

Artigo Original

Open Access

Potenciais interações medicamentosas em prescrição de pacientes internados com doenças respiratórias em hospital universitário durante inverno amazônico

Robert Candido PICANÇO¹ , Vitor Souza LIMA¹ , Cintia Pessoa SANTOS² , Weilla Cordeiro SILVA² , Bruno Quadro GOMES² , Ademair Soares MELO³ , Alan Barroso GRISÓLIA³ 

¹Universidade Federal do Pará, Pará; ²Hospital Universitário João de Barros Barreto, Pará;

³Hospital Universitário João de Barros Barreto, Pará, Unidade de Farmácia Clínica

Autor correspondente: Grisólia AB, alangrisolia@gmail.com

Submetido em: 31-03-2023 Reapresentado em: 21-05-2023 Aceito em: 28-05-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Identificar e descrever a prevalência potenciais interações medicamentosas (PIM) em pacientes internados com doenças respiratórias durante período de inverno amazônico, buscando também classificar PIM em função do risco e o manejo clínico. **Métodos:** Um estudo descritivo, tipo transversal, retrospectivo, com abordagem quantitativa de pacientes internado no hospital universitário durante inverno amazônico. Foram selecionados 40 pacientes e analisadas 120 prescrições, coletando dados como identificação do paciente, hipótese diagnóstico, medicamentos utilizados. A investigação de potenciais interações ocorreu no período de 24 horas, 7 dias e 14 dias. A identificação e as classificações quanto aos riscos das PIM foram realizadas pela plataforma de apoio LexicomP[®] via aplicativo UpToDate[®]. Foi feita estatística descritiva dos dados, os quais foram compilados em planilha do Microsoft Excel[®]. **Resultados:** Dos 40 pacientes, 55% eram homens, a média de idade foi de 46 ± 22 anos, o tempo médio de internação foi de 41 ± 30 dias, a maioria dos pacientes apresentaram Tuberculose Pulmonar, Pneumonias não especificadas e Derrame Pleural. Nessa população, análise da classificação de risco das PIMs, mostrou um total de 989 interações medicamentosas, com aproximadamente 8 PIM/prescrição. Um predomínio de PIM com risco baixo (classe C e B). Entre os medicamentos envolvidos o omeprazol x dipirona, dipirona x captopril, sendo essas de risco B e C, respectivamente. Apesar da maioria das PIM serem baixo risco, também ocorreram interações de risco elevado risco, não recomendadas (Classe X), totalizando 51 interações, sendo a mais prevalente e omeprazol e rifampicina, a qual pode induzir desconfortos gastrointestinais, e seu manejo consiste na substituição do omeprazol pelo pantoprazol. Além desse, segunda interação de risco X com maior ocorrência foi escopolamina mais brometo de Ipratrópio, a qual poderia induzir efeitos anticolinérgicos nos pacientes. E também foi detectado a PIM entre Prometazina x Bromoprida com risco de síndrome neuroléptica maligna ou reações extrapiramidais, esses devem ser manejados de maneira individualizada. **Conclusão:** Identificou-se uma elevada ocorrência de PIM nas prescrições de pacientes com doenças respiratórias durante o período putativo inverno amazônico. Apesar de na sua maioria ser de baixo risco, as PIM classificadas como X se mostraram presentes e consequentemente demandando manejo clínico. Por outro lado, para avaliar suas repercussões clínicas, mais estudos metodologicamente diferentes são necessários. Ainda assim, o conhecimento das PIM podem ajudar a estabelecer estratégias terapêuticas adequadas nessa população.

Palavras-Chave: doenças respiratórias; potenciais interações medicamentosas; Farmacologia clínica; rifampicina, inverno amazônico.

Potential drug-drug interactions in prescriptions of hospitalized patients with respiratory diseases in a university hospital during the amazonian winter

Abstract

Objective: To identify and demonstrate the prevalence Potential drug-drug interactions (DDI) in hospitalized patients with respiratory diseases during the Amazonian winter, also seeking to classify DDI according to risk and clinical management. **Methods:** A descriptive, cross-sectional, retrospective study with a quantitative approach of patients admitted to the university hospital in Amazonian winter. 40 patients were selected and 120 prescriptions were answered, collecting data such as patient identification, diagnostic hypothesis, and medications used. The investigation of DDI occurred in the period of 24 hours, 7 and 14 days. The identification and classification of DDI risks are carried out by the LexicomP[®] support platform via the UpToDate[®] software. Descriptive statistics were performed on the data, which were compiled in a Microsoft Excel[®] spreadsheet. **Results:** 55% of patients were men, the mean age was 46 ± 22 years old, the mean length of stay was 41 ± 30 days, most patients had Pulmonary Tuberculosis, Unspecified Pneumonia and Pleural Effusion. In this population, the analysis of the risk classification DDI showed a total of 989, with approximately 8 DDI/prescription. A DDI prevalence of low risk (classes C and B). Among the



drugs involved, omeprazole x dipyrrone, dipyrrone x captopril, these being risk B and C, respectively. Despite the majority of DDI being low risk, there were also high risk ones, not recommended (Class X), totaling 51 DDI, the most prevalent was omeprazole and rifampicin, which can induce gastrointestinal discomfort, and its management consists of replacing omeprazole for pantoprazole. In addition, the second most frequent X-risk interaction was scopolamine plus ipratropium bromide, which could induce anticholinergic effects in patients. And a DDI was also detected between Promethazine x Bromopride with a risk of neuroleptic malignant syndrome or extrapyramidal reactions, these should be managed individually. **Conclusion:** A high occurrence of DDI was identified in the prescriptions of patients with respiratory diseases during the putative Amazonian winter period. Despite being mostly low risk, DDI classified as X were present and consequently demanding clinical management. On the other hand, for evaluate its clinical repercussions, more methodologically different studies are needed. Still, knowledge of DDI can help establish appropriate therapeutic strategies in this population.

Key words: respiratory diseases; Potential drug-drug interactions; Clinical pharmacology; rifampicin, Amazonian winter.

Introdução

As doenças respiratórias são as doenças ou infecções que ocorrem no trato respiratório, tanto superior como inferior, nas quais há a obstrução da passagem do ar, tanto a nível nasal quanto a nível bronquiolar e pulmonar¹. Podem variar de infecções de caráter agudo, como pneumonias e resfriados comuns, a infecções mais graves, como a tuberculose². Sendo que o padrão epidemiológico dessas doenças nas populações pode mudar dependendo da região e sazonalidades³, o que mostra importância de estudos que busquem avaliar as características regionais, os riscos e manejo farmacológico dessas doenças.

Essas são responsáveis por grande parcela de adoecimento e morte em adultos e crianças e caracterizam sobrecarga dos serviços de assistência à saúde⁴. As infecções respiratórias são responsáveis por mais de quatro milhões de mortes anualmente e são a principal causa de morte nos países em desenvolvimento⁵. No Brasil, a mortalidade por doenças do aparelho respiratório vem aumentando no decorrer dos anos em todas as regiões do Brasil – Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste⁶. Nesse contexto, pode-se destacar a região norte, Amazônia, a qual mais carece de estudos nessa área que mostrem também os riscos associados a essas doenças, como as potenciais interações farmacológicas em pacientes hospitalizados, especialmente no chamado inverno amazônico (de janeiro a agosto), onde sazonalmente aumenta incidência de doenças respiratórias e hospitalizações⁷.

E de fato alguns estudos têm mostrado que as doenças respiratórias representam grandes desafios para os serviços de saúde, dessa forma se tornam o segundo principal motivo de internações hospitalares no Brasil, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares, tendo um total de 5.926.023 hospitalizações entre os anos de 2015 e 2019⁸⁻⁹. Diante disso, com números altos de internações e estado de saúde fragilizado, nessas condições é comum o uso da polifarmácia, que é um fator associada ao risco de potenciais interações medicamentosas (PIM) nessas prescrições. Sabe-se as PIM são bem estudadas e associadas em casos de polifarmácia¹⁰. Porém, o tema é pouco explorado e conhecido em populações da região amazônica, uma região endêmica para tuberculose, e que pouco se sabe sobre a prevalência ou tipo de PIM.

As PIM, por sua vez, são definidas como o evento clínico cujos efeitos de um fármaco são alterados em função de outro. Algumas interações medicamentosas apresentam potencial para causar danos e são responsáveis pela deterioração clínica do paciente, aumento no tempo de internação, enquanto outras são leves e não exigem medidas especiais. Estima-se que 35 a 60% dos

pacientes hospitalizados estão expostos a potenciais interações medicamentosas, dessas, 5 a 10% evoluem para uma reação adversa grave, ou seja, reação nociva e desagradável, resultante de intervenção relacionada ao uso de um medicamento¹¹. Entre os pacientes com doenças respiratórias já é conhecido e explorado o tema, porém poucos estudos descrevem as PIM, entre pacientes hospitalizados na região amazônica, a qual apresenta singularidades climáticas, epidemiológicas e culturais. De fato, o inverno amazônico (período com aumento dos índices pluviométricos) eleva incidência e internações por doenças respiratórias na região¹², mostrando a importância de que mais estudos sobre as características epidemiológicas e farmacológicas nesse período sejam realizados, buscando conhecer e caracterizar esses aspectos na região.

Assim, esse trabalho tem o objetivo de identificar, descrever e classificar as potenciais interações medicamentosas em pacientes hospitalizados com doenças respiratórias durante período o inverno amazônico, em hospital universitário localizado na região, a fim de tomar maior conhecimento sobre o assunto e contribuir para a prevenção e a promoção da saúde dos pacientes, já que é primeiro que busca identificar PIM nessa população durante esse período.

Métodos

Este estudo foi previamente submetido à plataforma Brasil, para análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), e mediante utilização de Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD) foi aprovado pelo número 4.951.726. Todas as etapas do projeto seguiram os critérios e exigências da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Desenho do estudo e local da pesquisa

O estudo se caracteriza como descritivo, do tipo transversal, retrospectivo, com abordagem quantitativa realizado com pacientes internados no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), uma instituição de assistência, ensino e pesquisa ligada à Universidade Federal do Pará (UFPA), que se apresenta como referência em doenças respiratórias na região. Os dados foram obtidos através da análise das prescrições farmacológicas e prontuários eletrônicos no período de janeiro a agosto de 2021.

Nesse período, levantamento mostrou um total de 48 pacientes hospitalizados, sendo um total de 40 pacientes atendiam aos critérios de inclusão do estudo, nesses foram avaliados todos os medicamentos prescritos.



Participantes e Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, de todas as idades, vale ressaltar que a idade não é um fator predominante para ocorrência de PIM, estando esse mais associado ao uso da polifarmácia; além disso, o hospital possui uma unidade de pediatria onde ficam hospitalizados as crianças menores de 14 anos. Assim, entre esses pacientes, com 02 ou mais medicamentos prescritos, internados na Unidade de Doenças Respiratórias e Pulmonares do Hospital Universitário João Barros Barreto no período de janeiro a agosto de 2021, foram selecionados. Pacientes com tempo de internação menor que 14 dias e que não estiveram internados na Unidade de Doenças Respiratórias e Pulmonares foram excluídos.

Variáveis e coleta de dados

Foi realizada coleta de dados por análise das prescrições encontradas no prontuário eletrônico dos pacientes internados na Unidade de Doenças Respiratórias e Pulmonares. Sendo coletados as variáveis relacionadas à identificação do paciente, diagnóstico e medicamentos prescritos. A coleta de dados foi baseada nas fichas de acompanhamento farmacoterapêutico da Unidade de Farmácia Clínica do HUJBB.

A investigação de potenciais interações medicamentosas ocorreu em três momentos distintos durante a hospitalização: no período 01 foi analisada a primeira prescrição dos pacientes, com 24 horas de internação; no período 02 as prescrições analisadas foram as que marcaram 7 dias de hospitalização; e no período 03 analisou-se as prescrições médicas após 14 dias de internação. Um total de 120 prescrições e um total de 55 medicamentos foram analisados através do banco de dados de prescrição eletrônica do hospital. Esse total corresponde a 3 análises feitas nas prescrições eletrônicas dos 40 pacientes.

Assim, a partir do perfil de medicamentos encontrados nas prescrições, as interações medicamentosas foram identificadas e classificadas na plataforma de apoio LexicomP® que possui conteúdo baseado em evidências, revisado e desenvolvido a partir de fontes geralmente utilizadas na comunidade de saúde. A LexicomP® via UpToDate® classifica as PIM (Potenciais interações medicamentosas) de acordo com o nível de risco: X (associação contraindicada), D (considerar modificação da terapia), C (monitorar terapia) e B (nenhuma ação necessária). E ainda como a gravidade da PIM que pode ser: MAIOR: a interação pode ser risco de vida e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir graves efeitos adversos; MODERADA: a interação pode resultar na exacerbação da condição do doente e / ou requerer uma alteração em terapia; MENOR: a interação teria limitado os efeitos clínicos. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou severidade dos efeitos secundários, mas geralmente não requer uma alteração maior na terapia. Posteriormente, a frequência foi analisada e as interações com relevância clínica foram descritas.

Uma vez classificadas as interações, foi dada ênfase nas cinco interações de maiores prevalências de cada risco. Foi levado em conta que esses cinco potenciais de interações correspondem a aproximadamente 80% das PIM de risco mais elevado, risco X, a qual oferece grave risco aos pacientes.

Controle de viés e tamanho da amostra

Vale ressaltar que o presente estudo teve como objetivo a análise das prescrições, identificar as PIM e classificá-las em acordo

com a plataforma UpToDate®, sem avaliar a repercussão clínica desses junto aos pacientes, pois no período que foi realizado o estudo não havia acompanhamento farmacoterapêutico por um serviço de farmácia clínica, o que mostra uma limitação e consequentemente um possível viés, que seria afirmar ocorrência de eventos associados as PIM. Apesar disso, esse estudo é realizado pela primeira vez em pacientes da região amazônica à identificação de PIM, importante para conhecer e identificar eventuais achados, embasando a equipe multiprofissional. De um universo de 48 pacientes foram incluídos 40 aplicando critérios, no período que compreende o inverno amazônico onde ocorre elevação das doenças respiratórias na região, esse correspondeu de janeiro a agosto de 2021. Esse quantitativo indica erro amostral 5 %, e intervalo de confiança de 95 %, pelo cálculo amostral. Porém, o estudo foi descritivo sem separação de grupos.

Método estatístico

Foi realizada estatística descritiva dos dados, cujo objetivo foi sintetizar e sumarizar os valores, para permitir uma visão global do conjunto de dados dessa população estudada durante o referido período, os quais foram compilados em planilhas do Microsoft Excel®. Os dados referentes às variáveis sociodemográficas, comorbidades, dados farmacoterapêuticos, e as PIM identificadas e classificadas foram representados em tabelas com valores de frequência, proporções e números absolutos, as variáveis idade e tempo de internação foram mostradas em forma de Média e Desvio Padrão.

Resultados

Participantes e características da população de estudo

Primeiramente buscou-se avaliar as informações a respeito das características clínicas e epidemiológicas que foram descritas na Tabela 1. Na descrição observa-se que 22 (55%) eram homens e 18 (45%) mulheres. A média de idade foi de 46 ± 22 anos; coeficiente de variação 47,8%; sendo a menor idade 14 anos e a maior 106 anos. Sendo que entre homens a maioria eram jovens, e entre as mulheres quase 60 % eram idosas. O tempo médio das internações foi de 41 ± 30 dias; coeficiente de variação 73,1%; sendo o tempo mínimo identificado 15 dias e o máximo 136 dias. Ao observar os diagnósticos, é possível ver a que Tuberculose Pulmonar (TB pulmonar) tem a maior prevalência entre os pacientes internados correspondendo a 19% desses diagnósticos, seguida de Pneumonias não especificadas e Derrame Pleural (Tabela 1).

Resultados principais identificação e classificação das potenciais interações medicamentosas

Desse modo, buscou-se identificar as PIM, bem como sua classificação de risco e de nível de gravidade (Tabela 2). Notou-se que entre todas as 989 interações identificadas há um predomínio das PIM com risco C e B. De acordo com o sistema de apoio UpToDate®, para tais classificações de riscos os dados demonstram que os medicamentos envolvidos não interagem de forma clinicamente significativa, exigindo um plano de monitoramento dos riscos e individualização e condutas em acordo com a condição clínica de cada paciente.



Porém, também foram identificadas outras interações com classificação de risco diferente. Após realizar a classificações das PIM foram agrupados os medicamentos envolvidos nas 5 interações mais frequentes dentro de cada classificação de risco (Tabela 3). No geral, foi identificado que a PIM que apareceu com mais frequência foi omeprazol x dipirona, representando 42,2% das interações com risco B, seguido de dipirona x captopril que representa 24,1% das interações com risco C. Vale ressaltar que as PIM com risco B e C têm uma predominância nas interações identificadas e classificadas.

Como é de conhecimento que existem PIM com maior risco, as quais podem necessitar de intervenção, buscou-se, assim, avaliá-las e, dessa forma, foi criada uma lista de distribuição das frequências de interações por medicamentos, a descrição do mecanismo, nível de risco e efeito (Tabela 4). É interessante observar que da maioria das interações de risco X o par de medicamentos que tem mais frequência é omeprazol e rifampicina, o qual ocorreu 18 vezes (35%), seguida pela Escopolamina x Brometo de Ipratrópio (16%) e Prometazina x bromoprida (14%). Logo, identificando-se seus mecanismos farmacológicos e manejo farmacoterapêutico.

Tabela 1. Características Clínicas e Epidemiológicas dos pacientes

Idade	
Anos	40
Média ± Desvio Padrão	46 ± 22
Mínima	14
Máxima	106
Sexo	
Feminino	45%
Masculino	55%
Hospitalização	
Tempo (dias); Média ± Desvio Padrão	41 ± 30
Coefficiente de Variação	73,1%
Tempo Mínimo	15 dias
Tempo Máximo	136 dias
Diagnósticos	
TB Pulmonar	19%
Pneumonias não especificadas	10,6%
Derrame Pleural	10,6%
DPOC	8,5%
Fibrose Pulmonar	8,5%
Bronquiectasia	6%
TB Multirresistente	6%
Neoplasia Pulmonar	6%
TB Pleural	6%
TB Disseminada	2%
Enfisema Pulmonar	2%
Fibrose Cística	2%
Abscesso Pulmonar	2%
Pneumonia Atípica	2%
Traqueobronquite	2%
Comorbidades	
Hipertensão Arterial	40%
Diabetes	20%
Lúpus	10%
Neurológica	10%
Doença Renal	10%
Doença Hormonal	10%

Perfil dos pacientes hospitalizados na unidade de doenças respiratórias. *DPOC=Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Pn=número de pacientes; %=porcentagens; ± DP= desvio padrão; CV=coeficiente de variação; TB= Tuberculose.

Tabela 2. Classificação de Riscos e Gravidade expresso em valor absoluto

Risco	Gravidade	Contagem de Interações
B	MAIOR	1
	MODERADA	17
	MENOR	193
C	MAIOR	36
	MODERADA	583
	MENOR	10
D	MAIOR	48
	MODERADA	50
	MENOR	0
X	MAIOR	21
	MODERADA	29
	MENOR	1
Total Geral		989

Tabela 2: Identificação dos potenciais interações medicamentosas quando seu risco: X associação contraindicada, D considerar modificação da terapia, C monitorar terapia e B nenhuma ação necessária. Gravidade: MAIOR: A interação pode ser risco de vida e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir graves efeitos adversos; MODERADA: A interação pode resultar na exacerbação da condição do doente e / ou requerem uma alteração em terapia; MENOR: A interação teria limitado os efeitos clínicos. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou severidade dos efeitos secundários, mas geralmente não requer uma alteração maior na terapia. Contagem de interações: o valor absoluto que ocorreu cada PIM, de um valor total de 989 potenciais interações medicamentosas.

Tabela 3. Potenciais interações medicamentosas mais frequentes de acordo com o nível de risco

Classificação Risco	Gravidade	n°	%
Risco X (N° 51)			
Omeprazol x Rifampicina	Moderada	18	45%
Escopolamina x Brometo de Ipratrópio	Moderada	8	20%
Prometazina x Bromoprida	Maior	7	17,5%
Linezolida x Dipirona	Maior	4	10%
Dipirona x Cetoprofeno	Maior	3	7,5%
Risco D (N° 98)			
Enoxaparina x Dipirona	Moderada	21	34,5%
Tramadol x Escopolamina	Maior	16	26,2%
Captopril x Losartana	Moderada	13	21,3%
Codeína+Paracetamol x Tramadol	Maior	5	8,2%
Dipirona x Furosemida	Moderada	3	4,9%
Risco C (N° 629)			
Dipirona x Captopril	Moderada	52	24,1%
Tramadol x Dipirona	Moderada	49	22,7%
Tramadol x Bromoprida	Moderada	41	19%
Insulina Regular x Tramadol	Moderada	29	13,3%
Escopolamina x Bromoprida	Moderada	26	12,1%
Risco B (N° 211)			
Omeprazol x Dipirona	Menor	71	42,2%
Insulina Regular x Captopril	Menor	36	22,9%
Tramadol x Captopril	Menor	32	20,3%
Paracetamol x Bromoprida	Maior	11	7,1%
Paracetamol x Tramadol	Menor	7	4,4%

Tabela 3: Foram identificadas as cinco potenciais interações medicamentosas mais prevalentes separadas em grupos de acordo com o risco: X associação contraindicada, D considerar modificação da terapia, C monitorar terapia e B nenhuma ação necessária. Com valores expressos em números absolutos e relativos, dentro de cada grupo.

Tabela 4. Interações de classificação de risco x registrada por medicamentos, nível de risco, frequência, mecanismo de interação e efeito

PIM	N (%) n=51	Mecanismo	Efeito
Omeprazol X Rifampicina	18 (35%)	Indução da enzima CYP2C19 e CYP3A4	Omeprazol pode perder efeito terapêutico. Com aparecimento de distúrbios gastrointestinais.
Escopolamina X Brometo de Ipratrópio	8 (16%)	Ambos são antagonistas muscarínicos	Brometo de Ipratrópio pode potencializar o efeito anticolinérgico da escopolamina.
Prometazina x Bromoprida	7 (14%)	Inibição da atividade dopaminérgica central direta	Bromoprida pode potencializar o efeito tóxico/adverso de prometazina. ↑síndrome neuroléptica maligna ou reações extrapiramidais.
Linezolida x Dipirona	4 (8%)	Mecanismo desconhecido	Dipirona pode potencializar os efeitos adversos/tóxicos dos agentes mielossuppressores. ↑Agranulocitose e pancitopenia.
Dipirona x Cetoprofeno	3 (6%)	Inibição da COX-2	Os agentes anti-inflamatórios não esteróides podem aumentar o efeito adverso/tóxico de outros agentes anti-inflamatórios não esteróides. ↑toxicidade gastrointestinal.

Tabela 4: Identificados as cinco potenciais interações medicamentosas classificadas como X (associação contraindicada), mecanismo farmacológico da interação, seu provável efeito farmacológico.

Discussão

Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes

Do total da amostra analisada, observou-se que houve maior de internação de pacientes do sexo masculino (55%) e grande parte da amostra é composta de não idosos (70%). Por outro lado, entre o gênero feminino havia maior prevalência idosas, aproximadamente 60%. Diferente dos dados obtidos na pesquisa, que observou uma prevalência do sexo feminino no envelhecimento, outras pesquisas concluíram que o mesmo sexo era o prevalente, todavia, apresentava uma maior quantidade de jovens¹³. Sabe-se que a população idosa feminina apresenta maior risco de desenvolver toxicidade ao uso de medicamentos, atribuído a uma diminuição do metabolismo e perda de função renal. Porém, podendo ambos estarem sujeito as PIM¹⁴.

E, de fato, há vários estudos apontando um maior risco de interações medicamentosas relacionadas a idade, achado justificado pela maior quantidade de medicamentos prescritos em pessoas com esse perfil¹⁵⁻¹⁶. Ainda outros resultados mostraram que há uma maior proporção de PIM em pacientes hospitalizados quando comparados aos pacientes ambulatoriais, também justificado pela maior quantidade de medicamentos prescritos. Isso aponta para maior risco de ocorrência desses durante o inverno amazônico, pois nesse período ocorre um aumento das internações¹². Entretanto, mais estudos devem ser realizados para provarem essa hipótese.

Diante desse cenário de hospitalização, ganham relevâncias os diagnósticos, os quais são em grande parte os responsáveis pela manutenção da internação dos pacientes, e de acordo com os resultados deste estudo foi possível observar que a tuberculose pulmonar (19%), pneumonias não especificadas (10,6%) e derrame pleural (10,6%) como os mais prevalentes dentre todos os diagnósticos levantados no estudo. Nesse contexto, é interessante ressaltar que a tuberculose é apontada como um grande problema de saúde pública e que continua sendo uma das doenças mais transmissíveis do mundo¹⁷; no Brasil, e na região amazônica destaca-se¹⁸. O país está entre os 22 países onde a carga de tuberculose é alta¹⁷⁻¹⁹. Esse perfil epidemiológico pode influenciar diretamente na quantidade e tipo de PIM, uma vez que o diagnóstico vai governar o tipo de tratamento farmacológico estabelecido ao paciente. Vale ressaltar a importância de monitoramento, pois no tratamento farmacológico da TB pulmonar há presença de medicamentos que atuam como fortes indutores enzimáticos²⁰.

PIM de maior relevância

Não é possível prever com clareza quem irá ou não ocorrer uma interação medicamentosa. Porém, pacientes com múltiplas doenças, com disfunção renal e hepática e aqueles que fazem uso de muitos medicamentos estão mais suscetíveis a isso²¹. Na população muitos casos de interações medicamentosas envolvem pessoas que fazem uso de vários medicamentos²². Dentro desse contexto, é interessante frisar que identificar e avaliar PIM colabora e tem impacto direto na saúde do paciente por meio de manejo eficaz e seguro da farmacoterapia, especialmente de regiões que carecem de informações nessa área do conhecimento.

Assim, das 120 prescrições avaliadas neste estudo, observou-se que apenas uma prescrição não apresentou PIM, demonstrando que prevalece uma alta presença de potenciais interações medicamentosas. Dessas 120 prescrições avaliadas tiveram um total de 989 interações medicamentosas, com aproximadamente 8 PIM/prescrição, sendo a mais frequente omeprazol x dipirona, aparecendo 71 vezes. Em relação a essas, não é necessária nenhuma ação além dos cuidados clínicos padrões. Seu mecanismo, provavelmente, deve-se à indução da CYP2C19, enzima responsável pelo metabolismo do omeprazol, sendo a dipirona responsável por essa indução. Vários estudos farmacocinéticos com indutores fracos de CYP2C19 mostram que há uma redução na biodisponibilidade do omeprazol, apontando a redução com a dipirona em 66%²³. Em contrapartida, estudos mostram que o omeprazol interfere nos processos farmacocinéticos de vários medicamentos²⁴, portanto deve ser sempre avaliado com atenção e buscar real necessidade de seu uso²⁵.

Outra PIM de prevalência identificada por este estudo é dipirona x captopril, aparecendo 52 vezes (24,1%) nas interações de risco C. Nessa interação é recomendado monitorar a terapia, pois a combinação pode resultar em uma diminuição significativa da função renal com a potencialização dos efeitos tóxicos ou adversos da dipirona, além de poder haver uma diminuição do efeito anti-hipertensivo do captopril. O mecanismo dessa interação parece estar relacionado à capacidade do anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) de reduzir a síntese de prostaglandinas renais vasodilatadoras. Isso afetaria o tônus vascular e a homeostase do fluido²⁶. Essa interação se relaciona com perfil de comorbidade na população estudada, pois a hipertensão arterial foi a de maior prevalência, aparecendo em 40% dos pacientes no presente estudo.

Prevalência e manejo de PIM classificadas como risco X

A magnitude dos problemas das interações medicamentosas aumenta significativamente em certas populações fazendo paralelo ao aumento do número de medicamentos usados²¹. Assim, existem condições que colocam os pacientes em alto risco para interações medicamentosas sendo uma delas as doenças respiratórias²⁷.

Nesse sentido, alguns estudos colaboram com os achados da presente pesquisa, onde se identifica a tuberculose pulmonar como prevalente e uma doença de evolução crônica que tem um tratamento de caráter complexo²⁷. Apesar das drogas antituberculose combaterem eficazmente o micro-organismo, elas podem ocasionar efeitos colaterais indesejáveis, seja pelo próprio princípio ativo ou pelos seus metabólitos²⁸. Com isso, havendo uma maior taxa de abandono do tratamento, uma vez que acarretam maior tempo de terapia e maior número de hospitalizações²⁹. Assim, existe a possibilidade de adição de mais medicamentos a terapia dos pacientes. Nessa pesquisa, foi observado que a PIM de risco X mais prevalente é o omeprazol x rifampicina. A rifampicina, que está envolvida nessa interação prevalente, é um dos medicamentos que fazem parte do esquema de tratamento para tuberculose.

Alguns estudos farmacocinéticos mostram que a combinação entre omeprazol e rifampicina precisa ser evitada, pois a rifampicina pode diminuir a concentração plasmática do omeprazol em até 87%, cortando efeito do medicamento³⁰. E de fato, estudos apontam que os efeitos adversos mais prevalentes relacionados às drogas antituberculose são os distúrbios gastrointestinal (40,3%)²⁸. Diante disso, algumas vezes, devido às queixas dos pacientes, são realizadas alterações no esquema terapêutico decorrentes desses efeitos adversos que ocasionam a inclusão de uma ou mais drogas, as quais podem levar a novas PIMs, como a Bromoprida, envolvida na terceira PIM mais vistas nesse estudo³¹. Entretanto, mais estudos são necessários para comprovar essa observação, com outra metodologia que busque avaliação clínica e acompanhamento farmacoterapêutico desses pacientes, que não foi objetivo do presente estudo.

Por outro lado, a literatura descreve como alternativa mais viável nessa PIM (omeprazol x rifampicina) seria a substituição do omeprazol pelo pantoprazol, pois esse último não é metabolizado pela CYP2C19 e CYP3A4³². Apesar de estar disponível no hospital, esse medicamento não foi identificado nas prescrições avaliadas, provavelmente por ser considerado no protocolo do referido hospital um medicamento de alto custo, sendo, portanto, importante se realizar um estudo custo efetividade que embase a substituição, bem como conscientização junto aos profissionais, pois trata-se da interação de Risco X de maior ocorrência nessa população.

A segunda interação de risco X com maior prevalência foi escopolamina mais brometo de Ipratrópio, ambos atuam como antagonistas do receptor muscarínico e podem desencadear sinais e sintomas relacionados ao bloqueio colinérgico³³. Entretanto, o ipratrópio, por ser medicamento inalatório, é considerado uso tópico, apresenta baixo risco de efeitos sistêmicos, mas os pacientes devem ser orientados a fazer higienização da boca pós uso. Há ainda possibilidade de aparecimento de sintomas, como retenção urinária, boca seca, olhos secos, constipação e taquicardia³⁴. Esses pacientes devem ser monitorados constantemente. Essa PIM pode estar relacionada com a ocorrência de DPOC na população estudada, pois foi a quarta maior prevalência entre os pacientes hospitalizados no período e o ipratrópio está entre os fármacos usados em seu tratamento³⁵.

A terceira PIM de risco X de maior prevalência (Prometazina x Bromoprida) pode estar relacionada-se diretamente com distúrbios gastrointestinais, umas das principais reações adversas associadas ao uso de medicamentos antituberculose²⁸, doença que teve o diagnóstico mais prevalente entre os pacientes hospitalizados no presente estudo. Essa PIM deve ser avaliada de forma individualizada, sempre atentando para o risco do desenvolvimento da grave síndrome neuroléptica maligna ou reações extrapiramidais. As outras PIM de risco X foram envolvendo AINEs (dipirona e cetoprofeno) que podem também trazer complicações gástricas e/ou renais, e a linezolida e dipirona com risco de mielossuressão. Esses achados, juntos reforçam importância do monitoramento da farmacoterapia por profissional habilitado.

Esse cenário reforça a necessidade de conhecimento a respeito das interações medicamentosas reais ou potenciais, a fim de que se trabalhe sempre no sentido de prevenir a sua ocorrência ou de minimizar o seu papel como fator desencadeante de eventos adversos evitáveis³⁸. Ficando evidente, assim, a necessidade de avaliação e acompanhamento das prescrições afim de evitar os riscos das interações potenciais, principalmente em interações de risco X que pedem obrigatoriamente orientação e manejo clínico.

Conclusão

Identificou-se uma elevada ocorrência de potenciais interações medicamentosas, aproximadamente 8 PIM/prescrição dos pacientes hospitalizadas com doenças respiratórias no inverno amazônico. Apesar de na sua maioria ser de baixo risco, as PIM classificadas como X se mostraram presentes, pode-se destacar a rifampicina (diminuindo efeito do omeprazol) a mais prevalente, provavelmente por ser a tuberculose a principal doença observada nesses pacientes. E talvez com consequências clínicas gastrointestinais. Entretanto, para avaliar de fato suas repercussões clínicas, mais estudos metodologicamente diferentes, envolvendo acompanhamento clínico e farmacoterapêutico são necessários, visto que não foi objetivo do presente estudo. Por outro lado, o conhecimento gerado pelos achados aqui descritos sobre essas PIM, podem ajudar a estabelecer estratégias terapêuticas adequadas durante o processo de cuidado das populações amazônicas hospitalizadas por doenças respiratórias, principalmente no inverno amazônico.

Fontes de Financiamento

Universidade Federal do Pará

Colaboradores

GBA, MAS, GBQ: Concepção e desenho ou análise e interpretação dos dados. GBA, AWC, SCP, LVS, PRC: Redação do artigo ou revisão crítica relevante ao conteúdo intelectual.

Declaração de Conflitos de Interesse

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo



Referências

1. Organization, WH. Infection prevention and control of epidemic-and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/infection-prevention-and-control-of-epidemic-and-pandemic-prone-acute-respiratory-infections-in-health-care>. Acesso em: 03 de fevereiro de 2022.
2. Strayer, D. Rubin, E. Gorstein, F. *e outro.* Rubin – Patologia: Bases Clinicopatológicas da Medicina, 4ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2006.
3. Tombolato MM, Oliveira JB, Cardoso CAL. Análise epidemiológica de doenças respiratórias entre 2015 a 2020 no território brasileiro. RSDJOURNAL. 2021; 10 (7). DOI: 10.33448/rsd-v10i7.16819
4. UNIEDU, Perfil das Morbidades por Doença Respiratórias em um Município do Oeste de Santa Catarina. Disponível em <http://www.uniedu.sed.sc.gov.br/wp-content/uploads/2016/09/Kelen-diane-Orso.pdf>. Acesso em: 03 de fevereiro de 2022.
5. Society, AT. Doenças respiratórias no mundo Realidades de Hoje – Oportunidades para o Amanhã Fórum das Sociedades Respiratórias Internacionais. Disponível em: <https://www.thoracic.org/about/global-public-health/firs/resources/FIRS-in-Portuguese.pdf>. Acesso em: 03 de fevereiro de 2022
6. SOUZA, IDT. Mortalidade por Doenças respiratórias no Brasil e suas regiões: série histórica 2000 – 2013. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.
7. reitas CRS, Nascimento MMC, Reis RHS. Análise de inter-relação entre sazonalidades climáticas e as doenças respiratórias. RSDJOURNAL. 2022; 11 (13). DOI: 10.33448/rsd-v11i13.35069
8. Internacionales, FSR. El impacto global de la Enfermedad Respiratoria. Disponível em: https://gard-breathefreely.org/wp-content/uploads/2017/11/Firs2017_esp_web.pdf. Acesso em: 05 de fevereiro de 2022.
9. Wang Y, Wang Y, Chen Y, *et al.* Características epidemiológicas e clínicas únicas da nova pneumonia por coronavírus emergente de 2019 (COVID-19) implicam medidas especiais de controle. WILEY. 2020;92(6), 568-576. DOI: 10.1002/jmv.25748.
10. Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar. Plano de contingência em diversos cenários farmacêuticos no âmbito da pandemia por covid-19. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/inicial/wp-content/uploads/2021/12/Plano-de-conting%C3%Aancia-COVID-19-2a.pdf>. Acesso em: 05 de fevereiro de 2022
11. Cavalcante MLS, Alcântara RKL, Oliveira ICL, *et al.* Segurança de medicamentos em idosos institucionalizados: possíveis interações. Esc. Anna Nery. 2020; 24(1). DOI: 10.1590/2177-9465-EAN-2019-0042.
12. Rosa AM, Ignotti E, Botelho C, *et al.* Doenças respiratórias e sazonalidade climática em menores de 15 anos em um município da Amazônia brasileira. J. Pediatra. 2008; 84 (6). DOI: 10.1590/S0021-75572008000700012.
13. Cuentro VS, Modesto T, Andrade MA, *et al.* Prevalência e fatores associados à polifarmácia entre idosos de um hospital público. Revista Contexto & Saúde, 2016; 16(30): 28-35. DOI: 10.21527/2176-7114.2016.30.28-35.
14. Neto PRO, Cumam RKN. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos e sua presença no SUS: avaliação das litas padronizadas. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. 2011; 14(2). DOI: 10.1590/S1809-98232011000200009.
15. Santos JS, Giodani F, Rosa MLG. Interação medicamentosa potenciais em adultos e idosos na atenção primária. Ciência & Saúde Coletiva. 2019;24(11). DOI: 10.1590/1413-812320182411.04692018.
16. Mibielli P, Rozenfeld S, Matos GC, *et al.* Interações medicamentosas potenciais entre idosos em uso dos anti-hipertensivos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde do Brasil. Cad. Saúde Pública. 2014; 30(9). DOI: 10.1590/0102-311X00126213.
17. Cortez AO, Melo AC, Neves LO, *et al.* Tuberculose no Brasil: um país, múltiplas realidades. J. Bras. Pneumol. 2021; 47(02). DOI: 10.36416/1806-3756/e20200119.
18. Ferreira MRL, Andrade RLP, Barros NO, *et al.* Avaliação do programa de controle da tuberculose em um estado da região Amazônica brasileira. O mundo da Saúde. 2022; 46. DOI: 10.15343/0104-7809.202246185203.
19. Cazabon D, Alsdurf H, Satyanarayana S, *et al.* Qualidade dos cuidados de tuberculose em países de alta carga: a necessidade urgente de abordar as lacunas na cascata de cuidados. IJID. 2017; 56. 111-116, DOI: 10.1016/j.ijid.2016.10.016.
20. Biblioteca Virtual em Saúde. Manual de Recomendação para controle da tuberculose no Brasil. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf. Acesso em: 20 de maio de 2023
21. Jacomini LCL, Silva NA. Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossuppressores sintéticos e biológicos. Ver. Bras. Reumatol. 2011; 51(2). 168-174.
22. Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional 2008 – Rename 2006. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf. Acesso em: 03 de fevereiro de 2022.
23. Bachmann F, Duthaler U, Schwabedissen HEM, *et al.* O metimazol é um indutor moderado do citocromo P450 por meio do receptor constitutivo de androstano e um inibidor fraco do CYP1A2. ASCPT, 2020; 109(6). 1505-1516. DOI: 10.1002/cpt.2141.
24. Lima APV, Filho MAN. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. BJSCR. 2014; 5(3). 45-49.
25. Menegassi VS, Czczko LEA, Czczko LSG, *et al.* Prevalência de alterações proliferativas gástricas em pacientes com uso de inibidores de bomba de prótons. ABCD. 2010; 23 (3). 145-149. DOI: 10.1590/S0102-67202010000300003.
26. Marrom CH. Efeito do rofecoxibe na atividade anti-hipertensiva do lisinopril. Ana Farmacêutica. 2000; 34(12). DOI: 10.1345/aph.10160.
27. Brown CH. Overview of drug interaction. US Pharm. 2000; 24(5). 3-30.



28. Vieira DEO, Gomes M. Efeitos adversos no tratamento da tuberculose: experiência em serviço ambulatorial de um hospital-escola na cidade de São Paulo. 2008; 34 (12). 1049-1055. DOI: 10.1590/S1806-37132008001200010.
29. Salles CLG, Conde MB, Hofer C, *et al.* Abandono do tratamento antituberculose em um hospital universitário do Rio de Janeiro, Brasil. *The Union.* 2004; 8 (5). 318-322
30. Jin PG, Bae SH, Su PW, *et al.* Interação medicamentosa de microdose e omeprazol em dose regular com um inibidor e indutor do CYP2C19. 2022; volume: 11. 1043 – 1053.
31. Schaberg T, Rebhan K, Lode H. Fatores de risco para efeitos colaterais de isoniazida, rifampicina e pirazinamida em pacientes internados por tuberculose pulmonar. 1996; 9. 2026 – 2030. DOI: 10.1183/09031936.96.09102026.
32. Secretária de Saúde do Distrito Federal. Pantoprazol. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documentos/37101/531683/Pantoprazol.pdf/f4c09d0c-a5a5-f74c-81af-f30cf254531f?t=1648997545172>. Acesso em: 06 de fevereiro de 2022
33. Rocha KNS, Prates EKL, Rosa GC, *et al.* Evidências sobre o uso de antagonistas muscarínicos em pacientes com DPOC. *BJHR.* 2022; 5 (1). 1292 – 1308. DOI: 10.34119/bjhrv5n1-113
34. Valente RG, Neves DD. Alterações oculares após nebulização com brometo de ipratrópio. *Pulmão RJ.* 2007; 16(2-4). 65-69
35. Hospital Risoleta Tolentino Neves. Manual para melhoria das práticas assistenciais em farmácia hospitalar. Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/site/index/library/id/140>. Acesso em: 15 de maio de 2023
36. Sílvia Helena Figueiredo Vendramini. O tratamento supervisionado no controle da tuberculose em Ribeirão Preto sob a percepção do doente. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2001.
37. Francis JMA, Alvarez GC, Torres HM, *et al.* Estudo comparativo da eficácia e segurança de dexrabeprazol versus esomeprazol no tratamento da doença do refluxo gastroesofágico. *Gac. Med. Mex.* 2023; 158 (6). DOI: 10.24875/gmm.22000190
38. Monteiro C, Marques FB, Ribeiro CF. Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. *RPMGF.* 2007; 23(1). 63-73. DOI: 10.32385/rpmgf.v23i1.10322