamente dos pacientes que iriam fazer uso dessas drogas, determinando se os benefícios produzidos seriam maior que os malefícios, evitando danos mensuráveis aos pacientes envolvidos. A Dosagem, alteração de medicamentos deveriam ser levado em consideração, para que se realizasse uma boa conduta terapêutica.
- As classificadas em nível X deveriam ser evitadas, porque os agentes associados a associação concomitante de medicamentos normalmente

traziam mais riscos do que benefícios, interagindo um com outro de forma significativamente relevantes.

As interações potenciais demonstradas em 173 prescrições, demonstraram que 72,2% eram selecionadas em nível C, enquanto 21,4% eram de nível D e 6,4% do nível X. As classificadas em nível X foram consideradas as interações manifestadas significativas, que foram aquelas relacionadas aos agentes que atuam sobre o sistema cardiovascular, na maioria dos casos em pacientes acima de 65 anos.

Para se compreender as contribuições inseridas no estudo, a análise das referências envolvidas pode-se verificar que tipos e classes de medicamentos foram mais envolvidos e quais as interações medicamentosas ocorreram mais efetivamente, demonstrado na tabela 2.

Tabela 2: Interações medicamentosas potenciais, seus efeitos e severidades.

PARES DE DROGAS COM INTERAÇÕES POTENCIAIS	EFEITOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS	SEVERIDADE
Digoxina + Furosemida	Arritmias induzida pelo digitalico	Alta
Captopril + Espironolactona	Aumento da concentração sérica do Potássio	Alta
Inibidores de IECA+Diurético poupador de potássio	Hipercalemia	Alta
Inibidores de IECA + Potássio	Hipercalemia	Alta
Ácido Acetilsalicílico +Heparina	Sangramento	Alta
Diltiazem+ ácido acetilsalicílico	Sangramento	Alta
Captopril + Furosemida	Hipotensão Postural	Alta
Diltiazem+ ácido acetilsalicílico	Sangramento	Alta
Amiodarona+Domperidona	Arritmia	Alta
Amiodarona + Haloperidol	Arritmia	Alta
Varfarina + Atenolol	Sangramento	Alta
Furosemida +Ácido Acetilsalicílico	Neutralizar o efeito da Furosemida	Moderada
Nifedipino+ Alprazolam	Sonolência	Moderado
Furosemida+ Espironolactona	Elevação dos Níveis de Potássio	Moderado
Atenolol+ Insulina	Hiperglicemia	Moderado
Hidroclorotiazida+ Hidrocortisona	Diminuição dos níveis de Potássio	Moderado
Atenolol+ Furosemida	Diminuição dos níveis de Potássio	Moderado
Atenol+espirinolactona	Elevação dos Níveis de Potássio	Moderado

Captopril + ácido acetilsalicílico	Diminuição dos efeitos do captopril	Moderado
Metoprolol +Metformina	Hipoglicemia	Moderado
Amlodipina/Atenolol+Ácido Mefenâmico	Redução dos efeitos dos medicamentos cardiovasculares	Baixo

Fonte: AUTOR, 2017.

As principais classes envolvidas em interações foram: Antagonista dos canais de cálcio, Digitálicos, Diuréticos, Inibidores da enzima conversora em angiotensina, e os Nitratos.

Os medicamentos cardiovasculares que com frequência provocaram interações significantes, são: Ácido acetilsalicílico, Amiodarona, Amlodipina, Atenolol, Captopril, Digoxina, Diltiazem, Espironolactona, Furosemida, Heparina Varfarina.

As Principais consequências observadas nos estudos, provindas da administração concomitante de fármacos, foram: arritmias, aumento e diminuição dos níveis potássico, hipercalemia, hipotensão postural e sangramentos.

Os medicamentos prescritos em uso concomitante nesse estudo, responsáveis pela maioria das interações medicamentosas potenciais e clinicamente relevantes, fazem parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), fazendo parte da composição da terapia medicamentosa em ambiente hospitalar.

9 CONCLUSÃO

Os dados obtidos nesse estudo permitiram avaliar e quantificar as interações medicamentosas decorrentes de prescrições realizadas em ambiente hospitalar, sendo possível obter dados de mais de 3.000 pacientes, demonstrando que aproximadamente metade dos pacientes apresentou algum tipo de interação farmacológica, com manifestações reais em cerca de 500 pacientes. A prevalência dos estudos teve uma variação de 14,66% a 38%, sendo os de maior ocorrência, aqueles obtidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), por apresentarem doenças graves que ameaçam a vida, necessitando de uma administração maior de fármacos, destinados a cura do paciente.

O aprimoramento das técnicas de análises envolvendo interações farmacológicas manifestadas necessita serem ampliados, pois ainda não são utilizados um método padrão para identificação das mesmas. É de extrema importância que estudos nessa área sejam realizados, visando ampliar o conhecimento e promover um maior envolvimento da equipe farmacoterapêutica multidisciplinar, para o monitoramento das ocorrências de interações medicamento-medimento e implementação de estratégias, auxiliando esses profissionais a identificar as interações potenciais e realizar uma avaliação preventiva de reincidência das manifestadas.

As intervenções realizadas pelos profissionais de saúde, em especial, pelo farmacêutico, se mostram válidas por reduzir a probabilidade de erros em prescrições medicamentosas, contribuindo assim, para a otimização da eficácia terapêutica, segurando ao paciente um tratamento adequado em ambiente hospitalar.

REFERÊNCIAS

AHMAD, A.; KHAN, U.M.; HAQUE I.; IVAN, R., DASARI, R.; REVANKER, M., PRAVINA, A.; KURIAKOSE S. Evaluation of potential drug- drug interactions in general medicine ward of teaching hospital in southern India. **J Clin Diagn Res.**, v.9, n. 2, p. 10-13, 2015.

AHMED, A; RICH, M.W.; LOVE ,T.E.; et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post-hoc analysis of the DIG trial. **Eur Heart J.**v.27, n.2,p.178-186, 2006.

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

AMMENWERTH, E.; SCHNELL-INDERST, P.; MACHAN, C. et al. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review. **J Am Med Inform Assoc**, v.15, n.5 , p.585–600,2008.

AL-RAMAHI, R.; RADDAD, A.R.; RASHED, A.O.; BSHARAT A.; ABU-GHAZALEH, D.; YASIN, E.; SHEHAB, O. Evaluation of potential drug- drug interactions among Palestinian hemodialysispatients. **BMC Nephrol.** v.17, n.96,p.1-5, 2016.

ARONSON, J.K. ; Communicating information about drug interactions. **Br J Clin Pharmacol**, v.63,n.6, p.487-491, 2006.

BATLOUNI, M.; RAMIRES, J.A.F. **Farmacologia e terapêutica cardiovascular.** São Paulo: Atheneu,2007 ,p.567-569.

BISTA, D.; SAHA, A.; MISHRA ,P, PALAIAN, S.; SHANKAR, P.R.Impact of educational intervention on the pattern and incidence of potential drug-drug interactions in Nepal. **Pharm Pract.** v.7, n.4, p. 242-247,2009.

BLIX, H. S.; VIKTILL, K. K.; MOGER, T. A.; REIKVAM, A. Identification of drug interactions in hospitals – computerized screening vs. bedside recording. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 33, n.2, p.131-139, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciências, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010**. 2ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.p.9-10.

BRUNTON, L.L. Goodman & Gilman: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

BRUNORI, R. F. H. E.; LOPES, T. C.; CAVALCANTE, Z.R.M.A., SANTOS, B. V.;LOPES L. J.;BARROS, L.B.L.A. Associação de fatores de risco cardiovasculares com as diferentes apresentações da síndrome coronariana aguda. **REV.Latino-Am. Enfermagem**. São Paulo, v.22, n.4, p.538-546,2014.

CLASSEN, D. C.; PESTOTNIK, S. L.; EVANS, R. S.; LLOYD, J. F.; BURKE, J. P. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. **JAMA, Chicago**, v. 277, n. 4, p. 301-306, 1997.

DOUCET. J.; CHASSAGNE, P.; TRIVALLE, C.; LANDRIN, I.; PAUTY, M.D.;KADRI, N.; MÉNARD, J.F.;BERCOFF, E. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. **J Am Geriatr Soc**. v.44,n.8,p.944-948,1996.

DUKE, J.D.; LI, X.; DEXTER, P. Adherence to drug-drug interaction alerts in high-risk patients: a trial of context-enhanced alerting. **J Am Med Inform Assoc**.v.20, n.3, p.494-498, 2013.

DUKE, J.D.; BOLCHINI, D. A successful model and visual design for creating context-aware drug-drug interaction alerts. **AMIA Annu Symp Proc**. p.339-348,2011.

FERREIRA, Celso; CARNEIRO, Maria T. R. C. **Prevenção das Doenças do Coração: Fatores de Risco**. São Paulo: Atheneu, p. 27, 1999.

GRAHAME-SMITH, D.G.; ARONSON, J.K. **Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy**. 3 ed. Oxford: Oxford University Press, 2002. p.83-109

GÜLÇEBİ İDRİZ OĞLU,M; KÜÇÜKİBRAHIMOĞLU, E; KARAALP ,A; SARIKAYA ,Ö; DEMİRKAPU, M; ONAT, F; GÖREN, M.Z. Potential drug-drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital. **Turk J Med**. 2016 v.46, n.3, p.812-819,2016.

ISMAIL, M., KHAN, F., NOOR, S., HAIDER, I., HAQ, I.U., ALI, Z., SHAH, Z., HASSAM, M. Potential drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in Pakistan. **Int J Clin Pharm.** v.38, n.5, p.1052-1056,2016.

LEXI-COMP®. **Lexi-Interact Data Fiels. Field information**, 2009. Disponível em: <<http://webstore.lexi.com/Information/Product-Information/Lexi-InteractFields.jsessionid=0a0107431f438bb5c39b73b64b3e90bfd82b0364548b.e3eTaxiPc3mTe38M b00>> Acesso em: 20 de agost. 2017.

LIEDER, T.R. Computerized prescriber order entry changes pharmacists' roles. **Am. J. Health-System Pharm.**, v. 58, n. 10, p. 846-851, 2001.

LIMA, R. E. F.; SILVA H. B. C. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário do Ceará Ribeirão Preto (SP). **Ver. Latino am-enfermagem.** Universidade de São Paulo. v.17,n.2,2009.

KAWANO, D. F.; PEREIRA, L. R. L.; UETA, J. M.; FREITAS, O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, p. 487-495, 2006.

KATZUNG, G. B, J. A. **Farmacologia básica e clínica.** McGraw-Hill, São Paulo, ed.13, pg.1117, 2017.

KAUSHAL, R; SHOJANIA K.G; BATES D.W. Effects of computerized physician order entry and clinical decision support systems on medication safety: a systematic review. **Arch Intern Med.** v. 163, n.12, p.1409–1416,2003.

KOTHARI, N.; GANGULY B.; Potential Drug - Drug Interactions among Medications Prescribed to Hypertensive Patients. **J Clin Diagn Res.** v.8,n.11,p.1-4, 2014.

KOVAČEVIĆ, M.; VEZMAR KOVAČEVIĆ, S.; MILJKOVIĆ, B.; RADOVANOVIĆ, S, STEVANOVIĆ, P. The prevalence and preventability of potentially relevant drug-drug interactions in patients admitted for cardiovascular diseases: A cross-sectional study. **Int J Clin Pract.** v.71,n.10, 2017.

MARQUITO, A.B.; FERNANDES, N.M.; COLUGNATI, F.A; de PAULA, R.B. Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients]. **J Bras Nefrol.** v.36, n.1, p. 26-34, 2014.

MARTELLI, A; LONGO, T.A.M.; SERIANI C. Aspecto clínicos e mecanismo de ação das principais classes farmacológicas usadas no tratamento da hipertensão arterial sistêmica. **Estud Biol.** v.30, p.149-156, 2008.

MATETI, U.; RAJAKANNAN, T.; NEKKANTI, H.; RAJESH, V.; MALLAYSAMY, S.; RAMACHANDRAN, P. Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients. **J Young Pharm.** p.3, n.4, p.329-333, 2011.

MICROMEDEX® Healthcare Series. **DrugDex® Evaluations.** 2013. Disponível em: . Acesso em: 20 agost. 2017.

MICROMEDEX DRUG-REAX. **Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics, USA.** <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. > Acesso em: 02 out. 2017.

MILLER, A.M.; BORO, M.S.; KORMAN, N.E.; DAVOREN, J.B.; Provider and pharmacist responses to warfarin drug-drug interaction alerts: a study of healthcare downstream of CPOE alerts. **J Am Med Inform Assoc.** v.18, n.1, p. 45-50, 2011.

MOURA, C.S.; ACURCIO, F.A.; BELO, N.O. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. **J Pharm Pharm Sci.** v.12, n.3, p.266-272, 2009.

NGUYEN, K.A.; PEER, N.; MILLS, E.J.; KENGNE, A.P. Burden, Determinants, and Pharmacological Management of Hypertension in HIV-Positive Patients and Populations: A Systematic Narrative Review. **AIDS Rev.** v.17, n.2, p.83-95, 2015.

OBRELI NETO, P.R.; NOBILI, A.; MARUSIC, S.; PILGER, D.; GUIDONI CM, BALDONI ADE, O.; Cruciol-Souza, J.M.; DA CRUZ, A.N.; GAETI, W.P.; CUMAN, R.K. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in the elderly: a cross-sectional study in the Brazilian primary public health system. **J Pharm Pharm Sci.** v.15, v.2, p.344-54, 2012.

OLIVEIRA-FILHO, A. D.; VIEIRA, A. E. S.; SILVA, R. C.; J. A.; NEVES, S.J. F.; GAMA, T. A.B.; LIMA, R.V.; OLIVEIRA, W.R.; DIAS, J.M.G. Adverse drug reactions in high-risk pregnant women: A prospective study. **Saudi Pharmaceutical Journal.** v. 25, p.1073 –1077, 2017.

OLIVEIRA-FILHO, A. D.; BARRETO-FILHO, J. A.; NEVES, S. J. F.; LYRA JUNIOR, D. P. Relação entre a Escala de Adesão Terapêutica de oito itens de Morisky (MMAS-8) e o Controle da Pressão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, n. 1, p. 487-497, 2012.

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.

OLIVEIRA-PAULA, G. H.; PEREIRA, F.; PACCOLA, M. T.; MARTINS-JUNIOR, A. C.; DALLA-COSTA, E. M. O. Interações medicamentosas potenciais em unidades de terapia intensiva de um hospital do Sul do Brasil. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde Londrina**, v.35, n. 2, p. 21-30, 2014.

PAPADOPOULOS, J.; SMITHBURGER, P.L. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: management and pharmacokinetic considerations. **Crit Care Med**. v.38, n.6, p126-35,2010.

PENILDON SILVA. **Farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

PHANSALKAR, S, et al. Drug–drug interactions that should be non-interruptive in order to reduce alert fatigue in electronic health records. **Journal of the American Medical Informatics Association**, v. 20, p. 489–493, 2013.)

REIS, A.M.; CASSIANI, S.H. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. **Clinics (Sao Paulo)**. v.66, n.1, 2011.

ROCHA, P.C.F.; MOTA S.P.; OLIVEIRA, C.I.F.B. Prevalência de Potenciais interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva de Manaus-AM. **Rev. Bras.Farm.** v.95, n.3, p.909-923, 2014.

SECOLI, S.R.; FIGUERAS, A.; LEBRÃO, M.L.; DE LIMA, F.D.; SANTOS, J.L. Risk of potential drug-drug interactions among Brazilian elderly: a population-based, cross-sectional study. **Drugs Aging**. v.27, n.9, p.759-70,2010.

SECOLI, S.R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Rev. Bras. Enferm**, v. 63, n.1, p. 136-140, 2010.

SHARMA ,S.; CHHETRI H.P.; ALAM K. A study of potential drug-drug interaction among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. **Indian J Pharmacol.** v.46,n.2, p.152-156,2014.

SILVA, Penildon. **Farmacologia.** 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015,p.171-177.

SIVVA, D.; MATETI, U.V.; NEERATI, V.M.; THIRUTHOPU, N.S.; MARTHA S. Assessment of drug-drug interactions in hypertensive patients at a superspeciality hospital. **Avicenna J Med.** v.25, n.2 p. 29-35, 2015.

SMITHBURGER, P.L.; KANE-GILL S.L.; SEYBERT, A.L. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US. **Drug Saf.** v. 33, n. 10, p. 879-888 ,2010.

SPRIET, I.; MEERSSEMAN, W.; de HOON.; J, VON WINCKELMANN ,S.; WILMER A.; WILLEMS, L.; Mini-series: II. Clinical aspects. Clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU. **Intensive Care Med.** v.35, n.4,p.603-612,2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Ver Bras Hipertens.** v.17, n1,p 4-64,2010.

SONUGA, B.O.; HELLENBERG, D.A.; CUPIDO, C.S.; Jaeger, C. Profile and anticoagulation outcomes of patients on warfarin therapy in an urban hospital in Cape Town, South Africa. **Afr J Prim Health Care Fam Med.** v.8,n1,p.1-8,2016.

STOCKLEY I. H. **Stockley's Drug Interactions.** 8ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2008,p.1-4.

STRAUBHAAR ,B.; KRÄHENBÜHL, S.; SCHLIENGER.; RG. The prevalence of potential drug-drug interactions in patients with heart failure at hospital discharge. **DrugSaf.** v.29,n.1,p.79-89.

TEKA, F. TEKLAY, G.; AYALEW, E.; TESHOME, T. Potential drug-drug interactions among elderly patients admitted to medical ward of Ayder Referral Hospital, Northern Ethiopia: a cross sectional study. **BMC Res Notes.** v.1, n.9, p.1-9,2016.

TATRO D.; Drug Interaction Facts 2007: Facts and Comparisons. **Wolters Kluwer Health Inc,** St. Louis, USA, 2007.

VIEIRA ,L.B.; REIS, A.M.M.; CARVALHO, R.E.F.L.; FARIA, L.M.P.;DE BORTOLI CASSIANI, S.H., Interações Medicamentosas Potenciais em Pacientes de Unidades de Terapia Intensiva. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v.33,n.3,p.401-408,2012.

WIGGINS, B.S.; SASEEN, J.J., PAGE, R.L.; REED, B.N.; SNEED, K.; KOSTIS J.B.; LANFEAR, D.;VIRANI, S.; MORRIS, P.B.;.Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**. v.134, n.21, p.468-495,2016.

WOLFSTADT, J.I.; GURWITZ, J.H.; FIELD, T.S.; The effect of computerized physician order entry with clinical decision support on the rates of adverse drug events: a systematic review. **J Gen Intern Med**.v.23, n.4, p.451–458, 2008.

ZHENG, W.Y.; Richardson, L.C.; LI L.; Day, R.O.; WESTBROOK J.I.; BAYSARI, M.T. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Clin Pharmacol**, 2017.