



Interações de Medicamentos Agentes Antibacterianos em prescrições de um hospital público de Minas Gerais

Drugs interactions anti-Bacterial agents in prescriptions of a public hospital of Minas Gerais

Recebido em 15/02/2012

Aceito em 09/04/2012

Paula Vieira Coelho^{1*} & Carla Arêdes Brum²

¹Universidade Estadual de Montes Claros, Montes Claros, MG, Brasil

²Centro Universitário do Leste de Minas Gerais, Unileste, MG, Brasil

RESUMO

O objetivo deste estudo é investigar a prevalência de possíveis Interações de Medicamentos envolvendo agentes antibacterianos de reserva terapêutica em um hospital público de Minas Gerais, bem como classificá-las quanto a severidade, documentação e mecanismo, utilizando o sistema Micromedex[®] e estabelecer fatores de risco para a exposição a interações de medicamentos antibacterianos utilizando o programa estatístico SPSS[®] 16.0. Verificou-se que em 34,4% (53) dos 154 tratamentos com Agentes Antibacterianos de reserva terapêutica foram encontradas 104 possíveis interações. Destas, 73,1% ocorrem por mecanismos de sinergismo de toxicidade. Associação estatisticamente significativa foi estabelecida para os pacientes que tiveram as prescrições realizadas por mais de três médicos e aqueles que receberam mais de doze medicamentos durante o tratamento com Agentes Antibacterianos e a exposição a interações. Atenção especial deve ser dada a interações de medicamentos que são agentes antibacterianos, pois a utilização inadequada dos mesmos pode ocasionar a diminuição da eficácia e da segurança terapêutica.

Palavras chave: Polimedicação, Toxicidade de Drogas, Segurança do Paciente

ABSTRACT

The objective of this study is investigate the prevalence of possible drug interactions involving Antibacterial Agents of therapy reservation in a public hospital in Minas Gerais, and classifies them on severity, documentation and mechanism, using the Micromedex[®] system and establishes risk factors for the exposure to interactions with Antibacterial Agents using the SPSS[®] 16.0 statistic program. It was found that in 34.4% of 154 treatments with Antibacterial Agents of therapy reservation studied, there were 104 interactions. From those, 73.1% happened through mechanisms of toxicity synergism. A statistically significant association established for patients who had the prescriptions made for more than three medical professionals and those who received more than a dozen medications during the treatment with exposure to interactions involving this class of drugs. Special attention should be given to the interactions with Anti-Bacterial Agents in order to prevent its misuse, because they can lead to the decrease of efficacy and therapeutic safety.

Keywords: Polypharmacy, Drug Toxicity, Patient Safety

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas estão entre as dez principais causas de morte no mundo (WHO, 2004), logo, os agentes antibacterianos é uma das classes de medicamentos mais prescritas em hospitais sendo responsáveis por 20 a 50% dos custos destinados aos medicamentos (Vlahovic, Morovic, Palcevski, 2000). Estima-se, entretanto que seu uso seja inapropriado em aproximadamente 50% dos casos (Vlahovic, Morovic, Palcevski, 2000).

Na atualidade, a resistência aos agentes antibacterianos é um importante problema de saúde pública, e recentemente diversos estudos têm proposto uma série de medidas que abordam como um desafio comum, a redução das prescrições inadequadas (Davey, *et al.*, 2008).

Freqüentemente estudos vêm demonstrando que os agentes antibacterianos compreendem uma das classes de medicamentos que mais causam eventos adversos (Gallelli

* Contato: Paula Vieira Coelho- Rua Miguel Maura, n. 20, apto 102, Bairro Garapa, Timóteo-MG, Brasil, 35180-456, (31) 3828 – 5618, Fax: (31) 3828 – 5609, E-mail: paulavcoelho@yahoo.com.br

et al, 2002; Louro *et al*, 2007) e são fármacos com alto potencial de interação com outros fármacos. Segundo Hammes *et al*, (2008), os agentes antibacterianos foram a classe farmacológica com maior prevalência de interação de medicamentos altamente significativas, ou seja, com evidência estabelecida ou provável com classificação de intensidade grave a moderada em pacientes internados em três unidades de terapia intensiva de Joinville, SC.

Em relação a associação de agentes antibacterianos entre si e com outras drogas, sabe-se que existem fundamentos para sua indicação, mas também existem desvantagens. Podemos citar como fatores limitantes e contra-indicadores de associações envolvendo agentes antibacterianos de ação sistêmica: interações de antagonismo, seleção de germes resistentes, interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas prejudiciais a ação das drogas, risco aumentado de toxicidade e reações adversas, elevação do custo do tratamento e falso senso de segurança na terapêutica (Brasil, 1996).

O uso da polimedicação é útil no tratamento de patologias coexistentes, porém deve-se estar atento a combinações de fármacos que podem reduzir a eficácia e/ou favorecer o aparecimento de reações adversas de diferentes gravidades, pois a incidência de interações entre fármacos aumenta exponencialmente com o número de medicamentos prescritos (Ceia, 2007). De acordo com Hammes *et al* (2008), o uso de mais de 6 medicamentos/dia aumenta 9,8 vezes o risco de interação de medicamentos potencialmente significativa em pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva.

A proposta deste estudo foi identificar a existência de possíveis interações de medicamentos envolvendo agentes antibacterianos presentes no tratamento recebido por pacientes internados em um hospital público de Minas Gerais. Para tal fim, foram analisados os Formulários de Solicitação de Agentes Antibacterianos e as segundas vias das prescrições de pacientes durante o período de 01 de Julho a 30 de Setembro de 2009.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa quantitativa, descritiva e analítica caracterizada como um estudo transversal, realizada em um Hospital público geral de médio porte, não informatizado, constituído de 187 leitos, sendo que destes, 10 são destinados a UTI, mantidos pela Prefeitura da região Leste de Minas Gerais. Realiza atendimentos para suprir demanda espontânea e referenciada nas especialidades de ortopediatraumatologia, cardiologia, neurologia, clínica geral, UTI adulto tipo II, pediatria clínica, psiquiatria e fisiologia, para os níveis hospitalar e ambulatoriais, com atividades de atenção básica, média complexidade e internação.

As interações de medicamentos alvo da pesquisa foram aquelas envolvendo os agentes antibacterianos de uso controlado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, através da política de reserva terapêutica (Amoxicilina, Amoxicilina + Clavulanato, Ceftazidima, Ceftriaxona, Ciprofloxacino, Levofloxacino, Meropenem, Metronidazol, Vancomicina) e os outros fármacos utilizados pelo paciente durante o tratamento com os agentes antibacterianos.

Foram incluídos no estudo somente os formulários de

solicitação de agentes antibacterianos dos pacientes maiores de 18 anos internados no período de 01 de Julho a 30 de Setembro; devidamente preenchidos, datados, assinados e aprovados pela auditoria de utilização de agentes antibacterianos.

Realizou-se um cálculo amostral para uma população de 401 formulários através do programa estatístico DIMAM1.0[®] utilizando-se um grau de confiança de 95%, erro de 5% com uma proporção de interesse de 79,7% (Pivatto *et al*, 2009) resultando em 154 formulários.

Utilizou-se a técnica de amostragem probabilística aleatória simples para estabelecer o primeiro formulário a ser estudado e a partir do primeiro começou a ser aplicado amostragem sistemática com intervalo igual a 2,6.

Os dados foram analisados utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences for Windows (SPSS), versão 16.0. O teste qui-quadrado foi utilizado para verificar a associação entre as variáveis qualitativas em estudo. O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerados significativos valores de $p \leq 0,05$.

Os medicamentos prescritos foram classificados com base no sistema Anatomical Therapeutic Chemical Classification.

As interações de medicamentos foram estabelecidas e classificadas quanto ao grau de severidade, qualidade da documentação e mecanismo de interação através do sistema de identificação de interação de medicamentos Micromedex[®] Drug Reax[®] Systems[®].

Segundo o sistema Micromedex[®] Drug Reax[®] Systems[®], as interações medicamentosas são classificadas quanto ao grau de Severidade em Contra-Indicada, Maior, Moderada e Menor.

Contra-Indicadas – interações resultantes da associação de drogas cujo uso concomitante é contra-indicado. *Maior* – Interações que podem ser fatais ou necessitarem de intervenções para prevenir ou minimizar reações adversas graves. *Moderada* – Interações que podem resultar em agravamento das condições do paciente e/ou serem necessárias modificações da terapia. *Menor* – Interações caracterizadas por produzirem efeitos clínicos limitados podendo incluir aumento da frequência ou severidade de efeitos colaterais, mas que geralmente não necessitam de alteração da terapia.

Classificação quanto a Documentação

Excelente: A existência da interação é claramente estabelecida por estudos controlados. *Boa*: A documentação disponível sugere fortemente a existência da interação, porém faltam estudos controlados. *Razoável*: A documentação disponível é pobre, mas considerações clínicas farmacológicas levam a suspeitar da existência da interação; ou a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente similar. *Desconhecida*: não existem documentações que comprovem a existência da interação. Classificação quanto ao **Mecanismo** de Interação:

Farmacocinéticos: Interações que ocorrem quando um fármaco interfere nos processos de absorção, distribuição, metabolização ou excreção do outro. *Farmacodinâmicos*: Quando as drogas produzem efeitos semelhantes ou antagonísticos.

Físico-químicos: interações de Incompatibilidades físico-químicas.

A coleta de dados da pesquisa foi realizada com autorização do representante legal da Instituição e após o parecer favorável para o Comitê de Ética sob o protocolo n^o. 3119009 pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Leste de Minas Gerais (CEP/UnilesteMG) emitido em 22 de fevereiro de 2010.

RESULTADOS

Foram analisados 154 Formulários de Solicitação de Agentes antibacterianos, sendo que destes, 82 (53,2%) eram de pacientes do sexo masculino e 72 (46,8%) do sexo feminino, com idade média de $61,6 \pm 20,5$ anos variando entre 18 e 104 anos e mediana igual a 65,5.

Dos 154 formulários 128 (83,1%) eram provenientes de pacientes internados nas enfermarias clínicas e 26 (16,9%) para pacientes da Unidade de Terapia Intensiva. É importante ressaltar que este dado se refere ao setor do hospital em que o paciente se encontrava no momento da introdução da terapia antimicrobiana.

Durante o tratamento com os agentes antibacterianos de reserva encontrou-se uma média de $9,5 \pm 3,6$ medicamentos prescritos/dia, variando entre 3 e 19 com mediana de 9,5. O número de especialidades farmacêuticas prescritas por paciente durante o período de tratamento com agentes antibacterianos variou entre 3 e 29 com uma média de $12,6 \pm 5,6$ e mediana igual a 12, compreendendo um total de 132 especialidades farmacêuticas prescritas.

Foram obtidos 1918 medicamentos prescritos dos 154 tratamentos estudados no período de julho a setembro de 2009 incluindo os agentes antibacterianos de reserva terapêutica. Deste total, 222 eram referentes aos agentes antibacterianos em estudo e 1696 a outros medicamentos prescritos durante o tratamento. Estes foram classificados de acordo com o sistema Anatomical Therapeutic Chemical Classification estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2010).

Os fármacos mais frequentemente prescritos foram aqueles do Sistema Digestivo e Metabolismo, compreendendo 25,5% (432) dos 1696 medicamentos encontrados, seguidos por aqueles de atuação no Sistema Nervoso (317 – 18,7%), no Sistema Cardiovascular (308 – 18,2%), no Sangue e Órgãos Hematopoiéticos (242 – 14,3%), no Sistema Respiratório (171 – 10,1%) e outros Agentes Antibacterianos de Uso Sistêmico (131 – 7,7%). Outras classes foram empregadas com menor frequência compreendendo 5,5% do número de outros medicamentos prescritos juntamente com os agentes antibacterianos de reserva terapêutica.

Os dez fármacos mais prescritos estão listados na Tabela 1, e compreendem 49,2% dos 1696 de outras classes de medicamentos prescritas durante o tratamento com agentes antibacterianos.

Obteve-se também a solicitação de 222 agentes antibacterianos em 154 formulários resultando em uma média de 1,4 agentes antibacterianos por formulário, variando entre 1 e 5. Na Tabela 2 estão listadas as frequências de solicitação dos agentes antibacterianos em estudo.

De acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças, estabelecida pela Organização Mundial de Saúde as justificativas clínicas mais frequentes para o uso dos agentes antibacterianos foram respectivamente,

Doenças do Sistema Respiratório (65,6%), Doenças do Sistema Geniturinário (12,9%), Doenças do Sistema Digestivo (7,1%), Doenças da Pele e Tecidos Subcutâneos (3,9%), Doenças do Sistema Circulatório (1,9%), Doenças do Sistema Nervoso (1,3%), Doenças do Sistema Endócrino, Nutricional e Metabólico (1,3%) e Doenças do Sistema Osteomuscular (0,7%); sendo que 5,3% das justificativas não continham a descrição do sistema anatômico em que se estabeleceu a infecção.

Tabela 1. Classificação dos Medicamentos prescritos concomitantemente aos Agentes Antibacterianos de acordo com a metodologia ATC/DDD da Organização Mundial de Saúde 2010

Medicamento	Código ATC	n	%
Dipirona	N02BB02	144	8,5
Metoclopramida	A03FA01	137	8,1
Ranitidina	A02BA02	111	6,5
Heparina	B01AB01	98	5,8
Fenoterol	R03AC04	63	3,7
Ipratrópio	R03BB01	62	3,7
Furosemida	C03CA01	61	3,6
Captopril	C09AA01	60	3,5
Claritromicina	J01FA09	56	3,3
Glicose Hipertônica	B05CX01	42	2,5
Total		834	49,2

Tabela 2. Frequência de solicitação de Agentes antibacterianos de Reserva terapêutica no período de Julho a setembro de 2009

Medicamento Solicitado	n	%
Amicacina	1	0,5
Amoxicilina + Clavulanato	10	4,5
Ceftazidima	14	6,3
Ceftriaxona	81	36,5
Ciprofloxacino	34	15,3
Clindamicina	15	6,8
Levofloxacino	25	11,3
Meropenem	1	0,5
Metronidazol	35	15,8
Vancomicina	6	2,7
Total	222	100

Em relação ao estudo das interações de medicamentos envolvendo os agentes antibacterianos de reserva e outros fármacos em uso, observou-se que das 154 solicitações de tratamento com agentes antibacterianos estudadas, 53 (34,4%) apresentaram um total de 104 possíveis interações envolvendo esta classe de medicamentos, resultando em uma média de 0,7 por tratamento com agentes antibacterianos.

Quanto à classificação de severidade das possíveis interações envolvendo agentes antibacterianos, 31 (29,8%) possuíam grau de Severidade Maior, 60 (57,7%) modera-

das, 9(8,7%) menor, e em 4(3,8%) a associação dos medicamentos é contra-indicada.

A classificação das possíveis interações de acordo com o mecanismo revelou que 35(33,6%) interagem por mecanismos farmacodinâmicos, 23(22,1%) por mecanismos farmacocinéticos, 4(3,9%) por mecanismos físico-químicos e 42(40,4%) não possuem o mecanismo de interação estabelecido na literatura.

Em relação ao nível de documentação das possíveis interações 40(38,5%) foram consideradas excelentes 15(14,4%) boas e 49(47,1%) razoáveis.

O agente antibacteriano mais frequentemente envolvido em interações encontrado foi o Levofloxacino estando presente em 60 interações, correspondendo a 57,7% das 104 possíveis interações encontradas, sendo que, 38,3% das 60 interações com Levofloxacino são consideradas de Severidade Maior ou Moderadas com nível de confiança da documentação Excelente ou Boa.

Tabela 3. Classificação, Descrição e Frequência das Interações de Medicamentos envolvendo Agentes antibacterianos de Reserva Terapêutica

Interação encontrada	n (%)	Severidade	Documentação	Mecanismo	Efeitos
Ceftriaxona x Gluconato de Cálcio	4 (3,9%)	Contra-indicada	Boa	Físico-químico	Formação de precipitados.
Ciprofloxacino x Aminofilina	1 (1,0%)	Maior	Excelente	Farmacocinético	Diminuição do clearance da Aminofilina levando a toxicidade.
Ciprofloxacino x Amiodarona	2 (1,9%)	Maior	Razoável	Farmacodinâmico	Aumento do risco de cardiotoxicidade por efeitos aditivos de prolongamento do intervalo QTc podendo levar a parada cardíaca.
Ciprofloxacino x Glibenclâmida	1 (1,0%)	Maior	Excelente	Desconhecido	Episódios de hipoglicemia podendo levar a morte
Ciprofloxacino x Insulina	13 (14,4%)	Maior	Excelente	Desconhecido	Episódios de hipoglicemia podendo levar a morte
Ciprofloxacino x Metformina	2 (1,9%)	Maior	Excelente	Desconhecido	Episódios de hipoglicemia podendo levar a morte
Ciprofloxacino x Hidrocortisona	6 (5,8%)	Moderada	Excelente	Desconhecido	Aumento do risco de ruptura de tendão
Ciprofloxacino x Ferro	4 (3,8%)	Moderada	Razoável	Farmacocinético	Diminuição da absorção do Ciprofloxacino devido a formação de quelato
Ciprofloxacino x Gluconato de Cálcio	1 (1,0%)	Moderada	Razoável	Farmacocinético	Redução da absorção do Ciprofloxacino
Ciprofloxacino x Metoprolol	2 (1,9%)	Menor	Boa	Farmacocinético	Diminuição do metabolismo do metoprolol podendo resultar em bradicardia e hipotensão.
Ciprofloxacino x Propranolol	5 (4,8%)	Menor	Razoável	Farmacocinético	Decréscimo no clearance do Propranolol, aumentando o risco de Hipotensão e bradicardia.
Ciprofloxacino x Varfarina	1 (1,0%)	Moderada	Boa	Desconhecido	Aumento do efeito dos anticoagulantes orais
Climedina x Pancuronio	3 (2,9%)	Moderada	Razoável	Farmacodinâmico	Aumento dos efeitos tóxicos do Pancuronio de depressão respiratória
Levofloxacino x Difenidramina	1 (1,0%)	Moderada	Razoável	Farmacodinâmico	Efeitos aditivos de inibição do GABA podendo aumentar o risco de convulsões.
Levofloxacino x Dipirona	23 (22,1%)	Moderada	Razoável	Farmacodinâmico	Efeitos aditivos de inibição do GABA podendo aumentar o risco de convulsões.
Levofloxacino x Meloxicam	1 (1,0%)	Moderada	Razoável	Farmacodinâmico	Efeitos aditivos de inibição do GABA podendo aumentar o risco de convulsões.
Levofloxacino x Amiodarona	1 (1,0%)	Maior	Razoável	Farmacodinâmico	Aumento do risco de cardiotoxicidade por efeitos aditivos de prolongamento do intervalo QTc podendo levar a parada cardíaca.
Levofloxacino x Insulina	4 (3,9%)	Maior	Excelente	Desconhecido	Episódios de hipoglicemia podendo levar a morte
Levofloxacino x Metformina	1 (1,0%)	Maior	Excelente	Desconhecido	Episódios de hipoglicemia podendo levar a morte
Levofloxacino x Clorpromazina	1 (1,0%)	Maior	Razoável	Farmacodinâmico	Aumento do risco de cardiotoxicidade por efeitos aditivos de prolongamento do intervalo QTc podendo levar a parada cardíaca.
Levofloxacino x Hidrocortisona	7 (6,7%)	Moderada	Excelente	Desconhecido	Aumento do risco de ruptura de tendão
Levofloxacino x Prednisona	3 (2,8%)	Moderada	Excelente	Desconhecido	Aumento do risco de ruptura de tendão
Levofloxacino x Ferro	5 (4,8%)	Moderada	Razoável	Farmacocinético	Diminuição da biodisponibilidade oral do Levofloxacino devido a formação de quelato.
Levofloxacino x Fluconazol	2 (1,9%)	Maior	Boa	Farmacodinâmico	Aumento do risco de cardiotoxicidade por efeitos aditivos de prolongamento do intervalo QTc podendo levar a parada cardíaca.

De acordo com a Tabela 3 a interação entre o Levofloxacino e Dipirona, foi a de maior prevalência (23,1%), seguida pelas interações, Ciprofloxacino e Insulina (14,4%) e Levofloxacino e Hidrocortisona (6,5%).

Na Tabela 3 as interações envolvendo os agentes antibacterianos que foram encontradas estão descritas e

classificadas.

Das possíveis interações encontradas, 48 são potencialmente significativas, ou seja, possui severidade Maior a Moderada com nível de Documentação Excelente a Boa, sendo que a interação entre o Ciprofloxacino e a Insulina nesse caso foi de maior prevalência, correspondendo a 31,25% destas e 14,23% do total de interações encontradas.

Quanto aos fatores de risco relacionados ao paciente, a exposição às interações envolvendo agentes antibacterianos foram mais frequentes em pacientes do sexo feminino com idade menor ou igual a 60 anos, entretanto, conforme Tabela 4, as associações não foram estatisticamente significantes, pois obteve-se um valor de p maior que 0,05.

Quanto aos fatores de risco relacionados aos serviços de saúde encontrou-se maior frequência de exposição às interações com agentes antibacterianos, os pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva, que foram acompanhados por mais de 3 prescritores e que receberam mais de 12 medicamentos diferentes durante o tratamento. Conforme Tabela 5, houve associação estatisticamente significativa somente entre o número de prescritores que acompanharam o paciente (p=0,045/CI 0,241-0,989) e o número de medicamentos prescritos (p=0,001/CI 0,161-0,648).

Tabela 4. Associação entre as variáveis Gênero e Idade, e a exposição a Interações com Agentes Antibacterianos

Gênero	Expostos a Interação n(%)	Não Expostos a interação n(%)	Total	Odds ratio (95% CI)	p-value
Masculino	28 (34,1%)	54 (65,9%)	82 (100%)	0,975 (0,501 - 1,898)	0,940
Feminino	25 (34,7%)	47 (65,3%)	72 (100%)		
Total	53 (34,4%)	101 (65,6%)	154(100%)		
Faixa etária					
18 a 59	23 (35,4%)	42 (64,6%)	65 (100%)	1,07 (0,550 - 2,109)	0,829
= 60	30 (33,7%)	59 (66,3%)	89 (100%)		
Total	53 (34,4%)	101 (65,6%)	154(100%)		

DISCUSSÃO

Neste estudo o perfil de pacientes estudados, sendo a maioria homens é semelhante às amostras de pacientes que tiveram suas prescrições submetidas à análise de interação de medicamentos nos estudos mais recentemente realizados nos hospitais nacionais. Pivatto *et al* (2009); Lima *et al* (2009) e Hammes *et al* (2008) revelaram maior frequência do sexo masculino e média de idade igual a 58,6anos, 60 e 53,34 anos respectivamente.

Os dados de média de medicamentos/dia encontrada também reflete a realidade hospitalar, do estudo realizado por Pivatto, *et al* (2009) que encontrou uma média de 10,5 medicamentos/dia.

Foram também analisados os medicamentos prescritos juntamente a terapia com agentes antibacterianos e constatou-se que os mais prescritos foram Dipirona, Metoclopramida e Ranitidina respectivamente, sendo que a dipirona foi também o medicamento mais envolvido nas interações com agentes antibacterianos. Este dado é semelhante a estudo de interações realizado por Pivatto, *et al* (2009) em prescrições de um hospital escola de Porto

Alegre, que revela a dipirona como medicamento mais envolvido em interação de medicamentos.

Tabela 5. Associação entre as variáveis Setor de Internação, Número de Prescritores e Número de Medicamentos Prescritos e a Exposição a Interações com Agentes Antibacterianos

Setor de internação	Expostos à interação	Não Expostos à interação	Total	Odds ratio (95% CI)	p-value
Enfermaria	43 (33,6%)	85 (66,4%)	128(100%)		
UTI	10 (38,5%)	16 (61,5%)	26(100%)	0,809 (0,339 - 1,934)	0,633
Total	53 (34,4%)	101 (65,6%)	154(100%)		
Número de prescritores					
= 3	31 (29,2%)	75 (70,8)	106(100%)		
> 3	22 (45,8%)	26 (54,2%)	48(100%)	0,488 (0,241 - 0,989)	0,045
Total	53 (34,4)	101 (65,6%)	154(100%)		
Número de medicamentos					
= 12	18 (22,5%)	62 (77,5%)	80 (100%)		
> 12	35 (47,3%)	39 (52,7%)	74 (100%)	0,324 (0,161 - 0,648)	0,001*
Total	53 (34,4%)	101 (65,6%)	154(100%)		

Outro dado relevante do estudo foi que a classe de medicamentos mais prescrita foram os que atuam no Sistema Digestivo (metoclopramida e ranitidina). Tal fato pode estar relacionado aos eventos adversos comuns em agentes antibacterianos que são as manifestações gastrointestinais durante o tratamento. Um estudo de reações adversas relacionadas ao uso de agentes antibacterianos revelou que todas reações encontradas foram manifestações gastrointestinais relacionadas ao uso de quinolonas (Louro *et al*, 2007). Outros estudos também mostraram que os agentes antibacterianos foram a classe terapêutica de maior prevalência em Reações Adversas a Medicamentos, sendo que estas estão associadas a distúrbios gastrintestinais e erupções cutâneas (Santos, Coelho, 2004).

As justificativas clínicas para uso dos agentes antibacterianos descritas no formulário de solicitação mais frequentes foram às doenças Sistema Respiratório, Geniturinário e Digestivo, respectivamente.

Os agentes antibacterianos mais prescritos estão relacionados as justificativas clinicas para sua utilização. De acordo com as Diretrizes Brasileiras para tratamento de pneumonias adquiridas no hospital e das associadas a ventilação mecânica (2007), as cefalosporinas de terceira geração, sendo a ceftriaxona uma delas, são medicamentos que possuem uma cobertura adequada para os prováveis patógenos causadores de pneumonias hospitalares, como *S. pneumoniae*, *H.influenzae*, *S. aureus* sensíveis a oxacilina e enterobactérias como *E. coli*, *K. pneumoniae* e *Enterobacter sp.*

As cefalosporinas de terceira geração também são utilizadas em terapia combinada com fluorquinolonas para tratamento de Infecção do Trato Urinário complicada (SBU, 2004). Assim explica-se o fato de 36,49% das solicitações de Agentes antibacterianos do hospital em estudo serem para o Ceftriaxona, uma vez que é indicado para as duas maiores causas para utilização de agentes antibacterianos do estudo. Este dado é semelhante ao estudo realizado por Louro *et al*, 2007, em que o uso do ceftriaxona foi mais freqüente compreendendo 20% do total, com as principais causas para utilização dos agentes antibacterianos sendo Doenças do trato Respiratório segui-

da pelas Doenças do trato Geniturinário.

Em relação à investigação sobre o estudo das interações envolvendo agentes antibacterianos de outros fármacos em uso, a média de interações foi inferior às encontradas em estudos realizados em hospitais por Pivatto *et al* (2009); Lima *et al* (2009) e Cruciol Souza (2006). Provavelmente isso se deve à delimitação deste estudo se ater às interações que envolvem os agentes antibacterianos, não sendo alvo da pesquisa a quantificação de outras interações que não envolvessem os agentes antibacterianos.

Outro fato que pode ter contribuído para o baixo valor da média de possíveis interações por tratamento recebido é que o agente antibacteriano mais frequentemente solicitado, não possui perfil de interação elevado. O sistema utilizado para a classificação das interações, Micromedex®, tem apenas oito interações medicamento-medicação descritas para o ceftriaxona, e os medicamentos que interagem com o mesmo, não são comumente utilizados na prática clínica do hospital em estudo, como por exemplo, ciclosporinas e vacinas contra o tifo.

As interações de medicamentos podem diminuir a eficácia da terapia antimicrobiana por mecanismos farmacocinéticos e físico-químicos, de forma que sua ocorrência pode ocasionar a diminuição da absorção dos agentes antibacterianos como ocorre nas associações entre Ciprofloxacino e Gluconato de Cálcio, Ciprofloxacino e Ferro, Levofloxacino e Ferro; aumento do metabolismo hepático do Metronidazol quando associado a Fenitoína e Fenobarbital e até inativação do agentes antibacterianos por formação de precipitados quando se associa Ceftriaxona e Gluconato de Cálcio instantaneamente, resultando em diminuição da biodisponibilidade dos mesmos.

A ocorrência ou não da interação dependerá de vários fatores, dentre eles aqueles relacionados à via e do horário de administração dos medicamentos. Segundo Lima *et al* (2009), 8,2% dos efeitos relacionados a interação de medicamentos podem ser minimizados ou evitados através do ajuste de horário de administração do medicamento.

As interações envolvendo agentes antibacterianos também podem comprometer a segurança do tratamento levando ao aparecimento de reações adversas graves, devido a associação de fármacos com o mesmo perfil toxicológico (Silva, 2002). Como ocorre nas interações entre as fluorquinolonas (Ciprofloxacino e Levofloxacino) e os antidiabéticos (Glibenclamida, Insulina, Metformina).

Quanto aos fatores de risco para a exposição a interação de medicamentos envolvendo os agentes antibacterianos, verificou-se que não houve associação entre o gênero feminino e a ocorrência de interação medicamentosa com agentes antibacterianos, diferente do achado por Lima *et al* (2009), que em seu estudo verificou associação entre essa variável para as interações relacionadas a unidade de terapia intensiva.

No presente estudo a maior prevalência de exposição à interação de medicamentos agentes antibacterianos, foi encontrada em pacientes com idade inferior a 60 anos, o que contradiz os estudos relacionados a interações de medicamentos de todas as classes terapêuticas como o realizado por Malone *et al* (2004), que descreve a idade maior que 60 anos como a faixa etária mais propensa a

interações devido a maioria serem portadores de doenças crônicas.

Hammes *et al* (2008) concluiu que os pacientes das UTIs possuem maior prevalência de Interações de medicamentos Potenciais. Porém o setor de internação não está associado a exposição a interação medicamentosa com agentes antibacterianos no hospital em estudo, apesar de estarem mais frequentes nas unidades de terapia intensiva, não se obteve associação estatisticamente significativa em relação as enfermarias. Apesar do achado, as interações que ocorrem nas UTIs devem ter atenção especial devido ao estado debilitado dos pacientes para as funções renais e hepáticas, onde deve-se estar atento mesmo para as interações de severidade menor (Hammes *et al*, 2008).

Obteve-se também uma associação entre o número de prescritores que acompanharam o paciente durante o tratamento maior que três e a exposição a interação de medicamentos. Este achado foi encontrado também em estudo realizado por Hammes *et al*, 2008. Este dado chama a atenção para adoção de medidas de maior integração da equipe médica que acompanha o indivíduo.

Como fator de risco para exposição a interações foi encontrada a utilização de polimedicação (mais de doze medicamentos). Esta associação é frequentemente encontrada em outros estudos no que diz respeito ao maior potencial de ocorrência de interações com o aumento do número de medicamentos prescritos. Embora essa relação seja amplamente evidenciada na literatura, é importante a quantificação como forma de alertar os profissionais e gestores para os riscos envolvidos.

CONCLUSÃO

Este estudo contribui com informações farmacoepidemiológicas sobre a prevalência de possíveis Interações de Medicamentos envolvendo Agentes antibacterianos, uma vez que estudos sobre prevalência de Interações de Medicamentos são escassos na literatura.

Apesar da média de possíveis interações envolvendo agentes antibacterianos encontrada no estudo ser baixa em relação a outros estudos nacionais, as interações potencialmente significativas podem ocasionar reações adversas graves, podendo ser fatais.

Quanto aos fatores de risco para a exposição às interações envolvendo agentes antibacterianos, foram encontrados, os tratamentos com mais de 12 medicamentos de forma concomitante e número de prescritores maior que três.

As interações de medicamentos envolvendo agentes antibacterianos de reserva terapêutica ocorrem por diversos mecanismos; farmacodinâmicos, farmacocinéticos, físico-químicos e por mecanismos desconhecidos pela literatura disponível; e podem comprometer a eficácia e segurança do tratamento preconizado.

Dessa maneira, alertas com informações sobre interação de medicamentos envolvendo agentes antibacterianos são importantes para a promoção do Uso Racional de Medicamentos, que é na atualidade, uma preocupação mundial.

REFERÊNCIAS

- Brasil, Ministério da Saúde. Portaria 54, de 18 de Abril de 1996.
- Ceia, F. Interações Medicamentosas na Prática Clínica. *Rev. Port. Clin. Geral.* 23(1): 197-207, 2007.
- Cruciol-Souza, JM, Thonsom, JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics.* 61(6): 515-520, 2006.
- Davey P, *et al*. Intervenciones para mejorar las prácticas de rescripción de agentes antibacterianos en pacientes hospitalizados. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008.
- Gallelli L, *et al*. Adverse drug reactions to antibiotics observed in two pulmonology divisions of Catanzaro, Italy: a six-year retrospective study. *Pharmacol Res.* 46(5): 395-400, 2002.
- Hammes, JA, *et al*. Prevalência de potenciais interação de medicamentos droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev. bras. ter. Intensiva.* 20(4): 349-354, 2008.
- Lima, REF.; Cassiani, SHB. Interação de medicamentos potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 17(2): 222-227, 2009.
- Louro, E, Romano L, Nicolina S; Ribeiro, E. Eventos adversos a agentes antibacterianos em pacientes internados em um hospital universitário. *Rev. Saúde Pública.* 41(6): 1042-1048, 2007. Malone, DC, *et al*. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc.* 44(2): 142-145, 2004.
- Pivatto Junior, F, *et al*. Potenciais Interação de medicamentos em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. *Revista AMRIGS.* 53(3): 251-156, 2009.
- Santos, DB, Coelho, HLL. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 4(4): 341-349, 2004.
- Silva, Penildon. Farmacologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 1396 p.
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para tratamento de pneumonias adquiridas no hospital e das associadas a ventilação mecânica. *J Bras Pneumol*, n. 33(1):S 1-S 30, 2007.
- Sociedade Brasileira de Urologia. Infecção do trato Urinário Complicada. 28 de Maio de 2004.
- Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university Hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol.* 56(1): 97-101, 2000.
- WHO. The top causes of death. Geneva, Switzerland, 2004.
- WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC Index 2010.