

PERFIL DOS ESTUDOS DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS EM HOSPITAIS BRASILEIROS: REVISÃO INTEGRATIVA

Adriana Tiemi Yamagata
Roberto Mauro Pinto Coelho
Barcellos Júnior
Dayani Galato
Micheline Marie Milward de
Azevedo Meiners
Emília Vitória da Silva

RESUMO

O risco de ocorrência de interação medicamentosa potencial (IMP), notadamente em ambiente hospitalar, aumenta com o número de medicamentos utilizados pelo paciente. Estudos que avaliam as interações medicamentosas potenciais com base nas prescrições dos pacientes são, portanto, úteis para conhecer esse risco e nortear estratégias para melhorar o uso dos medicamentos. O presente trabalho pretende identificar e analisar estudos, publicados na forma de artigos, que avaliaram as interações medicamentosas em hospitais brasileiros. Em levantamento bibliográfico, foram coletados artigos que descrevessem estudos de prescrição com foco na análise e identificação de interações medicamentosas, em hospitais brasileiros. A pesquisa foi realizada em dezembro de 2017 por artigos publicados de 1966 à data em que ocorreu a busca. De um total de 273 artigos recuperados, forma incluídos 23 para análise. A maior parte foi publicada após 2010, o desenho de estudo predominante foi o transversal, a base de dados Micromedex[®] foi a mais utilizada para categorizar as interações e midazolam e fentanila foi a IMP mais frequentemente relatada nos estudos. O perfil dos estudos desta revisão podem nortear futuros trabalhos que, idealmente, deverão investigar e mensurar os danos reais das interações medicamentosas potenciais nos pacientes e, com isso, desenvolver estratégias para preveni-las e trabalhar para o uso seguro e racional dos medicamentos.

Palavras-chave: Interações medicamentosas, Hospital, Brasil, Prescrição.

INTRODUÇÃO

As prescrições com combinações cada vez mais complexas resultam em dificuldades para que profissionais de saúde envolvidos com o uso de medicamentos – prescrição, dispensação e administração – reconheçam interações medicamentosas potenciais^{1,2}. Em 2006, Becker *et al* concluíram que o uso de dois ou mais medicamentos aumenta o risco de interações medicamentosas potenciais (IMP), podendo levar à hospitalização devido ao agravamento de doenças ou até mesmo ao óbito³.

Portanto, o risco de interação medicamentosa cresce proporcionalmente ao número de fármacos prescritos ao paciente, e, caso este se encontre hospitalizado, os riscos aumentam devido a polifarmácia^{4,5}. Neste sentido, em unidades clínicas hospitalares, este tema merece enfoque especial, visto que a polifarmácia, somada à gravidade e instabilidade do quadro clínico dos pacientes, constitui-se em um fator extremamente relevante para a sua vulnerabilidade⁶.

As estimativas de ocorrência de IMP estão entre 3% a 5%, em pacientes que fazem uso de dois a nove fármacos, e de 20% entre aqueles que fazem uso de 10 a 20 medicamentos, simultaneamente⁴. Dados mais antigos mostram resultados distintos, mas que corroboram com a premissa de que o risco de interação aumenta com o número de medicamentos utilizados⁵. Goldberg *et al* (1996) afirmam que as IMP ocorrem em 13% dos pacientes que tomam dois medicamentos e em 85% dos pacientes que tomam mais de seis medicamentos⁷.

Hammes *et al.* citam dados do *Harvard Medical Practice Study* que revelaram que as complicações relacionadas ao uso de medicamentos representam o tipo de eventos adversos mais comuns na internação hospitalar (19% dos pacientes), sendo que 2 a 3% dos pacientes hospitalizados experimentam reações provocadas especificamente por IMP⁸.

Em trabalho publicado no ano 2000, Meneses e Monteiro realizaram um estudo em unidades de terapia intensiva (UTI) no qual revelou que os potenciais de interações medicamentosas podem ocorrer de 44,3% a 95,0% dos pacientes⁹.

Em 2014, Gimenes *et al.* analisaram 289 prescrições de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), em um hospital brasileiro, no qual 65,4% das prescrições expunha o paciente ao risco de IMP, sendo classificadas, especialmente, como grave (50,2%) e moderada (42,3%). Neste mesmo estudo foi verificada que a MP mais comum foi aquela entre midazolam e fentanila, e, por outro lado, o medicamento mais relacionado a MP foi a amiodarona¹⁰.

Em face ao elevado risco que os pacientes hospitalizados têm em desenvolver IMP, é importante conhecer o perfil das prescrições que possibilitam as IMP em hospitais brasileiros. Para tanto, pode-se lançar mão dos estudos de prescrição de medicamentos (EUM), de modo a construir informações que possibilitem intervenções com vistas a promover o uso racional de medicamentos¹¹. Neste sentido, a revisão da literatura mostra-se uma estratégia para identificar este perfil.

1. Universidade de Brasília
Faculdade de Ceilândia,
Centro Metropolitano
Grupo de Pesquisa: Acesso a
Medicamentos e Uso Responsável
- AMUR

Submetido em: 17/03/18
Reapresentado em: 04/12/18
Aceito em: 18/12/18

Como citar este artigo:
Yamagata AT, Júnior RMCB,
Galato D, Meiners MAMA, Silva
EV. Profile of studies of potential
drug interactions in brazilian
hospitals: an integrative
review of the literature. *Rev
Bras Farm Hosp Serv Saude*, 9(4):
1-9, 2018.
Doi: 10.30968/rbfhss.2018.094.003

Autor correspondente:
emiliavitoria67@gmail.com

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi conhecer o perfil dos estudos desenvolvidos com o propósito de identificar as IMP em pacientes internados em hospitais brasileiros.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa de estudos de utilização de medicamentos desenvolvidos em hospitais, no Brasil. As bases de dados para busca dos artigos científicos foram PubMed, *Scientific Eletronic Library On Line* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

A busca por artigos originais considerou os seguintes descritores e os conectores booleanos: a) SciELO: Interações medicamentosas and hospital, Brasil and estudo and prescrição; *drug interactions and hospital and Brazil and study and prescription*. b) PubMed: *drug interactions and hospital and Brazil*; *drug interaction and hospital and observational study*; *drug interactions and hospital and Pharmacoepidemiology* c) BVS: Interação medicamentosa and hospital and Brasil. As estratégias de busca foram executadas distintamente devido às particularidades de cada base de dados. A pesquisa não se limitou apenas a artigos, podendo ser inseridos documentos acadêmicos, caso estivessem disponíveis nas bases de dados consultadas. Não foi realizada busca em literatura cinzenta.

O levantamento bibliográfico foi realizado em dezembro de 2017 incluindo trabalhos publicados até este mês. Não houve restrição quanto ao ano de publicação dos trabalhos. Considerou-se os seguintes critérios de inclusão: 1) estudos realizados no Brasil; 2) estudos observacionais; 3) artigos que descrevessem um levantamento de prescrições com o propósito de identificar e caracterizar interações medicamentosas; 4) estudos realizados em hospitais; 5) artigos disponíveis na íntegra.

Inicialmente, foram excluídos os artigos duplicados. Na segunda etapa, foi feita leitura e análise dos títulos e resumos e excluíram-se os trabalhos realizados em outras unidades de saúde que não hospitais, os realizados em outros países, artigos de revisão, ou que tinham outro desenho que não observacional. Os trabalhos que passaram por esse escrutínio foram revisados na íntegra, sendo excluídos aqueles que não abordavam levantamento de interações medicamentosas, mesmo que tenham sido mantidos na etapa anterior.

O processo de seleção de trabalhos para o presente artigo foi realizado por meio de revisão por pares, de forma independente. As divergências foram discutidas entre os dois autores até se obter um consenso dos artigos que, de fato, seriam selecionados e analisados.

Dos trabalhos incluídos nesta revisão integrativa, foram extraídas as seguintes informações: autoria, ano de publicação, tipo de estudo, tempo de pesquisa (duração da coleta dos dados), amostra (número de pacientes e de prescrições), faixa etária, prevalência das IMP, fonte de informação utilizada para descrevê-las, categorização das interações conforme a fonte consultada, IMP mais frequente, se o estudo foi geral ou específico para um determinado grupo de medicamentos, fonte para coleta de dados e localidade da execução do trabalho.

Para fins de categorização das IMP, considerou-se como “graves” aquelas que são contraindicadas ou que representam risco de morte ou requerem intervenção médica no paciente. As fontes de informação normalmente utilizadas para verificar interações medicamentosas trazem essa categorização. Entretanto, quando da extração dos dados dos trabalhos originais, respeitou-se a classificação utilizada pelos autores de cada manuscrito.

Também é importante esclarecer que os estudos analisados nesta revisão descrevem *interações medicamentosas potenciais*, ou seja, que foram identificadas seu potencial frente a análise das prescrições, mas que por não haver o acompanhamento dos pacientes, não houve a confirmação de sua ocorrência.

Por tratar-se de um estudo de revisão da literatura este trabalho não foi submetido a um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

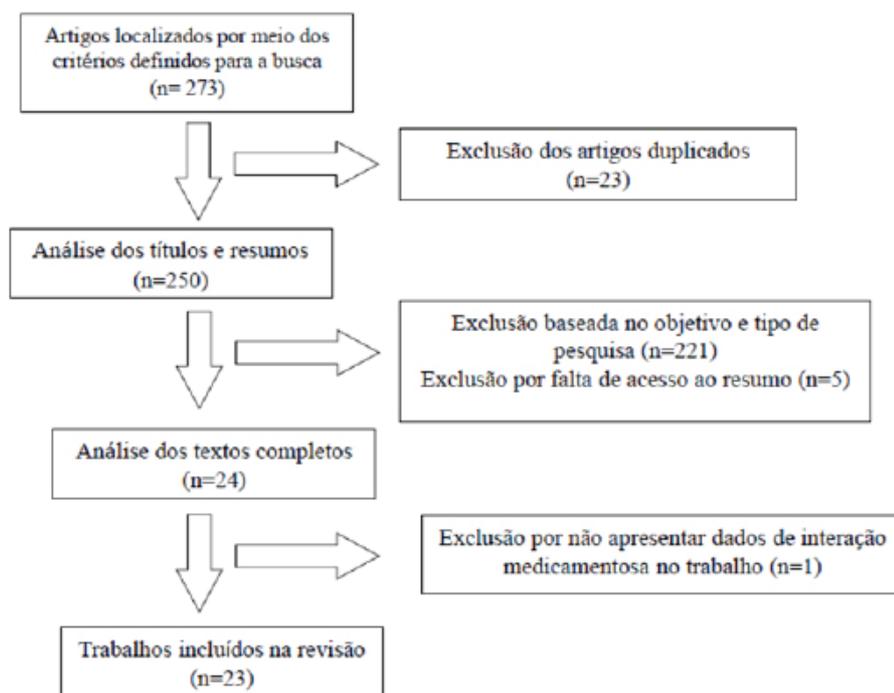
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca foram encontrados 273 artigos, após as diferentes etapas, foram selecionados para esta revisão 23 trabalhos, conforme fluxograma apresentado na Figura 1.

Tendo em vista os trabalhos selecionados, observou-se que todos descrevem estudos que foram realizados em hospitais de média ou alta complexidade.

A Tabela 1 sumariza os dados relativos aos artigos incluídos nesta revisão.

Figura 1. Fluxograma da busca de artigos nas bases de dados sobre interações medicamentosas em hospitais brasileiros.



Fonte: os próprios autores, 2018.

Tabela 1: Características gerais dos artigos incluídos nesta revisão integrativa sobre interações medicamentosas em hospitais brasileiros.

Autor	Miyasaka e Atallah (2003)	Riechelmann (2005)	Cruciol-Souza (2006)	Junior (2008)	Furini (2009)	Lima (2009)
Ano de publicação	2003	2005	2006	2008	2009	2009
Tipo de estudo	Retrospectivo, quantitativo	Retrospectivo, quantitativo	Retrospectivo, caso-controle	Descritivo, transversal	Retrospectivo	Descritivo, exploratório e transversal
Tempo de estudo	49 meses	6 meses	4 meses	11 meses	32 dias	12 meses
Amostra (n° pacientes)	7242	100	1.785	47	100	102
Amostra (n° prescrições)	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado	100	Não informado
Faixa etária	Não informado	20 a 94 anos	12 a 98 anos	Não informado	Maiores de 15 anos	18 a 96 anos
Fonte utilizada	Micromedex*	Drug Interaction Facts software	Micromedex*	Não informado	Drug Interaction Facts on Disc* e Vade-Mécum*	Micromedex*
Prevalência de IMP	De 169 pacientes que receberam antidepressivos, foi observada IM em 36 (20,30%).	63% dos pacientes com IMP.	49,70% das prescrições	Não informado.	Não informado	74 dos 102 pacientes analisados (72,50%).
IMP mais frequente	Não informado.	Opióides + BZD(I), ISRS(II) + AINES(III) com HBPM(IV)	Digoxina + Hidroclorotiazida (3,40%)	Dipirona + Captopril (76,60%)	Cefalexina e Cetoprofeno	Midazolam + Fentanil (14,50%)
Leve	Não informado.	25% (V)	Não informado	Não informado	21,40%	Não informado
IMP* % Moderada	Não informado.	56,70% (V)	Não informado	Não informado	56,30%	Não informado
Grave	Não informado.	18,30% (V)	Não informado	Não informado	21,40%	Não informado
Abrangência quanto à clínica ou pacientes Geral / Específico	Específico	Específico	Geral	Específico	Específico	Geral
Instrumento para a coleta de informações	Prontuário	Prontuário	Prontuário	Prontuário e entrevista direta com o paciente	Prontuário	Prontuário
Localidade	São Paulo	São Paulo	Londrina - Paraná	Paraíba	Mirassol - São Paulo	Ceará

*IMP conforme classificação dos autores
 Continua.

Continua.

Autor	Melo (2010)	Silva (2010)	Guastaldi (2011)	Moura. et al (2012)	Schimitt et al (2013)	Carvalho et al (2013)
Ano de publicação	2010	2010	2011	2012	2013	2013
Tipo de estudo	Retrospectivo, descritivo e observacional.	Descritivo, transversal	Transversal, prospectivo	Coorte, retrospectivo	Retrospectivo, qualitativo	Multicêntrico, transversal e retrospectivo
Tempo de estudo	6 meses	3 meses	7 meses	12 meses	2 anos	12 meses
Amostra (n° pacientes)	647	36	70	1.487	202	1124
Amostra (n° prescrições)	5666	41	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado
Faixa etária dos pacientes	Maiores de 18 anos	18 a 50 anos	Todas as /s	Maiores de 18 anos	Maiores de 18 anos	18 a 96 anos
Fonte utilizada	Micromedex*	Sítio <i>Drugs.com</i> , O Farmacêutico*, Micromedex*	Drug Interactions Facts e Drug Inter. Handbook	Livro <i>Drug Interaction Facts</i>	Não informado	Micromedex*
Prevalência de IMP	58% das prescrições.	Não informado.	71,40% da amostra.	35% dos pacientes.	IM com imidazol, 63 a 87%; com terbinafina, 31 a 36%. (VII)	70,60%, em 24 h.; 72,50% m 120 h.
IMP mais frequente	Acido acetil salicílico + Captopril (7,30%)	Metoclopramida + Tramadol (63,20%)	Fluconazol+ Omeprazol (40,00%)	Digoxina + Furosemida (11,40%) Captopril + Espironolactona (10,60%),	Fluoxetina, Amitriptilina, Propranolol, (+ imidazóis e terbirafina)	Fentanil + Midazolam -38,60%
Leve		Não informado	7,70%	Não informado	Não informado	13,30%(VI)
IMP % Moderada		Não informado	92,30%	Não informado	Não informado	50,10% (VI)
Grave		Não informado	0,00%	Não informado	Não informado	36,50% (VI)
Geral/Específico	Geral	Geral	Específico	Geral	Específico	Geral
Instrumento	Prontuário	Prontuário	Prontuário	Prontuário	Prontuário	Prontuário
Localidade	São Paulo	Campinas – São Paulo	São Paulo	Vitória da Conquista - Bahia	Curitiba - Paraná	Sete hospitais de ensino (centro oeste, nordeste e sudeste do Brasil)

Continua.

Continua.

Autor	Okuno et al (2013)	Cedraz e Junior (2014)	Reinert et al (2015)	Antunes et al (2015)	Furini (2015)
Ano de publicação	2013	2014	2015	2015	2015
Tipo de estudo	Transversal e descritivo	Quantitativo, descritivo e transversal	Transversal	Transversal	Retrospectivo
Tempo de estudo	5 meses	4 meses	3 semanas	4 meses	12 meses
Amostra (n° pacientes)	200	Não informado	56 pacientes	Não informado	40 pacientes
Amostra (n° prescrições)	Não informado	28	Não informado	101	Não informado
Faixa etária dos pacientes	Maior de 18 anos	Não informado (Média de idade: 48,54)	27 a 78 anos	> 60 anos	Não informado
Fonte utilizada	Sítio <i>Drugs.com</i>	<i>Micromedex</i> [*]	<i>UpToDate</i> [*] e <i>Medscape</i> [*]	Sítio <i>Drugs.com</i>	Sítio <i>Drugs.com</i> , <i>Micromedex</i> [*] e <i>Medscape</i> [*]
Prevalência de IMP	79,50% das prescrições.	92,86% das prescrições.	19,50% dos pacientes.	Informado separadamente, conforme gravidade.	Não informado.
IMP mais frequente	Metoclopramida + Tramadol(30,40%)	Fentanil + Midazolam (11,11%); Dipirona + Enoxaparina(11,11%)	Antidepressivos e antineoplásicos	Enalapril + Espirinolactona (6,4%)	Ritonavir + Tenofovir
Leve	12,00%	5,05%	Não informado	7,00	Não informado
IMP % Moderada	67%	58,59%	Não informado	26,80%	Não informado
Grave	21,00%	31,31%	8,9%	7%	8%
Geral/Específico	Geral	Geral	Geral	Específico	Específico
Instrumento	Prontuário	Prontuário	Prontuário e entrevista direta com o paciente	Prontuário	Prontuário e entrevista direta
Localidade	São Paulo	Feira de Santana - Bahia	Porto Alegre - Rio Grande do Sul	São Paulo - São Paulo	São José do Rio Preto - São Paulo

Continua

Autor	Oliveira Et al (2015)	Alvim et al (2015)	Guidoni et al (2016)	Moreira et al (2017)	Ferracini et al (2017)
Tipo de estudo	Descritivo e Retrospectivo	Transversal	Transversal	Retrospectivo	Transversal
Tempo de estudo	12 meses	3 meses	72 meses	12 meses	11 meses
Amostra (n° pacientes)	Não informado	82 pacientes	3048 pacientes	485 pacientes	58 pacientes
Amostra (n°prescrições)	725	656	42120	319	305
Faixa etária	Não informado	18 a 89 anos	Não informado	Não informado	19 a 46 anos
Fonte utilizada	Sítio <i>Drugs.com</i> e <i>Micromedex</i> *	<i>Micromedex</i> *	<i>Lexi-Interact</i> *	<i>Micromedex</i> *	<i>Micromedex</i> *
Prevalência de IMP	21% segundo <i>Micromedex</i> ; 36% conforme <i>Drugs.com</i>	98 IM em 46% dos pacientes avaliados.	48,70% das prescrições com IM.	Não informado.	91% das prescrições.
IMP mais frequente	Haloperidol + Prometazina (17,70%)	Fluconazol + Omeprazol	Varfarina + Enoxaparina	Midazolam + Fentanil	Dipirona + enoxaparina sódica
Leve	Não informado	2%	Não informado	Não informado	71,60%
IMP % Moderada	1%	16%	Não informado	Não informado	22,20%
Grave	20%	50%	Não informado	Não informado	4,90%
Geral / Específico	Específico	Específico	Específico	Específico	Específico
Instrumento	Prontuário	Prescrições	Prescrições	Prescrições	Prescrições
Localidade	Uberlândia - Minas Gerais	Juiz de Fora - Minas Gerais	Ribeirão Preto - São Paulo	Rio de Janeiro - Rio de Janeiro	Campinas - São Paulo

- (I) BZD (benzodiazepínicos)
 (II) ISRS (inibidor seletivo da recaptção da serotonina)
 (III) AINES (anti-inflamatórios não esteroidais)
 (IV) HBPM (heparina de baixo peso molecular)
 (V) IMP (interação medicamentosa potencial) de 63 pacientes detectados como IMP
 (VI) Dados referentes às 24 horas após internação
 (VII) Dado dependente da quantidade de medicamentos utilizados pelo paciente

Analisando os resultados dessa revisão integrativa, e considerando que não houve restrição do período da busca nas bases dados, observou-se que os artigos recuperados estão entre o período de 2003 e 2017, **com**

predomínio daqueles publicados de 2010 para cá, ou seja, são trabalhos relativamente recentes. Isso denota um aspecto positivo, que aponta para um maior interesse em se estudar as prescrições em hospitais e mensurar sua qualidade no que diz respeito a interações medicamentosas. Estas iniciativas podem ser úteis para detectar problemas relacionados à farmacoterapia recorrentes e direcionar estratégias para melhorar o padrão de prescrição e, conseqüentemente a saúde do paciente.

Em 2007, Carvalho *et al* publicaram uma revisão bibliográfica analisando e identificando estudos de utilização de medicamentos em hospitais brasileiros, no qual observou que a quantidade de estudos voltados para a utilização de medicamentos em hospitais cresceu gradativamente desde os anos 1980³⁴. Esta mesma tendência de aumento foi observada na presente pesquisa.

Com relação ao desenho dos estudos dos artigos descritos na Tabela 1, pode-se observar que os estudos são categorizados pelos autores mais comumente como retrospectivos (coortes) ou transversais. Embora formas convenientes e de baixo custo adotadas em estudos de análise de prescrições, uma vez exigem somente de profissionais treinados e acesso ao prontuário do paciente (ou qualquer outro documento que contenha os medicamentos utilizados), apresentam importantes limitações. A principal delas é com relação à possibilidade de não fidedignidade das informações coletadas ou mesmo perda de dados³⁵. De qualquer forma, têm utilidade para se obter um retrato do uso de medicamentos de um serviço de saúde. Além disso, este fato faz com que as interações identificadas sejam sempre descritas como potenciais, pois mesmo que ocorreram não se há dados registrados sobre isso.

Um dos aspectos mais relevantes dentro de uma pesquisa é delimitar o tempo de observação. Nesta revisão, observou-se o trabalho de Furini *et al* (2009)¹⁶, que coletou dados durante 32 dias, e o trabalho de Miyasaka e Atallah (2003)¹², cuja coleta ocorreu durante 4 anos e 1 mês, mostrando uma variação grande no aspecto temporal. O que se pode discutir em relação ao fator tempo em estudos de prescrição é que os muito curtos podem ser de baixa precisão e os muitos longos podem gerar resultados repetitivos³⁶. Contudo, a análise dos estudos incluídos nesta revisão não nos permite presumir um tempo adequado para avaliação das IMP. Vários fatores podem interferir na precisão dos resultados de um estudo de utilização de medicamentos e a amostra é um dos mais importantes. O cálculo da amostra, por sua vez, depende da pergunta de pesquisa, do tipo de estudo e também da população a ser investigada, neste caso muitas vezes traduzido como número de leitos do hospital em que o estudo está sendo conduzido além da frequência do evento que se deseja mensurar³⁵, possuindo ainda uma relação com o erro que será tolerado. Portanto, em estudos de prescrição é aconselhável, minimamente, o cálculo amostral e, neste caso, o tempo de pesquisa será derivado desta amostra.

Com relação à faixa etária dos pacientes, esta revisão não se propôs a estratificar esse aspecto, contudo, sete dos 23 estudos incluídos não informou a idade dos pacientes^{12,15,25,28,29,31,32}, um afirmou que incluiu todas as idades²⁰ e dois envolveram exclusivamente prescrições de pacientes pediátricos^{14,16}.

Analisando a Tabela 1, percebe-se que o tamanho amostral de cada trabalho variou bastante, no qual não há um padrão de tempo de estudo em relação à quantidade de pacientes estudados, ou seja, quanto maior o tempo de observação maior o número de prescrições incluídas.

Observou-se que, de forma geral, o Micromedex[®] foi a fonte de consulta mais utilizada, devido ao baixo custo atual devido a disponibilidade propiciada, por ser acessível a muitos pesquisadores, confiável e contém muitas informações. Esta base de dados está disponível no Portal da Capes, acessível às universidades brasileiras³⁷, e no Portal Saúde Baseada em Evidências, disponível para todos os profissionais da saúde inscritos em seus respectivos conselhos profissionais³⁸. Cabe destacar que esta disponibilidade tem propiciado maior acesso a base nos últimos anos.

No entanto, no estudo realizado por Mountford *et al* (2010)³⁹, mostrou a utilização de outras plataformas de pesquisas, como o Lexi-comp On line[®] e o Clinical Pharmacology[®] que possuem qualidade e desempenho superior ao Micromedex. Isso pôde ser verificado em outro trabalho, desenvolvido no Brasil, no qual os autores encontraram discrepâncias entre quatro fontes de informação que descrevem interações

medicamentosas, incluindo o Micromedex[®]⁴⁰.

Considerando, portanto, a potencial heterogeneidade entre as fontes usadas nos estudos descritos nessa revisão, não é possível fazer uma análise comparativa plena entre os mesmos. Ademais, em que pese o método usado em cada análise das interações medicamentosas potenciais, o recomendável é que se utilizem, pelo menos, duas fontes de informação quando se deseja fazer esse tipo de estudo.

Como fonte de coleta de dados, o prontuário do paciente foi a base da pesquisa de todos os trabalhos. A utilização de prontuário médico é muito conveniente, pois geralmente é de fácil acesso, contém informações relevantes como a evolução do paciente e é possível relacionar o uso de medicamentos bem como os eventos adversos relacionados aos medicamentos e outros cuidados em saúde. É uma ferramenta muito utilizada em estudos retrospectivos; porém quando mal preenchida ou com informações omitidas acaba enfraquecendo o estudo, ainda mais quando esses são retrospectivos, como abordado anteriormente. A entrevista com o paciente é essencial, uma vez que aumenta a veracidade das informações que constam no prontuário e proporciona informações mais fidedignas.

Fazendo um panorama geral dessa revisão, é possível observar que a maioria dos artigos selecionados se concentram na região Sudeste do país, porém há estudos realizados em todas as regiões do país, mantendo uma tendência já observada por Magarinos-Torres *et al.* (2007)⁴¹.

Quanto à caracterização de interações medicamentosas nos estudos que avaliaram intensidade de IMP, pode-se observar que as IMP de classificação moderada/grave geralmente são as mais frequentes. A interação entre midazolam e fentanila se repetiu em quatro estudos, a entre captopril e espironolactona foi citada em dois estudos e metoclopramida e tramadol também em dois artigos, todas consideradas graves ou moderada, de acordo com o Micromedex[®] (2018)³⁷.

Considerando a gravidade dessas interações e sua alta prevalência em prescrições avaliadas em diferentes estudos, pode-se propor um trabalho de acompanhamento farmacoterapêutico voltado especificamente a monitorar os eventos adversos em pacientes que utilizam esses medicamentos. Segundo Zheng *et al.* (2018), a prevalência de IMP não prediz a ocorrência de interações medicamentosas que provocarão danos ao paciente. Os autores concluíram isso após uma revisão sistemática, com meta-análise, que encontrou que 33% dos pacientes internados e 67% daqueles internados em terapia intensiva experimentam uma interação medicamentosa potencial⁴².

Não obstante sua relevância, este trabalho tem como limitação principal não ser uma revisão sistemática, que resultaria em melhor nível de evidência⁴³. A abrangência da pesquisa também foi comprometida por envolver somente hospitais brasileiros e por excluir aqueles artigos que não eram disponibilizados na íntegra. Além disso, o fato de ter sido destacada apenas as IMP mais frequente citada em cada estudo pode comprometer o cenário das possíveis interações em pacientes internados em hospitais no Brasil. Além disso, ao não se incluir a literatura cinzenta também se restringe o alcance desta pesquisa.

De todo modo, serve como um retrato do panorama da forma como se está investigando as IMP no Brasil. A se considerar o mais recente Desafio Global de Segurança do Paciente, da Organização Mundial da Saúde⁴⁴, que objetiva reduzir os danos causados por erros de medicação, o conhecimento do perfil das IMP pode ser norteador de estratégias para o desenvolvimento de ações para promoção do uso seguro e racional dos medicamentos.

Considerações finais

Nessa revisão integrativa foi possível observar o perfil dos estudos de prescrição que avaliam interação medicamentosa, nos hospitais brasileiros, adotam a pesquisa em prontuários sem contato com o paciente ou acompanhamento dos mesmos. Além disso, usam em especial bases de dados na internet como o Micromedex[®]. Além disso, investigam um número reduzidos de pacientes/prescrições o que geralmente há relação com o período de observação. Neste sentido, os desenhos de estudo mais utilizados o retrospectivo (coorte) e o transversal; sendo realizados

predominantemente em hospitais de média/alta complexidade.

Quanto ao perfil das IMP, observou-se que as mesmas não foram classificadas em todos os estudos, mas naqueles que as foram a gravidade mais frequente foi a moderada, sendo uma das mais frequentes aquela que envolve o midazolam e fentanila.

Futuros estudos são necessários, contudo, devem buscar os desfechos das IMP sobre o paciente, envolvendo aqueles clínicos, humanísticos e econômicos. Além disso, a prescrição segura deve ser estratégia de todos os envolvidos no cuidado dos pacientes, de forma que o desenvolvimento de estratégias para prevenir deve ser uma prioridade nos hospitais.

Fontes de financiamento

este trabalho foi resultante do Edital ProIC/DPP/UnB – PIBIC (CNPq) 2014/2015 Programa de Iniciação Científica da Universidade de Brasília ProIC/DPP/UnB), em que a então aluna Adriana Tiemi Yamagata era bolsista.

Colaboradores

ATY e RMPCBJ realizaram a revisão da literatura, sistematização das informações e redação do manuscrito. DG e MMMAM colaboram com a discussão dos resultados e realizaram a revisão crítica do manuscrito. EVS foi responsável pela concepção do projeto, orientação em sua execução, revisão e redação final do manuscrito.

Agradecimentos

À Universidade de Brasília, por meio do seu programa de iniciação científica; a equipe do grupo de pesquisa Acesso a Medicamentos e Uso Responsável – AMUR e à Pamela Alejandra Saavredra e Hellen Karoline Maniero pelas imprescindíveis colaborações.

Conflito de interesses: os autores não têm nenhum conflito de interesse com qualquer empresa ou entidade relacionado ao tema da revisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trato DS. *Drug interactions facts*. St Louis: Facts and Comparisons: 2005.
2. Secoli SR, Figueiras A, Lebrão ML *et al*. Risk of potential drug-drug interactions among Brazilian elderly: a population-based, cross-sectional study. *Drugs Aging*, 2007, 27(9):759-70.
3. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, *et al*. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006,16(6):641-51.
4. Ferreira-Sobrinho F. Avaliação de interações medicamentosas em prescrições de pacientes hospitalizados. *Rev Racine*, 2006,16(94):67-70
5. Rocha PCF, Mota PS e Oliveira CIFB. Prevalência de potenciais interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva de Manaus- AM. *Rev. Bras. Farm*, 2014, 95 (3): 909 – 923.
6. Melo ABR, Silva LD. Segurança na terapia medicamentosa: uma revisão bibliográfica. *Escola Anna Nery*, 2008,12:166-72.
7. Goldberg RM, Mabee J, Chan L *et al*. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*, 1996,14(5):447-50.
8. Hammes JA, Pfuertzenreiter F, Silveira F *et al*. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2008, 20(4):354-9.
9. Meneses, A, Monteiro, H.S. Prevalência de interações medicamentosas “droga-droga” potenciais em duas UTIs (pública X privada) de Fortaleza, Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva* 2000;12(1):4-7.
10. Gimeses AHS, Baroni MMF, Nascimento PJ *et al*. Interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva adulto de um hospital público estadual. *Revista SBRAFH*, 2014, 5(4): 19-24.
11. Castro CGSO (coord). *Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas* [online]. Rio de Janeiro, Editora FIOCRUZ, 2000: 92.
12. Miyasaka LS, Atallah AN. Risk of drug interaction: combination of antidepressants and other drugs. *Rev. Saúde Pública* [online], 2003, 37(2): 212-215.
13. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O *et al*. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 56: 286–290.
14. Cruciol-Sousa JM, Thomson, J.C. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics* [online], 2006, 61(6): 515-520.
15. Silva-Junior ED, Sette IMF, Belém LF *et al*. Interação medicamentosa entre anti-inflamatórios não-esteróides e anti-hipertensivos em pacientes hipertensos internados em um hospital público: uma abordagem em farmacovigilância. *Rev. Baiana Saúde Pública*, 2008, 32(1): 18-28.
16. Furini AAC, Gomes AM, Silva CO *et al*. Estudo de indicadores de prescrição, interações medicamentosas e classificação de risco ao feto em prescrições de gestantes da cidade de Mirassol – São Paulo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*, 2009, 30(2):211-216.
17. Lima REF, Cassiani SHB. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [online], 2009, 17(2): 222-27.
18. Melo, D.O. Avaliação de interações medicamentosas potenciais para pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da USP visando à elaboração de instrumento para identificação de eventos adversos a medicamentos evitáveis. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
19. Silva NMO, Carvalho RP, Bernardes ACA *et al*. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*, 2010, 31(2):171-76.
20. Gustaldi RBF, Secoli SR. Interações medicamentosas de antimicrobianos utilizados em transplante de células-tronco hematopoéticas. *Rev Latino-Am Enferm*, 2011, 19 (4): 1-8.
21. Moura CS, Tavares LS, Acurcio FA. Interação medicamentosa associada à reinternação hospitalar: estudo retrospectivo em um hospital geral. *Rev Saúde Pública* [online], 2012, 46 (6): 1082-89.
22. Schmitt JV, Bombonato G, Fabri AB. General aspects of drug interactions with systemic antifungals in a retrospective study sample. *An Bras Dermatol*, 2013, 88(3):476-9.
23. Carvalho REFL, Reis AMM, Faria LMP *et al*. Prevalência de interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva no Brasil. *Acta Paul Enferm* [online], 2013, 26 (2): 150-57.

24. Okuno MFP, Cintra RS, Vancini-Campanharo CR *et al.* Interação medicamentosa no serviço de emergência. *Einstein (São Paulo)* [online], 2013, 11(4): 462-66.
25. Cedraz KN, Junior MCS. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2014, 12(2): 1-7.
26. Reinert CA, Ribas MR, Zimmermann PR. Drug interactions between antineoplastic and antidepressant agents: analysis of patients seen at an oncology clinic at a general hospital. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy.* 2015,37(2):87-93.
27. Antunes JFS, Okuno MFP, Lopes MCBT *et al.* Interação medicamentosa em idosos internados no serviço de emergência de um hospital universitário. *Rev Min Enferm,* 2015, 19(4):907-18
28. Furini AAC, Lima TAM, Rodrigues JF *et al.* Análise de interações medicamentosas e alimentares em pacientes com AIDS em uso da TARV associada à terapia de resgate. *Rev Ciênc Farm Básica Apl,* 2015, 36(3):427-434.
29. Oliveira LP, Zago KSdA, Aguiar SB. Potenciais interações medicamentosas em um serviço de urgência psiquiátrica de um hospital geral: análise das primeiras vinte e quatro horas. *Rev eletrônica saúde mental alcool drog,* 2015, 11(4):190-8.
30. Alvim MM, Silva LA, Leite ICG, Silvério MS. Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 2015,27(4):353-9.
31. Guidoni CM, Camargo HP, Obreli-Neto PR *et al.* Study of warfarin utilization in hospitalized patients: analysis of possible drug interactions. *Int J Clin Pharm.* 2016,38(5):1048-51.
32. Moreira MB, Mesquita MGdR, Stipp MAC, Paes GO. Potential intravenous drug interactions in intensive care. *Rev Esc Enferm USP.* 2017,51: 1-8.
33. Ferracini AC, Rodrigues AT, Visacri MB *et al.* Potential Drug Interactions and Drug Risk during Pregnancy and Breastfeeding: An Observational Study in a Women's Health Intensive Care Unit. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017,39(6):258-64.
34. Carvalho JM, Magarinos-Torres R, Osório-de-Castro CGS. Estudos de utilização de medicamentos em hospitais brasileiros: uma revisão bibliográfica. *Rev Bras Farm,* 2007, 88(2): 77-82.
35. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilância. In: Laporte JR, Tognoni G (org.). *Principios de epidemiologia del medicamento.* 2. Ed. Ediciones Científicas y Técnicas: Barcelona, 1993: 259p
36. Luiz, R.R. Magnanini, M.M.F. A lógica da determinação do tamanho da amostra em investigações epidemiológicas. *Cad. Saúde Coletiva,* 2000, 8 (2): 9-28, 2000.
37. Portal de Periódicos Capes. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Sitio da Internet. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br/>. Acessado em: 20 jan 2018.
38. Portal Saúde Baseada em Evidências. Ministério da Saúde. Organização Panamericana da Saúde. Sitio da Internet. Disponível em: <http://psbe.ufrn.br/>. Acessado em 20 jan 2018.
39. Mountford CM, Lee T, Lemos J *et al.* Quality and Usability of Common Drug Information Databases. *CJHP,* 2010, 63 (2): 130-7.
40. Martins MAP, Ribeiro, DD, Nobre VA, Pereira FR, Ribeiro ALP. Agreement among four drug information sources for the occurrence of warfarin drug interactions in Brazilian heart disease patients with a high prevalence of *Trypanosoma cruzi* infection. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013, 69:919-28.
41. Magarinos-Torres R, Osório-de-Castro CGS, Pepe VLE. Pharmaceutical services for inpatients provided by hospital pharmacies in Brazil: a review of the literature. *Cien Saude Colet.* 2007;12(4):973-84.
42. Zheng *et al.* Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(1):15–27.
43. Pereira MG, Galvão TF, Silva MT. *Saúde Baseada em Evidências.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 2016.
44. World Health Organization. *Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety.* Geneva: World Health Organization, 2017.