



Avaliação das Interações Medicamentosas em Prescrições Hospitalares de Pacientes Sob Uso de Anti-Hipertensivos

Vanessa T.G. de MATOS ^{1*}, Érica F. de VASCONCELOS ²,
Marcos S. do AMARAL ³ & Mônica C. TOFFOLI-KADRI ⁴

¹ *Seção de Farmácia, Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Cidade Universitária, Caixa Postal 549, CEP 79070-900, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil*

² *Departamento de Farmácia Bioquímica, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.*

³ *Departamento de Física, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.*

⁴ *Departamento de Morfofisiologia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.*

RESUMO . Um medicamento pode trazer benefícios ou problemas de saúde, conforme sua forma de utilização, e dentre os fatores que interferem em sua efetividade encontram-se as interações medicamentosas. Este trabalho identificou as interações medicamentosas entre anti-hipertensivos e demais medicamentos, através da avaliação da prescrição dos pacientes em seu primeiro dia de internação no setor de Clínica Médica de um hospital universitário. Foram analisadas 100 prescrições e destas, 86% apresentaram algum tipo de interação. As prescrições que continham 10 medicamentos ou mais (35) tiveram maior frequência de interações (71,4%). A mais frequente envolveu inibidores da enzima conversora de angiotensina e antiinflamatórios não esteroidais (13%) e foi classificada como moderada e de surgimento tardio. A necessidade de uso de vários agentes terapêuticos no ambiente hospitalar e maior probabilidade de ocorrência de interações tornam apropriado a adoção de estratégias de colaboração entre médicos, farmacêuticos e enfermeiros na prevenção, controle e manejo das interações medicamentosas.

SUMMARY. "Evaluation of Drug Interactions at Hospital Prescriptions of Patients in Use of Antihypertensive Drugs". A drug can cause benefits or health problems depending on its use and considering the factors that interfere on drug's effectiveness, drug interactions can be found. This study identified drug interactions between antihypertensive and other drugs through the evaluation of patient's prescription at the first day in the medical clinic of a teaching hospital. A total of 100 prescriptions were evaluated and 86% of these had some drug interaction. Prescriptions (35) with 10 or more drugs had more frequency of interactions (71.4%). The most frequent interaction occurred between angiotensin-converting-enzyme inhibitor and non steroidal anti-inflammatory (13%) and was classified as moderated and late latency. The need of using many therapeutic agents in hospitals and the increased probability of interactions occurrence lead to the adoption of collaboration strategies between doctors, pharmacists and nurses in the prevention, control and dealing with drug interaction.

INTRODUÇÃO

Devido à grande variedade de fármacos disponíveis cresce mundialmente a preocupação com o uso racional de medicamentos, principalmente porque os profissionais da saúde se fixam nas propagandas das indústrias farmacêuticas e raramente buscam outras formas de atualização terapêutica ¹. Barros & Joanny ² destacaram os anti-hipertensivos como um dos produtos mais anunciados e relataram que apenas 20% das propagandas de medicamentos em revistas médicas fazem referências a contra-indica-

ções, reações adversas e interações medicamentosas. Os fármacos anti-hipertensivos controlam a pressão arterial de diferentes maneiras e são classificados pelo seu mecanismo de ação ³. A hipertensão arterial é uma doença crônica, multifatorial, normalmente detectada tardiamente em função do seu curso assintomático ⁴. É caracterizada como uma das maiores causas de redução da expectativa e qualidade de vida dos indivíduos, afetando aproximadamente um bilhão de indivíduos no mundo ⁵. No Brasil, atinge cerca de 20% da população adulta, apresenta

PALAVRAS CHAVE: Anti-hipertensivos, Interações medicamentosas, Prescrição hospitalar.

KEY WORDS: Antihypertensive, Drug interactions, Hospital prescription.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada: *E-mail:* vanematos@ibest.com.br

alta prevalência e maior frequência nas camadas menos favorecidas ⁶.

Interações medicamentosas referem-se à interferência de um fármaco na ação de outro ou de um alimento ou nutriente na ação de medicamentos ⁷. As interações podem ser classificadas como indesejáveis ou desejáveis. Estas são consideradas benéficas e conhecidas como associações por reduzir os efeitos adversos, prolongar a duração do efeito, aumentar a adesão ao tratamento e incrementar a eficácia. As indesejáveis reduzem o efeito terapêutico, aumentam a ocorrência de efeitos adversos e do custo com o tratamento ⁸. As interações podem se manifestar por mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Os mecanismos farmacocinéticos correspondem a qualquer interação ocorrida durante a absorção, distribuição, metabolização ou excreção, podendo levar a um aumento ou redução da concentração do fármaco. Os processos farmacodinâmicos estão relacionados com a resposta da droga nos receptores ou locais de atuação, sendo que a interação pode potencializar ou anular a resposta desejada ⁹. O resultado de uma interação medicamentosa pode levar ao fracasso terapêutico ou a aparição de efeitos adversos. Ambas as possibilidades põem em risco o paciente e causam outros prejuízos sanitários, como a necessidade de diagnóstico e tratamento de maior complexidade, a hospitalização do paciente ou o aumento da permanência hospitalar ¹⁰.

Portanto, este trabalho teve por objetivo identificar as interações medicamentosas entre anti-hipertensivos e demais medicamentos através da avaliação da prescrição de pacientes adultos em seu primeiro dia de internação na Clínica Médica do Núcleo Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo, observacional e descritivo, desenvolvido no Núcleo Hospital Universitário (NHU) da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, no município de Campo Grande, MS. O NHU é um hospital escola, de nível terciário, com capacidade para 280 leitos e integrante do Sistema Único de Saúde (SUS). Os pacientes atendidos no NHU, em maioria, são oriundos das Unidades Básicas de Saúde (UBS), nível primário de atendimento, e encaminhados aos diferentes setores do hospital como Clínica Médica, Maternidade, Centro Obstétrico, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Berçário, Pediatria, Centro de Terapia Intensiva (CTI) pediátrico, CTI adulto, Centro

Cirúrgico, Unidade Coronariana, Doenças Infec-to-parasitárias, Ortopedia, Urologia, Clínica Cirúrgica, Oncologia e Pronto Socorro, gerando em média 740 internações e 7800 prescrições por mês. As prescrições médicas originadas dos diferentes setores são manuais e contém medicação suficiente para 24 h de internação.

O local de estudo do presente trabalho é o Setor de Clínica Médica, o qual compreende as especialidades de Cardiologia, Reumatologia, Neurologia e Pneumologia e dispõe de 36 leitos. A taxa de ocupação desta clínica é de 91,7%, o que gera em torno de 1000 prescrições por mês. O trabalho teve início após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e a permissão para coleta de dados pelo Conselho Diretivo do hospital.

Foram utilizadas todas as prescrições médicas de pacientes adultos dos meses de agosto e setembro de 2005 que continham anti-hipertensivos em seu primeiro dia de internação no setor de Clínica Médica. Ressalta-se que apenas as prescrições foram analisadas, não havendo acompanhamento dos pacientes.

Para identificação das interações medicamentosas foram utilizadas informações dos livros Drug Interactions Facts ¹¹, uma fonte terciária especializada em interações medicamentosas; AHFS Drug Information 2006 ¹²; Drug Information Handbook International ¹³ e a base de dados disponível em <www.drugs.com> ¹⁴. A severidade, latência e o conhecimento científico existente a respeito da interação foram avaliados com base na bibliografia citada.

A severidade foi classificada como *grave* naquelas interações potencialmente ameaçadoras para a vida ou capazes de causar danos permanentes, *moderada* considerando as interações cujo efeito causa deterioração clínica do paciente, exigindo tratamento adicional, hospitalização ou aumento no tempo de internação e *leve* aquelas interações cujos efeitos normalmente são suaves, podendo ser incômodas ou despercebidas, mas não afetando significativamente o efeito da terapia e não exigindo tratamento adicional ¹¹.

A latência foi classificada como de início *rápido*, cujo efeito é evidente nas primeiras 24 horas ou *tardio*, quando o mesmo torna-se evidente dias ou semanas após a administração dos fármacos ¹¹.

Ainda, o conhecimento científico sobre as interações foi classificado como *estabelecido* quando a ocorrência foi comprovada em estudos controlados realizados em humanos ou na

impossibilidade de realização destes, estudos não-controlados em animais e *indefinido*, as interações não comprovadas clinicamente e as que necessitam de estudos adicionais ¹¹.

Os dados foram armazenados no banco de dados Excel para posterior análise estatística. Foram realizadas distribuições de frequência das variáveis e análise bivariada utilizando o teste qui-quadrado de Pearson.

RESULTADOS

Considerando como critérios de seleção, todas as prescrições que continham anti-hipertensivos no primeiro dia de internação no setor de Clínica Médica, durante os meses de agosto e setembro de 2005, obteve-se 100 prescrições de pacientes adultos, sendo 50% de pacientes do sexo feminino e 50% de pacientes do sexo masculino. Vale ressaltar que embora os números sejam exatos, não houve amostragem e sim totalização das prescrições obtidas segundo os critérios de seleção descritos acima.

A idade dos pacientes pesquisados variou entre 18 e 95 anos (Fig. 1) e 40% desses tinham 60 anos de idade ou mais. Apesar da solicitação de preenchimento de todos os itens da prescrição hospitalar, uma prescrição não continha a idade do paciente.

A manifestação precoce da doença hipertensiva foi identificada em pacientes do sexo feminino (18 anos), enquanto indivíduos hipertensos do sexo masculino foram identificados na fase adulta (36 anos ou mais), com pico entre 66 a 75 anos.

Foram prescritos 974 medicamentos nas 100 prescrições que continham anti-hipertensivos no primeiro dia de internação no setor de Clínica Médica. A maioria (86) apresentou algum tipo

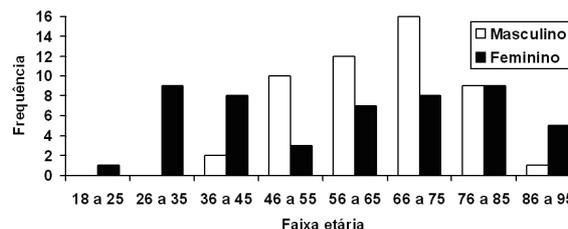


Figura 1. Faixa etária dos pacientes sob uso de anti-hipertensivos no primeiro dia de internação no setor de Clínica Médica do NHU, 2005.

de interação medicamentosa, sendo que 76,74 % dessas eram indesejáveis. A Tabela 1 apresenta as interações medicamentosas com frequência igual ou superior a 10.

Considerando a severidade das interações indesejáveis, foram identificadas 30 prescrições com interação grave, sendo 15 entre IECA e diurético poupador de potássio e 15 entre diurético de alça e digitálico. A Tabela 2 apresenta a severidade, latência e conhecimento científico sobre as interações indesejáveis que tiveram frequência igual ou superior a 10.

As prescrições médicas tiveram no mínimo três e no máximo 21 medicamentos prescritos, sendo 9,74 o número médio de medicamentos por prescrição. A relação entre o número de medicamentos e a ocorrência de interações indesejáveis por prescrição está apresentada na Tabela 3.

Foi aplicado o teste qui-quadrado para análise da independência entre os efeitos das interações medicamentosas indesejáveis e o número de medicamentos por prescrição médica e verificou-se que esses não são independentes, tendo em vista que os parâmetros estatísticos foram $P = 0,531$ com qui-quadrado = 1,264 e nível de significância de 95%.

Anti-hipertensivos	Classes de Medicamentos	Frequência	%
IECA*	AINE	45	13,0
	Diurético de alça	29	8,3
	Diurético poupador de potássio	15	4,3
	Bloq. Canal de Cálcio	15	4,3
	Hipoglicemiante	13	3,7
	Antianginoso	11	3,2
	Digitálico	10	2,9
Diurético de alça *	Diurético poupador de potássio	17	4,9
	AINE	16	4,6
	Digitálico	15	4,3
	Corticóide	13	3,7

Tabela 1. Frequência de interações medicamentosas, entre medicamentos anti-hipertensivos e outras classes, ocorridas em pacientes hipertensos no primeiro dia de internação no setor de Clínica Médica do NHU, 2005.

* Margem de Erro: 2,6% com 95% de grau de confiança.

Classes de Anti-Hipertensivos	Classes de Medicamentos	Severidade	Latência
IECA*	AINE	Moderada	Tardia
	Diurético de alça	Leve	Tardia
	Diurético poupador de potássio	Grave	Tardia
	Digitálico	Moderada	Tardia
Diurético de alça*	AINE	Leve	Rápida
	Digitálico	Grave	Tardia

Tabela 2. Severidade e latência em interações indesejáveis de maior freqüência entre medicamentos anti-hipertensivos e outras classes, observadas em pacientes hipertensos no primeiro dia de internação no setor de Clínica Médica do NHU, 2005. * Conhecimento Científico Indefinido.

Número de Medicamentos/ prescrição	Quantidade de Prescrições	Prescrições com Interações Indesejáveis	
		Freqüência	(%)
Até 5	7	3	42,9
De 6-10	58	38	65,5
Mais de 10	35	25	71,4
Total	100	-	

Tabela 3. Relação entre o número de medicamentos prescritos e a ocorrência de interações indesejáveis observadas no primeiro dia de internação de pacientes hipertensos no setor de Clínica Médica do NHU, 2005. Margem de Erro: 4,8% com 95% de grau de confiança. $\chi^2 = 1,264$ ($p = 0,531$).

DISCUSSÃO

A hipertensão é um problema de saúde pública, cujo controle adequado da pressão pode requerer o uso de mais de um agente anti-hipertensivo ⁵. A mesma pode coexistir com outras enfermidades que requeiram tratamento com diferentes fármacos, aumentando a possibilidade de interações medicamentosas ¹⁵.

Este estudo identificou a manifestação precoce da doença hipertensiva, porém a média de idade dos pacientes que manifestaram a doença foi de 61,7 anos. Esse dado foi maior que 58,1 anos observado por Sobrinho *et al.* ¹⁶. Alterações fisiológicas e farmacocinéticas significativas são identificadas a partir dos 40 anos ¹⁷ e é nesta fase que ocorre a redução da motilidade gástrica, água e massa corporal, concentração plasmática de albumina, fluxo sanguíneo hepático e renal e aumento da gordura corporal ¹⁸. Mudanças farmacodinâmicas também são observadas com o envelhecimento e as alterações nesses processos podem predispor ainda mais à ocorrência de interações medicamentosas ^{17,19}.

Foi observado neste estudo que das prescrições que continham alguma interação, 76,74% eram indesejáveis. Este resultado assemelha-se aos 73% encontrado por Pombo-Nascimento *et*

al. ²⁰. No entanto, foi superior ao observado por outros autores como 49,7% ²¹ e 53% ²².

Analisando o parâmetro freqüência, as interações de maior ocorrência no primeiro dia de internação de pacientes hipertensos no setor de Clínica Médica foram IECA com diurético poupador de potássio e diurético de alça com digitálico que podem causar risco de morte ou dano permanente ¹¹.

Quanto à severidade das interações indesejáveis, a combinação de IECA e diurético poupador de potássio é classificada como grave, pois pode resultar em elevação da concentração sérica de potássio em alguns pacientes de alto risco, como aqueles com insuficiência renal ²³. Já a gravidade da interação entre diurético de alça e digitálico está relacionada à possibilidade de ocorrência de arritmias cardíacas devido aos distúrbios eletrolíticos induzidos pelo diurético ¹¹ como o aumento na excreção de potássio ³. Alguns artigos descrevem os digitálicos como uma das classes de medicamentos que freqüentemente estão envolvidos em interação de considerável importância clínica ^{8,24}.

Apesar de ter ocorrido em apenas uma situação, a prescrição de diurético tiazídico e diurético de alça é preocupante. Dentre as prescrições

analisadas que continham diuréticos espoliadores de potássio, 19 delas encontravam-se sem suplementação desse íon. Os efeitos adversos graves destes diuréticos estão relacionados com anormalidades do equilíbrio eletrolítico e incluem depleção do volume extracelular, hipotensão, hipopotassemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalose metabólica, hipomagnesemia, hipercalemia e hiperuricemia³. Ainda, os diuréticos tiazídicos caracterizam-se por ações hiperglicemiante e hipercalemiante, sendo necessário a monitorização dos níveis de glicose e cálcio quando prescrito para pacientes diabéticos ou com problemas de osteoporose, respectivamente¹⁵.

Com relação à latência, somente a interação entre diurético de alça e AINE surge de forma precoce. Segundo Diaz & Lopez²⁴, o fato da maioria das interações ser de caráter tardio é vantajoso, pois permite ao médico tomar medidas preventivas caso a interação se manifeste clinicamente ou ainda, eleger os melhores parâmetros para seguimento à terapia. Um cuidado adicional é necessário no momento da alta hospitalar, quando o paciente deve ser orientado para a ocorrência de possíveis manifestações tardias.

Quanto à documentação das interações detectadas, esta foi baseada em informações de estudos não controlados em humanos, embora observados clinicamente. Isso caracteriza informação de conhecimento não estabelecido, ou seja, não tem sua ocorrência comprovada em estudos controlados realizados em humanos ou na impossibilidade de realização destes, estudos não-controlados em animais. Diaz & Lopez²⁴ advertem que apesar de algumas interações não estarem determinadas com exatidão, é conveniente considerar o risco de interação principalmente em pacientes em condição clínica complicada, pois a ocorrência de interação medicamentosa poderia comprometer ainda mais o estado de saúde do paciente.

Quanto ao número de medicamentos por prescrição, observou-se que no primeiro dia de internação no setor de Clínica Médica a maioria das prescrições continha de 6 a 10 medicamentos prescritos. Entretanto, o maior número de interações foi observado quando as prescrições apresentaram número superior a 10 medicamentos. Estes valores estão de acordo com o citado por outros autores, onde a incidência de interações medicamentosas é diretamente proporcional ao aumento do número de medicamentos prescritos^{22,24}.

Dentre os medicamentos, alguns anti-hipertensivos foram prescritos no caráter "se necessário". Dessa forma, o número real de fármacos administrados pode ser um pouco inferior ao apresentado, porém não menos relevante na observação quanto às interações.

CONCLUSÃO

Estudos sobre interações medicamentosas em pacientes internados são necessários devido à alta incidência em hospitais, pela associação a fracassos terapêuticos e aumento dos custos em geral²⁴. A necessidade de uso simultâneo de vários medicamentos é comum neste ambiente, colabora para a ocorrência de interações e dificulta a prescrição médica, devido à quantidade de medicamentos disponíveis. Desta forma, é apropriado adotar estratégias de colaboração entre médicos, farmacêuticos e enfermeiros para a prevenção, controle e manejo das interações medicamentosas. Ainda, é necessária a análise detalhada de todas as prescrições por parte do Serviço de Farmácia para a detecção prévia de possíveis interações e o conhecimento sobre incompatibilidades pelo Serviço de Enfermagem. A repercussão dessas interações deve ser considerada para não comprometer o estado de saúde dos pacientes, principalmente, aqueles em situação clínica complicada. Assim, a educação continuada sobre os medicamentos que fazem parte do arsenal terapêutico utilizado no hospital e programas atualizados para a detecção de interação medicamentosa constituem medidas que podem minimizar a ocorrência desses eventos.

Agradecimentos. À Seção de Farmácia e ao Núcleo Hospital Universitário da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, que possibilitaram a realização desta pesquisa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dal Pizzol, F.D., T. Silva & E.P. Schenkel (1998) *Cad. Saúde Públ.* **14**: 85-91.
2. Barros, J.A.C. & S. Joany (2002) *Ciênc. Saúde Colet.* **7**: 891-8.
3. Goodman, L.S & A. Gilman (2007) *As bases farmacológicas da terapêutica*. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
4. Reis, M.G. & R.Q. Glashan (2001) *Rev. Latino-am. Enferm.* **9**: 51-7.
5. Chobanian, A.V., G.L. Bakris, H.R. Black, W.C. Cushman, L.A. Green & J.L. Izzo Jr. (2003) *J. Am. Med. Assoc.* **289**: 2560-72.
6. Akashi, D., F.K. Issa, A.C. Pereira, A.C. Tannuri, D.Q. Fucciolo, M.L. Lobato, T.G. Galvão, I.M.

- Benseñor & P.A. Lotufo (1998) *Arq. Bras. Cardiol.* **71**: 55-7.
7. Martinbiancho, J., J. Zuckermann, L. Dos Santos & M.M. Silva (2007) *Pharm. Practice.* **5**: 157-61.
 8. Sehn, R., A.L. Camargo, I. Heineck & M.B.C. Ferreira (2003) *Infarma* **15**: 77-81.
 9. Stockley, I.H. (2004) *Interacciones farmacológicas*. Fuente bibliográfica sobre interacciones, sus mecanismos, importancia clínica y orientación terapéutica. Pharma Editores. Barcelona
 10. López Vázquez, P., C. Rodríguez Moreno, C. Durán Parrondo, F. Tato Herrero, I. Rodríguez López, & F.L. Lado Lado (2005) *An. Med. Interna (Madrid)* **22**: 69-75.
 11. Tatro, D.S. (1999) *Drug Interaction Facts*. St. Louis: Facts and Comparisons.
 12. McEvoy, G.K., E.K. Snow & L. Kester (2008) *Drug Information*. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 2008.
 13. Lacy C.F., L.L. Armstrong, M.P. Goldman & L.L. Lance (2008-2009) *Drug Information Handbook*. 17 ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp.
 14. Drug Information Online. Disponível em: <www.drugs.br>
 15. Taira, C. (2002) *Bol. Cons. Arg. Hipertens. Arter. "Dr. Eduardo Braun Menéndez"* **4**: 21-2.
 16. Sobrinho, F.F., J.W.L. Nascimento, K.V. Greco & F.G. Menezes (2006) *Rev. Racine.* **94**: 67-70.
 17. Higbee, M.D. (2000) *J. Pharm. Practice* **13**: 316-26.
 18. Beltran Garcia, M., M.J. Fobelo Lozano, M.J. Gomez Bellver & D. Bejarano Rojas. Manejo terapeutico del paciente anciano. *Manual de Farmácia Hospitalaria*. Sevilla, p. 805-6. Disponível em <www.sefh.es/manual/VU2_98_capitulo_3_15.pdf> (Acesso em 22 de abril de 2008).
 19. Cavalcante, L. (2001) *Rev. ANFARMAG* **8**: 53-6.
 20. Pombo-Nascimento, E., D.M. Ventura, F.A. Lima, L.F.G. Oliveira & C.R. Pereira (2007) *Rev. Bras. Farm.* **88**: 14-6.
 21. Cruciol-Souza, J.M. & J.C. Thomson (2006) *Clinics.* **61**: 515-20.
 22. Rossignoli, P.S., C.F. Guarido & I.M. Cestari (2006) *Rev. Bras. Farm.* **87**: 104-7.
 23. Silva, P. (2006) *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
 24. Díaz, J.A. & J.J. López (2005) *Rev. Col. Cienc. Quím. Farm.* **34**: 181-92.