



Aspectos quantitativos do estudo das interações medicamentosas em Hospitais Universitários brasileiros: revisão sistemática

Augusto Santana Palma Silva^{a*}, Sheila Torres Feitosa Silva^b

^aPós-graduação em Dinâmicas de Desenvolvimento do Semiárido. Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil

^bUniversidade Norte do Paraná (UNOPAR)

Histórico do Artigo

Recebido em:

13/11/2019

Aceito em:

02/07/2020

Palavras-chave:

Revisão sistemática;
hospital universitário;
interação
medicamentosa

RESUMO

Hospitais Universitários são compreendidos como Estabelecimentos de Saúde destinados à realização de atividades de Ensino, Pesquisa e Assistência. Em função da heterogeneidade de serviços prestados, que demandam esquemas terapêuticos complexos, representam ambiente propício à ocorrência e estudo de interações medicamentosas – alterações no efeito de um medicamento em função (em geral) da presença de outro. As revisões sistemáticas existentes não abordam o fenômeno das interações medicamentosas no contexto dos Hospitais Universitários brasileiros. Objetivou-se, desta forma, o levantamento sistemático da literatura de estudos que abordaram este fenômeno nestes estabelecimentos. Conduziu-se uma revisão sistemática baseada: na estratégia SPIDER; em quatro bancos de dados e; mediante emprego de descritores relacionados às interações medicamentosas e a hospitais universitários (emprego de operadores booleanos), que deveriam compor a seção título de manuscritos disponíveis integralmente em português e realizados em hospitais universitários brasileiros (seguido da avaliação da qualidade dos mesmos). Dezesete citações compõem a amostra final, sendo nove artigos, três dissertações, duas teses e três trabalhos de conclusão de curso. Houve prevalência para estudos realizados em Unidades de Terapia Intensiva (sete), envolvendo adultos do sexo masculino (11). Parcela significativa dos manuscritos apresentou reduzida qualidade, com base no instrumento de análise. O percentual de interações identificadas em cada manuscrito possui frequência expressiva. O número de estudos identificados, a frequência para interações identificadas e a qualidade dos manuscritos, sobretudo em função do quantitativo de hospitais universitários brasileiros, surge como aspecto relevante e de interesse à pesquisa, haja vista que a prevenção, redução e identificação de interações medicamentosas encontra-se associada ao (in)sucesso farmacoterapêutico.

Quantitative aspects of the study of medication interactions in Brazilian University Hospitals: a systematic review

ABSTRACT

University Hospitals are understood as Health Establishments destined to carry out Teaching, Research and Assistance activities. Due to the heterogeneity of services provided, which require complex therapeutic schemes, they represent an environment conducive to the occurrence and study of drug interactions - changes in the effect of one drug due to (in general) the presence of another. Existing systematic reviews do not address the phenomenon of drug interactions in the context of Brazilian University Hospitals. In this way, the objective was to systematically survey the literature of studies that addressed this phenomenon in these establishments. A systematic review was conducted based on: the SPIDER strategy; in four databases and; through the use of descriptors related to drug interactions and university hospitals (use of Boolean operators), which should compose the title section of manuscripts available entirely in Portuguese and carried out in Brazilian university hospitals (followed by their quality assessment). Seventeen citations make up the final sample, with nine articles, three dissertations, two theses and three conclusion papers. There was a prevalence for studies carried out in Intensive Care Units (seven), involving male adults (11). A significant portion of the manuscripts showed reduced quality, based on the analysis instrument. The percentage of interactions identified in each manuscript has an expressive frequency. The number of studies identified, the frequency for identified interactions and the quality of the manuscripts, mainly due to the number of Brazilian university hospitals, appears as a relevant aspect and of interest to the research, given that the prevention, reduction and identification of drug interactions is found is associated with (in) pharmacotherapeutic success.

Keywords:

Systematic review;
university hospital;
drug interaction

* Autor correspondente: augustolestat@gmail.com (Silva A.S.P)

1. Introdução

Hospitais Universitários são compreendidos com Estabelecimentos de Saúde destinados à realização de atividades de Ensino, Pesquisa e Assistência, enquanto: a) desenvolve competências visando a formação de profissionais qualificados e aptos a atuar nos setores públicos e privados da saúde; b) desenvolve e avalia novas tecnologias e; c) cumpre metas de natureza qualiquantitativa de modo a assegurar que estas atividades estejam em conformidade às diretrizes gerais determinadas (1)

Em função da heterogeneidade de situações envolvendo não apenas o uso de medicamentos (tipo, quantidade e posologia), como também o perfil da população assistida (em função dos seus respectivos e não homogêneos quadros clínicos, bem como singularidades), configuram-se como ambientes estratégicos ao estudo das Interações Medicamentosas Potenciais (2). Este fenômeno ocorre sempre que o efeito de um determinado medicamento é modificado em função da presença de um alimento, outro medicamento ou em função de aspectos idiossincráticos (relacionados ao paciente), fenômeno de interesse clínico por estar (também) relacionado ao (in)sucesso farmacoterapêutico (2).

A frequência de Interações Medicamentosas Potenciais está relacionada ao setor hospitalar envolvido, uma vez que distintas condições de morbidade demandam esquemas farmacoterapêuticos distintos. Pacientes admitidos, à título de exemplo, em unidades emergenciais tendem a necessitar de menos medicamentos (dois a sete), ao passo que aqueles em Unidades de Terapia Intensiva podem demandar maior número (10 ao dia em média) (3).

Estudos que envolvam a identificação deste fenômeno em ambientes hospitalares devem considerar o Estabelecimento de Saúde como um todo, entendendo-se e atentando-se às suas particularidades setoriais, visto que o esquema farmacoterapêutico proposto e administrado pode resultar (em função de sua ocorrência): a) na minimização ou agravamento das interações ou; b) na piora ou melhora do quadro clínico geral, este por sua vez intimamente relacionado: i) à permanência do paciente em um determinado setor; ii) no direcionamento de sua evolução (alta, observação ou internação) e; iii) custos com saúde envolvidos (3).

Levantamentos sistemáticos da literatura acerca do fenômeno das Interações Medicamentosas Potenciais em ambientes hospitalares incluem os estudos de: a) Chandrasekhar et al. (4), que avaliaram o impacto da intervenção do farmacêutico clínico em Hospital Terciário no Sul da Índia no tocante ao manejo destas interações; b) Dechanont et al. (5), que identificaram o impacto destas interações como motivo para visita ou admissão em hospitais e; c) Amaral (2), cujo enfoque deu-se para estudos que visassem a identificação de interações clinicamente manifestadas, desconsiderando pesquisas voltadas para identificação de interações potenciais. Este cenário evidencia a ausência de estudos voltados ao levantamento sistemático da literatura acerca da pesquisa, em Hospitais Universitários brasileiros, do fenômeno das Interações Medicamentosas Potenciais, objetivo do presente estudo.

2. Materiais e métodos

Realizou-se uma busca sistemática na literatura científica disponível norteada pela estratégia SPIDER (6) visando responder ao questionamento “qual a literatura científica disponível envolvendo o estudo de (potenciais) interações medicamentosas (PI) em Hospitais Universitários brasileiros (S)?”. Optou-se por esta estratégia em função da não aplicabilidade do modelo tradicional PICOS (D), bem como o fato de esta estratégia

permitir a recuperação de citações cuja abordagem pudesse ter se dado sob o aspecto de estudos de natureza qualitativa e quantitativa (ER). A estratégia de busca utilizou os descritores (i) interações de medicamentos; (ii) interação medicamentosa; (iii) interações medicamentosas; (iv) hospital universitário; (v) hospitais universitários; (vi) hospital de ensino; (vii) hospitais de ensino; (viii) hospital escola e; (ix) hospitais escola, mediante emprego dos operadores booleanos AND e OR, devendo os resultados compor a seção Título dos manuscritos (estratégia de busca utilizada pode ser vista na Figura 1). A busca foi realizada em agosto de 2019 em um único dia, por um dos revisores, utilizando-se computador pessoal e rede de acesso à internet da Universidade Federal do Vale do São Francisco, em quatro bancos de dados: a) Biblioteca Virtual em Saúde; b) Google Acadêmico; c) Portal de Periódicos da CAPES e; d) *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. Após identificação de citações potencialmente relevantes, procedeu-se à exclusão daquelas em duplicata seguida da leitura de Títulos e Resumos e aplicação dos critérios de inclusão e não inclusão. Foram considerados estudos disponíveis integralmente, em português ou inglês, em formato de artigo original ou monografias (trabalhos de conclusão de curso, dissertação ou tese), sendo desconsiderados manuscritos indisponíveis (ou disponíveis parcialmente), fora da temática de interesse ou sob quaisquer outros formatos de apresentação (artigos de revisão, carta editorial, resumos). Após determinação da amostra final, procedeu-se à leitura dos manuscritos em sua íntegra, processo realizado por ambos os revisores e registro de informações (em fichas de confecção própria) referentes ao perfil de pacientes (número de pacientes, sexo e idade), de prontuários (número de prescrições, tempo de internação e número de medicamentos consumidos), de interações (número de interações de natureza farmacocinética, farmacodinâmica, de outros tipos e número total de interações identificadas) e a qualidade do estudo realizado - esta última com base no instrumento (adaptado) proposto por Downs e Black (7) e composto por 13 itens que deveriam ser respondidos com *sim*, *não* ou *não possível determinar* (ou *não se aplica*). Respostas afirmativas valem um ponto, ao passo que as demais não pontuam (zero), de modo que a qualidade do estudo corresponde ao somatório de respostas afirmativas (quanto maior o número de itens positivados, maior a qualidade). O instrumento utilizado foi composto pelos seguintes itens: a) a hipótese (objetivo) foi claramente descrita?; b) os principais desfechos foram claramente descritos na seção introdução ou métodos?; c) houve uma clara descrição dos pacientes incluídos no estudo?; d) a intervenção (neste caso, o processo para identificação de interações medicamentosas – potenciais ou não) foi claramente descrita?; e) os principais desfechos do estudo foram claramente descritos?; f) houve apresentação adequada da variabilidade entre os resultados (resultados na forma de média \pm desvio-padrão e ou mediana)?; g) perdas (neste caso, ocorrência de óbito) (se ocorreram), foram relatadas?; h) houve descrição acurada dos resultados (neste caso, os resultados se apresentaram na forma de “p = 0,035” ou “p <0,05”)?; i) a amostra é representativa da população geral (houve emprego de mediadas de determinação amostral)?; j) a amostra é representativa da população recrutada?; k) ocorreu *data dredging* (inferências não possíveis de serem realizadas com base nos resultados obtidos ocorreram)?; l) os cálculos estatísticos foram realizados de maneira adequada? e; m) o instrumental empregado para análise estatística das variáveis de interesse foi adequado?

O manuscrito apresentado foi elaborado conforme a recomendação PRISMA (8), sendo apresentado na forma de uma Revisão Sistemática qualitativa (sem metanálise).

3. Resultados e Discussão

Com base em na estratégia de busca utilizada, foram identificadas 39 citações. Após a

exclusão de citações em duplicata (14 citações), leitura de títulos e resumos e aplicação dos critérios para inclusão e não inclusão, oito citações foram excluídas por motivo de indisponibilidade (sete citações) e encontrarem-se fora da temática de interesse (uma citação). A amostra final foi composta por 17 citações, sendo nove artigos originais (9-17), três Dissertações de Mestrado (18-20), três Trabalhos de Conclusão de Curso (21-23) e duas Teses de Doutorado (3, 24). A Figura 1 abaixo exibe o diagrama de fluxo adotado na busca sistemática por manuscritos abordando a temática das (potenciais) interações medicamentosas em Hospitais Universitários brasileiros.

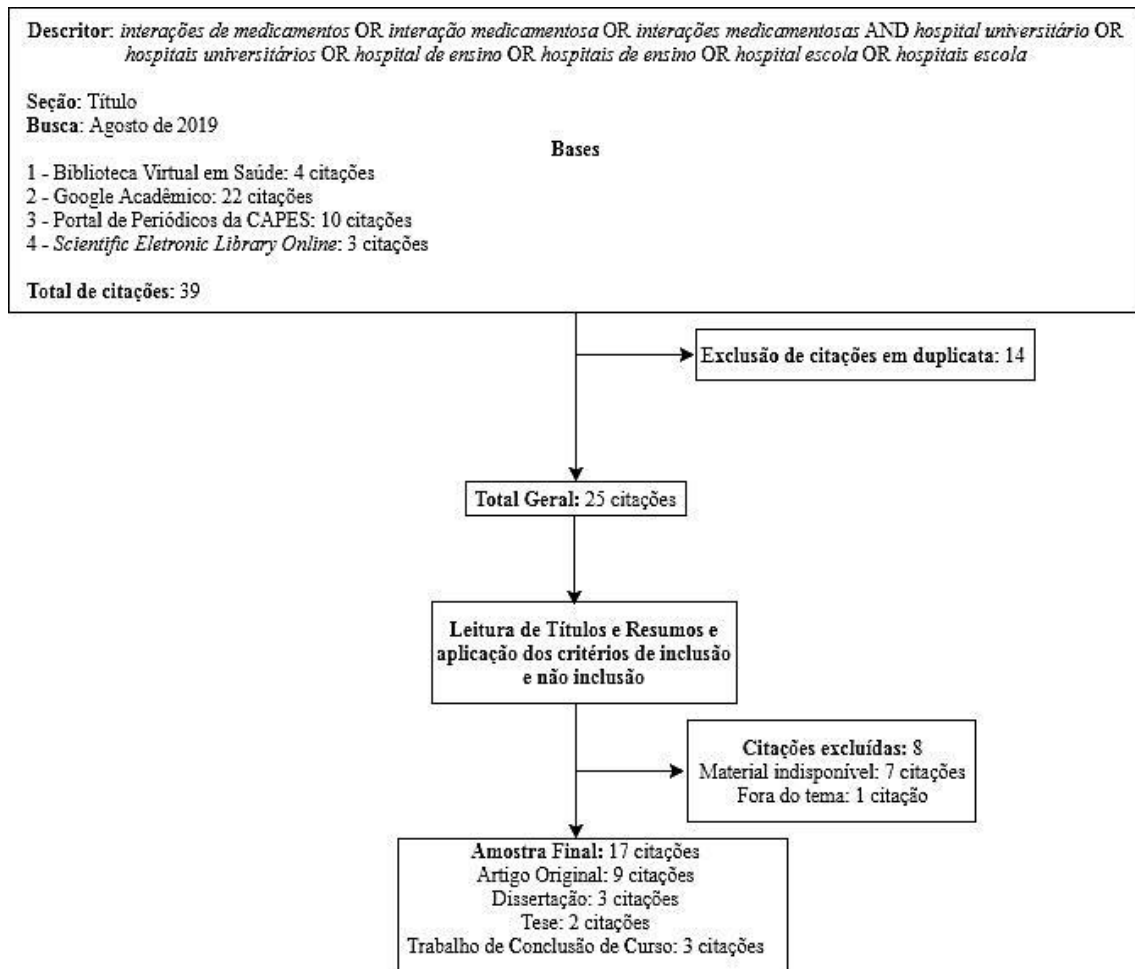


Figura 1 – Diagrama de fluxo da busca sistemática adotada visando identificar manuscritos voltados para o estudo de (potenciais) interações medicamentosas em Hospitais Universitários brasileiros.

Alvim et al. (9) avaliaram, em estudo transversal retrospectivo, a ocorrência de Interações Medicamentosas Potenciais em prescrições de 82 pacientes de ambos os sexos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (Minas Gerais) com ênfase nos antimicrobianos para determinação da Dose Diária Definida para cada 100 pacientes ao dia (DDD/100 pacientes-dia) para os principais antimicrobianos prescritos. Identificaram, de modo geral e com o auxílio do software Micromedex®, média de 2,6 interações e valores para DDD/100 pacientes-dia iguais a 24,01 e 21,95 para cefepime e meropenem respectivamente. Evidenciaram maior prevalência para indivíduos do sexo masculino (54%) com idade igual ou superior a 60 anos (50%) durante a realização do estudo (janeiro a março de 2014). Ainda, das prescrições avaliadas, 46% apresentaram alguma

interação envolvendo o uso de antimicrobianos, das quais as principais recomendações envolviam o não uso combinado dos fármacos. Limitações envolveram apresentação inapropriada dos resultados (incluindo o quantitativo geral) e inferências não possíveis baseadas no protocolo experimental adotado, de modo que o estudo atendeu a nove dos 13 itens considerados.

Antunes et al. (10) estudaram o fenômeno das Interações Medicamentosas Potenciais em 101 prontuários médicos de pacientes idosos (idade igual ou superior a 60 anos) internados no setor de Emergências Clínicas do Hospital São Paulo. O estudo, realizado entre março e junho de 2014 envolveu consulta no banco de dados online *Drugs.com* e identificaram um total de 71 potenciais interações, com prevalência para aquelas do tipo grave, moderada e leve (26,8%) e moderada e leve (21,1%). Houve prevalência para indivíduos do sexo feminino (50,5%), de etnia branca (60,4%), aposentada (89,1%) e que contavam com o auxílio de um cuidador (84,2%). Limitações na forma do protocolo experimental utilizado, análise e apresentação dos resultados, bem como inferências inadequadas resultaram no atendimento, por parte do manuscrito, a oito dos 13 itens avaliados.

Backes (18), em sua Dissertação de Mestrado, avaliou a ocorrência de Interações Medicamentosas Potenciais em prescrições médicas de pacientes atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. Das 1074 prescrições avaliadas, média de medicamentos por prescrição de $9,1 \pm 3,7$ e valor médio para idade de $54,6 \pm 18$. Foram identificadas 2929 Potenciais Interações Medicamentosas em 64,4% das prescrições avaliadas. (média de $2,59 \pm 3,36$ interações por prescrição). Limitações na forma de universo amostral e análises e divulgação dos resultados tornaram o estudo adequado em seis dos 13 itens avaliados.

Barros (21), em seu Trabalho de Conclusão de Curso fruto de pesquisa realizada entre os anos 2013 e 2016 no ambulatório do Hospital Universitário de Brasília, averiguou Interações Medicamentosas Potenciais no contexto de 68 pacientes (61 anos para valor médio de idade) diabéticos tipo 2 de ambos os sexos em uso de medicamentos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes, anti-hiperglicemiantes e hipolipemiantes. Relata a prevalência para pacientes do sexo feminino (72,1%), consumo de seis ou mais medicamentos (58,8%) e identificação de 233 possíveis interações, com prevalência para aquelas categorizadas como de natureza moderada (87,6%). Limitações no estudo envolveram o manejo não sistemático das informações (metodologia, análise e divulgação dos resultados), bem como inferências inadequadas a partir do estudo conduzido. O estudo foi considerado adequado em dois dos 13 itens avaliados.

Cruciol-Souza e Thomson (11) avaliaram, em estudo retrospectivo, a ocorrência de Interações Medicamentosas Potenciais em 1.785 prontuários médicos de pacientes internados em um Hospital Universitário de Londrina, dos quais 49,7% apresentaram alguma potencial interação (73,6% destas apresentaram mais de uma interação). O estudo, com duração de quatro meses, apresentou prevalência para indivíduos do sexo masculino (61%) com valor médio de idade igual a $52,7 \pm 18,9$ anos. As principais interações foram identificadas com o auxílio do *software* Micromedex® e, em teoria, confirmadas mediante análise de amostragem dos respectivos prontuários buscando a ocorrência de sinais e sintomas característicos de efeitos diretos e ou indiretos de algumas interações. Limitações na forma da análise estatística empregada, tamanho da amostra selecionada e apresentação dos resultados tornaram o estudo adequado em seis dos 13 itens avaliados.

Junior et al. (12) avaliaram a ocorrência, em estudo retrospectivo, de Interações Medicamentosas Potenciais em prontuários de pacientes em alas de enfermagem clínica e cirúrgica de um Hospital Universitário localizado em Porto Alegre. A amostragem

ocorreu mediante seleção aleatória de prontuários durante cinco dias (segunda a sexta) não especificados do mês de outubro de 2007. A análise visando a identificação ocorrera mediante emprego do software Micromedex[®]. Foram identificadas 485 interações, com prevalência para aquelas envolvendo captopril e dipirona sódica (29,3%). Dos prontuários avaliados, prevalência para indivíduos do sexo masculino (51,2%) com valores para idade médios iguais a $58,6 \pm 16,9$ anos. Os autores identificaram forte associação entre o número de interações identificadas e o número de medicamentos prescritos e uma fraca associação entre a variável idade e número de interações. O não emprego de métodos estatísticos mais apropriados, somado às inferências não possíveis de realização com base no protocolo descrito (o qual apresentou imprecisões), atribuiu a esse estudo adequação a seis dos 13 itens avaliados.

A Dissertação de Mestrado de Lima (19) corresponde à pesquisa descrita a seguir, na forma de artigo de autoria de Lima e Cassiani (13), não sendo apresentados os resultados gerais do estudo. A avaliação da estrutura do manuscrito, com base na ferramenta proposta por Downs e Black (7), evidenciou limitações relacionadas à análise estatística e divulgação dos resultados, bem como inferências inapropriadas. O manuscrito foi considerado apto em quatro dos 13 itens considerados.

Lima e Cassiani (13) avaliaram a ocorrência de Interações Medicamentosas Potenciais em estudo transversal de duração de um ano (junho de 2006 a junho de 2007) envolvendo análise de 102 prontuários médicos de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário do Ceará. A identificação considerou o uso do software Micromedex[®] e emprego de análises estatísticas buscando uma relação entre a ocorrência de uma interação e o número de medicamentos prescritos, a idade dos pacientes e o tempo de permanência na unidade. Apesar do maior número para pacientes do sexo masculino (64,7%), foram identificadas 311 interações potenciais em 74 prontuários, com maior número de interações associado ao sexo feminino (64%) e entre pacientes cuja idade foi maior ou igual a 60 anos (51,3%). As interações encontraram-se presentes associadas às morbidades relacionadas ao aparelho circulatório (26,6%) e respiratório (25,1%), havendo relação estatisticamente significativa entre o número de medicamentos prescritos e a ocorrência de uma potencial interação, mas não entre as variáveis idade e tempo de permanência. O estudo foi considerado adequado em todas as variáveis propostas por Downs e Black (7).

Lopes (22), em sua monografia, avaliou o fenômeno das Potenciais Interações Medicamentosas envolvendo, retrospectivamente, análise prescrições de antimicrobianos destinada a pacientes da Unidade de Terapia Intensiva Neopediátrica de um Hospital de Ensino em Santa Cruz do Sul durante janeiro e dezembro de 2016. Foram avaliadas 206 prescrições referentes aos pacientes internados, evidenciando prevalência para indivíduos do sexo masculino (54,3%), recém-nascidos (79,6%), com tempo de internação entre oito a 30 dias (55,8%), em uso de antimicrobianos (50,4%) e valor igual a $2,49 \pm 2,31$ medicamentos por paciente. 80,7% dos pacientes em uso de antimicrobianos apresentaram alguma interação medicamentosa potencial, sendo identificados 20 tipos distintos de interações potenciais. Limitações envolvem análise e registro não sistemático das informações e inferências inadequadas ao longo do manuscrito. Considerou-se o estudo apto em cinco dos 13 itens avaliados.

Melo (24), em sua Tese de Doutorado, avaliou retrospectivamente 5666 prescrições de pacientes (adultos e idosos) da Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo visando desenvolver um instrumento preditivo de Reações Adversas Evitáveis no contexto farmacoterapêutico. Dos 647 pacientes assistidos durante os meses de março a agosto de 2006, a média de idade observada foi de $56,7 \pm 19,8$, com tempo de internação de $10,7 \pm 9,4$ dias. Prevalência para indivíduos

adultos (idade entre 18 e 59 anos) (51,2%) e sexo masculino (53,9%), com diferenças estatisticamente significantes para tempo de internação entre idosos (maior tempo) e adultos. Média de medicamentos prescritos igual a $5,7 \pm 2,9$, sendo identificadas 358 Potenciais Interações Medicamentosas ao longo de 3097 prontuários avaliados (58%). O número total de interações identificadas foi igual a 9951 (média de $1,9 \pm 2,5$ interações por prontuário), das quais 4259 (42,8%) apresentaram gravidade moderada e 1940 (26,5%) apresentaram gravidade elevada, ambas com boa documentação científica. Prevalência para aquelas com natureza farmacodinâmica (55,6%). Potenciais perdas não informadas, análises estatísticas inadequadas e inferências imprecisas tornaram o estudo adequado em seis dos 13 itens avaliados.

Novato (20), em sua Dissertação de Mestrado, realizou estudo de natureza observacional e prospectiva no Ambulatório Didático de Geriatria do Hospital das Clínicas (São Paulo) com objetivo de identificar Potenciais Interações Medicamentosas clinicamente significantes. Sua população alvo envolveu 124 indivíduos acima de 60 atendidos na respectiva unidade durante os meses de fevereiro a dezembro de 2003. Dentre o perfil atendido, houve prevalências para indivíduos do sexo feminino (74,2%), com idade entre 70 e 74 anos (22,6%) e portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica (66,9%) e Depressão (65,3%). Das 380 receitas avaliadas, foram identificadas 248 potenciais interações distintas com frequência absoluta ao longo das receitas igual a 679. O estudo apresentou inadequações na forma de recrutamento da amostra, protocolo experimental, tratamento e divulgação dos resultados, sendo considerado adequado em dois dos 13 itens avaliados.

Passos et al. (14) investigaram o fenômeno das Interações Medicamentosas em estudo prospectivo envolvendo 110 pacientes de ambos os sexos internados na Clínica médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, totalizando 990 prescrições distintas avaliadas. Com o auxílio do software Micromedex[®], foram identificadas 511 interações, das quais 63% de natureza moderada. Houve prevalência para indivíduos do sexo feminino (61%) e com idade igual ou superior a 60 anos (53,6%), havendo relação estatisticamente significativa entre a ocorrência de uma interação medicamentosa e o sexo feminino, tempo de permanência na unidade superior a oito dias, número médio de medicamentos prescritos por dia superior a cinco e idade superior a 60 anos. Para o mecanismo de interação, prevalência para aquelas do tipo farmacodinâmica (70%). A não informação referente a possíveis perdas durante o estudo não foram informadas, estando o estudo adequado em 12 dos 13 itens avaliados.

Os resultados fruto da pesquisa de Tese de Doutorado de Paula (3) serão descritos a seguir, sob a forma do manuscrito de autoria de Paula et al. (15). A Tese em questão foi considerada adequada em cinco dos 13 itens avaliados.

Paula et al. (15) avaliaram, em estudo transversal prospectivo, a ocorrência de Interações Medicamentosas em prescrições de 200 pacientes de ambos os sexos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um Hospital Universitário de Recife sobre a perspectiva de condições de morbidade para hepatopatias e nefropatias, uma vez que estas condições tornam os seus portadores mais suscetíveis à ocorrência deste fenômeno. O estudo, com duração superior a um ano (julho de 2013 a dezembro de 2014) identificou a presença de 449 interações, com maior prevalência para indivíduos do sexo masculino (60,5%), com idade igual ou superior a 60 anos (percentual não informado) e não portadores de condição de hepatopatia e nefropatia (48,5%), população esta com maiores valores para tempo de internação ($26,26 \pm 9,18$ dias) e número total de interações (64,36%). Apesar de considerar uma série de variáveis clínicas para validar a ocorrência das Interações Medicamentosas (juntamente ao auxílio do software Micromedex[®]), a apresentação dos resultados e análises estatísticas empregadas não tornam possíveis as inferências realizadas pelos autores, de modo que o

estudo foi considerado adequado em cinco dos 13 itens avaliados.

Pereira (23), em sua monografia desenvolvida durante pesquisa realizada entre agosto de 2013 e abril de 2016 no ambulatório do Hospital Universitário de Brasília, entrevistou 48 pacientes portadores de Diabetes Mellitus a fim de verificar a ocorrência do fenômeno das Interações Medicamentosas envolvendo o uso de fármacos hipoglicemiantes e adesão destes pacientes à farmacoterapia. Identificou prevalência para indivíduos do sexo feminino (72,9%), com idade entre 61 e 70 anos (39,6%). Doenças cardiovasculares e dislipidemias foram as comorbidades mais frequentes, com 83,3% e 60,4% respectivamente. 62,5% dos pacientes apresentaram baixa adesão farmacoterapêutica. A autora identificou um número igual a 162 potenciais interações em 95,8% das prescrições avaliadas utilizando o software Micromedex[®]. Limitações envolveram processo não sistemático de coleta e análise dos dados, bem como realização de inferências inadequadas. O estudo foi considerado adequado em três dos 13 itens avaliados.

Rodrigues e Pinho (16) avaliaram a ocorrência das Interações Medicamentosas em prontuários de pacientes com idade situada entre 29 dias e 18 anos incompletos em Unidade de Pediatria Clínica de um Hospital Universitário em Brasília, com enfoque na determinação do uso de medicamentos não autorizados e não padronizados para a área pediátrica. Dos 110 prontuários avaliados neste estudo prospectivo, houve prevalência para pacientes do sexo masculino (56,4%) com faixa etária entre um a 12 anos (63,6%). Em 67,3% dos prontuários houve prescrição de até cinco medicamentos, prevalecendo aqueles em que havia prescrição de dois. Dipirona foi o medicamento mais prescrito (25,6%), seguido de acetaminofeno (paracetamol) (23,8%). Para medicamentos não autorizados, dipirona (antipirético), ranitidina (tratamento de úlceras) e ácido valpróico (tratamento de crises parciais complexas) frequências relativas respectivamente iguais a 57,4%, 15,8% e 10,9%. Medicamentos não padronizados (ou uso *off label*) sob a forma de acetaminofeno e nistatina (tratamento de infecção causada por *Candida albicans*) apresentaram frequências iguais a 94,7% e 5,3% respectivamente. Das interações potenciais identificadas, 66,7% corresponderam àquelas de natureza moderada. Inadequações na forma da não possibilidade de determinação do universo amostral, somada aos métodos e análises estatísticas realizadas, tornam o manuscrito adequado em sete dos 13 critérios avaliados.

Sousa et al. (17) investigaram, em estudo retrospectivo, a ocorrência de Interações Medicamentosas Potenciais em 60 prontuários de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva Adulto em um Hospital Universitário da Universidade do Ceará. O estudo, que considerou o intervalo de janeiro a dezembro de 2017, utilizando os *softwares* Micromedex[®], Medscape e Drugs.com para identificação de interações, apresentou como resultados a prevalência de indivíduos do sexo masculino (65%) e 639 interações potenciais, sendo 62,75% destas classificadas como moderadas e 30,36% como de sendo de natureza grave. Ainda, 88,58% das interações identificadas corresponderam àquelas do tipo farmacodinâmicas. O estudo apresentou limitações associadas ao protocolo experimental, a não descrição apropriada dos resultados, a incerteza relacionada à representatividade amostral e ocorrência de inferências inadequadas, atendendo a cinco dos 13 itens avaliados.

A Tabela 1 a seguir sumariza as principais informações objeto de investigação no presente estudo, ao passo que o Quadro 1 descreve o ambiente de estudo, o instrumental utilizado para identificação de Interações Medicamentosas Potenciais e a avaliação dos 13 itens que compõem o instrumento proposto por Downs e Black (7).

Tabela 1 – Descrição geral dos resultados envolvendo o perfil de pacientes, prontuários e interações medicamentosas identificadas nos estudos.

Referência	Perfil de Pacientes			Perfil de Prontuários			Perfil de Interações			
	N	Sexo*	Idade	Prescrições	Tempo de Internação (dias)	Número de medicamentos	Farmacocinética	Farmacodinâmica	Outras	Total**
Alvim et al. (9) ^a	82	54% M	60 ± 18	656	8 ± 7,85	10,5 ± 4,7	ni	ni	ni	98 (58 distintas)
Antunes et al. (10) ^a	101	50,5% F	75 ± ni	101	ni	5,8 ± ni	ni	ni	ni	29
Backes (18) ^d	445	ni	54,6 ± 18	1074	nd	9,1 ± 3,7	nd	nd	nd	2929
Barros (21) ^m	68	72,1% F	61 ± ni	ni	na	6,4 ± ni	ni	ni	ni	233
Crussioli-Souza e Thomson (11) ^a	1785	61% M	52,7 ± 18,9	1785	na	7 ± ni	ni	ni	ni	49,7%
Junior et al. (12) ^a	128	51,2% M	58,6 ± 16,9	128	na	10,5 ± 4,1	25,3%	65,5%	9,2%	485 (79,7%)
Lima (19) ^d	102	65% M	56 ± ni	204	14 ± 18,2	1845	150	138	23	311
Lima e Cassiani (13) ^a	102	64,7% M	60 ^{med}	204	9 ^{med}	9 ^{med}	48,2%	44,4%	7,4%	311 em 74 pacientes
Lopes (22) ^m	206	54,3% M	nd	ni	nd	nd	ni	ni	ni	20 distintas
Melo (24) ^t	647	53,9% M	56,7 ± 19,8	5666	10,7 ± 9,4	5,7 ± 2,9	3426	5532	7 ^{far} / 989 ^{des}	9951 (358 distintas)
Novato (20) ^d	124	94,1% F	nd	380	na	nd	ni	ni	ni	679
Passos et al. (14) ^a	110	61% F	57 ± ni	990	13,5 ± ni	8,28 ± ni	30%	70%	na	511
Paula (3) ^t	200	60,5% M	128 ^{>60}	1372	15 ± ni	12,3	(17,9 ± 10)% ^{abs} / (41 ± 5)% ^{met}	8,5 ± 2,3%	32,4 ± 2,8%	83,9 ± 6,7%
Paula et al. (15) ^a	200	60,5% M	ni ^{>60 anos}	ni	ni ^{>20 dias}	nd	ni	ni	ni	449 (86,6%) ^{medi}
Pereira (23) ^m	48	72,9% F	62 ± ni	ni	na	6,7 ± ni	ni	ni	ni	162
Rodrigues e Pinho (16) ^a	110	56,4% M	63,6% ^{1 a 12}	110	7 ± ni	nd	ni	ni	ni	6 distintas
Sousa et al. (17) ^a	60	65% M	ni	60	ni	ni	11,42%	88,58%	na	639 (93,3%)

Legenda: ^a: artigo; ^d: dissertação; ^m: monografia; ^t: tese; ni: não informado; nd: não determinável; na: não aplicável; ^{med}: valor para mediana; * valores expressos em função do sexo prevalente: Masculino (M) ou Feminino (F); ** valores percentuais indicam frequência relativa; ^{>60 anos}: idade superior a 60 anos; ^{>20 dias}: tempo para internação superior a 20 dias; ^{abs}: interação farmacocinética que afeta absorção; ^{met}: interação farmacocinética que afeta metabolismo; ^{medi}: interação medicamentosa do tipo fármaco-fármaco; ^{1 a 12}: percentual de indivíduos com idade entre um e 12 anos.

Quadro 1 – Descrição geral dos resultados envolvendo o ambiente hospitalar estudado, o instrumento adotado para identificação de (potenciais) interações medicamentosas e a qualidade* dos manuscritos identificados, com base no instrumento adaptado e proposto por Downs e Black (7).

Referência	Ambiente	Instrumento	Qualidade*													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Total
Alvim et al. (9) ^a	UTI ^{adulto}	Micromedex [®]	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	9
Antunes et al. (10) ^a	Emergência	Drugs.com	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	5
Backes (18) ^d	Clínicas	Micromedex [®] ; Drug Interaction Facts	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	6
Barros (21) ^m	Ambulatório	Micromedex [®]	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Crussiol-Souza e Thomson (11) ^a	Todo o HU	Micromedex [®]	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	6
Junior et al. (12) ^a	Enfermaria clínica e cirúrgica	Micromedex [®]	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	6
Lima (19) ^d	UTI ^{adulto}	Micromedex [®]	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4
Lima e Cassiani (13) ^a	UTI ^{adulto}	Micromedex [®]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	13
Lopes (22) ^m	UTI ^{neopediátrica}	Micromedex [®] ; Medscape; Drugs.com	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	5
Melo (24) ^t	Clínica Médica	Micromedex [®]	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	6
Novato (20) ^d	Ambulatório Geriátrico	ni	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Passos et al. (14) ^a	Clínica Médica	Micromedex [®]	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	12
Paula (3) ^t	UTI ^{adulto}	Micromedex [®]	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5
Paula et al. (15) ^a	UTI ^{adulto}	Micromedex [®]	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5
Pereira (23) ^m	Ambulatório	Micromedex [®]	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Rodrigues e Pinho (16) ^a	Unidade de Pediatria Clínica	Drugs.com	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	7
Sousa et al. (17) ^a	UTI ^{adulto}	Micromedex [®] ; Medscape; Drugs.com	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	5

Legenda: ^a: artigo; ^d: dissertação; ^m: monografia; ^t: tese; ni: não informado; UTI^{adulto}: Unidade de Terapia Intensiva Adulto; UTI^{neopediátrica}: Unidade de Terapia Intensiva Neopediátrica; HU: Hospital Universitário; *foram considerados 13 itens, que deveriam ser respondidos com “sim”, “não” ou “não possível determinar”. Respostas “sim” equivalem a um ponto, ao passo que as demais não pontuam (valor igual a zero). Quanto maior o número de respostas “sim”, maior a qualidade do estudo. Os itens em questão encontram-se discriminados na seção Materiais e Métodos.

Aspectos comuns e abordados nos manuscritos incluíram classificação das interações por seu grau de risco, classe ATC dos medicamentos utilizados e documentação da literatura que fundamenta o grau de evidência. Os estudos em sua maioria configuraram-se como de natureza retrospectiva. Aspectos positivos e comuns aos manuscritos e Trabalhos de Conclusão de Curso ocorreram em relação à

hipótese/objetivo do estudo (item 1), não havendo aspectos negativos comuns entre os mesmos (nenhum dos manuscritos apresentaram um valor igual a “zero” para um mesmo item). Em relação aos artigos, foram identificados como aspectos positivos (todos apresentaram valor igual a “um”) os itens relacionados à: a) hipótese/objetivo (item 1); b) principais desfechos de interesse (item 2) e; c) intervenção (item 4). Aspectos negativos comuns não ocorreram. Para os Trabalhos de Conclusão de Curso, a hipótese/objetivo (item 1) apresentou-se como variável de semelhança positiva, figurando aspectos relacionados: a) ocorrência de *data dredging* (item 11); b) análise estatística inadequada (item 12) e; c) instrumental utilizado inadequado (item 13), como aspectos comuns e negativos.

Há um escopo de pacientes mais suscetíveis às Interações Medicamentosas Potenciais, como idosos, neonatos, pacientes com debilidades na função renal e ou hepática, imunodeprimidos, pacientes em condições de morbididades em estado de cronicidade, em quadro de comorbidades, em cenário de polifarmacoterapia por tempo prolongado, em período de pós-operatório e em Unidades de Terapia Intensiva. Estas interações, no contexto terapêutico, configuram eventos adversos, aqui entendidos como qualquer sinal, doença ou sintoma apresentado após um tratamento medicamentoso ou procedimento médico, podendo estes (tratamento ou procedimento) estarem ou não relacionados aos sinais, sintomas ou doenças apresentados (3, 10, 15, 16, 20). Convém ressaltar que pacientes em Unidade de Terapia Intensiva são responsáveis pelo consumo de 30% dos recursos financeiros de um Hospital, ainda que ocupem 10% do número total de leitos (3) – realidade que poderia explicar o olhar direcionado nos estudos identificados (3, 9, 13, 15, 17, 19, 22). De modo geral, erros podem envolver: i) prescrição; ii) dispensação e; iii) administração (15). Finalmente, não foi alvo do presente estudo a determinação de relações estatisticamente significantes entre as variáveis quantitativas investigadas, uma vez esses aspectos já se encontram consolidados pela literatura científica internacional (3, 24).

Dechanont et al. (5) sinalizam três fatores importantes associados à ocorrência de interações medicamentosas: a) desconhecimento por parte dos profissionais que prescrevem (médico), dispensam (farmacêutico), preparam e administram (enfermeiro) os medicamentos; b) pouco ou nenhum acesso à sistemas de identificação e; c) uso de medicamentos isentos de prescrição por parte dos pacientes, cuja interação pode manifestar-se tardiamente. Importante salientar que, embora a literatura apresente informações acerca da potencialidade de uma interação medicamentosa, esta pode não ocorrer, sendo necessária a cuidadosa avaliação do prontuário médico (histórico de evolução do paciente) juntamente ao banco de dados acerca das possíveis ou prováveis combinações que resultem em uma interação.

Interações do tipo medicamento-medicamento (principal enfoque dos manuscritos) estão estatisticamente relacionadas às admissões e visitas à Hospitais em 1,1 e 0,1% dos casos respectivamente (5). Contudo, nenhum dos estudos recuperados considera esta variável, partindo de um cenário que busca avaliar as (potenciais) interações como consequência das prescrições realizadas dentro dos Hospitais Universitários. Dito de outra forma: não se considera (ou não se explicita) a possibilidade de um paciente encontrar-se ocupando quaisquer um dos setores do Estabelecimento de Saúde em função de uma interação medicamentosa clinicamente significativa e manifestada decorrente do uso de medicamentos fora do ambiente hospitalar. Finalmente, o reduzido número de estudos identificados através de nossa estratégia de busca parece estar em sintonia ao encontrado por Araújo e Leta (1), que identificaram o reduzido atendimento, por parte dos Hospitais Universitários brasileiros, em relação aos seus princípios estruturantes enquanto Estabelecimentos de Saúde voltados à prática de pesquisa,

ensino e assistência (no qual identificaram maior enfoque ao tradicional binômio ensino-assistência).

O presente estudo, e ainda que tenha considerado maior variação para os descritores empregados (seja para a expressão relacionada às interações medicamentosas, seja para o lócus de estudo), apresenta como limitações o não uso de citações indiretas, o não emprego de outros idiomas, o número de bases consultadas, o fato de apenas um único revisor ter realizado as etapas de busca e seleção de manuscritos e o local onde os descritores empregados deveriam estar. Futuros estudos, assim, deverão considerar estas limitações durante a elaboração da estratégia de busca sistemática, assegurando maior universo amostral.

4. Considerações finais

A detecção precoce de Interações Medicamentosas Potenciais cria cenário favorável à prevenção, redução e ou eliminação de situações cujos desfechos estariam associados ao insucesso farmacoterapêutico e ou surgimento de reações indesejáveis, aspecto chave em ambientes de alta complexidade como Hospitais Universitários, cujo perfil assistencial possui natureza diversa em relação não apenas às ações desempenhadas (demandando esquemas farmacoterapêuticos distintos), mas também aos pacientes assistidos (2). A literatura científica brasileira disponível acerca do estudo de Interações Medicamentosas Potenciais nestes ambientes apresenta reduzido número de pesquisas voltadas para este fim, considerando não apenas o quantitativo de Hospitais Universitários brasileiros, mas também aos setores envolvidos (prevalência para Unidades de Terapia Intensiva) e ou ao perfil de indivíduos objeto de estudo. Os estudos em geral apresentaram baixa qualidade metodológica, estando os vieses relacionados à aspectos de natureza da divulgação do manuscrito, validade interna e validade externa (este último comum aos Trabalhos de Conclusão de Curso).

5. Referências

1. Araújo KM, Leta J. Os hospitais universitários federais e suas missões institucionais no passado e no presente. *História, Ciências, Saúde* 2014; 21(4): 1261-1281.
2. Amaral RO. Prevalência das interações medicamentosas clinicamente manifestada em pacientes hospitalizados: uma revisão sistemática. São Cristóvão: Universidade Federal de Sergipe, 2016. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia.
3. Paula VC. Avaliação dos possíveis eventos clínicos adversos decorrentes de interações medicamentosas potenciais em pacientes internados na UTI de um hospital universitário da cidade do Recife. Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2015. Tese em Ciências Farmacêuticas.
4. Chandrasekhar D, Nair AS, Mathew APR, Baby A, Manikandan A. A prospective study on clinically significant drug-drug interactions by Systematic Review of case files in a South Indian Tertiary Care Hospital. *Journal of Young Pharmacy* 2019;11(3): 285-290.
5. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2014;23: 489-497.
6. Cooke A, Smith D, Booth A. Beyond PICO: the SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. *Qualitative Health Research* 2012;22(10): 1435-1443.
7. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology Community Health* 1998;52: 377-384.
8. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2015;24: 335-342.

9. 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): 353-359.
10. Antunes JFS, Okuno MFP, Lopes MCBT, Campanharo CRV, Batista REA. Interação medicamentosa em idosos internados no serviço de emergência de um hospital universitário. *Revista Mineira de Enfermagem* 2015;19(4): 907-912.
11. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a brazilian teaching hospital. *CLINICS* 2006;61(6): 515-520.
12. Junior FP et al. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. *Revista da AMRIGS* 2009;53(3): 251-256.
13. Lima REF, Cassiani SHB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Revista Latino-americana de Enfermagem* 2009;17(2): 1-7.
14. Passos MMB, Santos RC, Bergamini VG, Souza DC. Interações medicamentosas em pacientes internados na clínica médica de um hospital de ensino e fatores associados. *Revista Brasileira de Farmácia* 2012;93(2): 450-456.
15. Paula VC, Barreto RR, Santos EJV, Silva AS, Maia MBS. Avaliação de eventos clínicos adversos decorrentes de interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Boletim Informativo Geum* 2015;6(3): 83-90.
16. Rodrigues MCS, Pinho DLM. Polifarmacoterapia e interações medicamentosas: perfil de prescrições pediátricas de um hospital de ensino. *Revista Eletrônica Gestão e Saúde* 2013;4(1): 1335-1349.
17. Sousa AB, Oliveira JDML, Cavalcante ALC, Nobre CA, Melo OF, Siqueira RMP. Análise de interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino de Sobral. *Revista Eletrônica Acervo Saúde* 2019;17: 1-9.
18. Backes P. Identificação e avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internados no hospital universitário da UFSC. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2013. Dissertação em Farmácia.
19. Lima REF. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário do Ceará. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 2007. Dissertação em Enfermagem Fundamental.
20. Novato ALS. Perfil de prescrição de medicamentos e interações medicamentosas em pacientes acima de 60 anos atendidos em hospital universitário: uma contribuição à farmacovigilância. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2005. Dissertação em Farmácia.
21. Barros TS. Análise das interações medicamentosas entre anti-hipertensivos, hipolipemiantes e anti-hiperglicemiantes em diabéticos acompanhados no hospital universitário de Brasília. Brasília: Universidade de Brasília, 2016. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia.
22. Lopes BL. Avaliação de prescrições de antimicrobianos e suas interações medicamentosas em pacientes da unidade de terapia intensiva neopediátrica de um hospital de ensino. Santa Cruz do Sul: Universidade de Santa Cruz do Sul, 2017. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia.
23. Pereira LTG. Interações medicamentosas e adesão ao tratamento em portadores de *Diabetes Mellitus* Tipo 2 acompanhados no grupo de diabetes do hospital universitário de Brasília. Brasília: Universidade de Brasília, 2016. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia.
24. Melo DO. Avaliação das 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 injetáveis. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2010. Tese em FÁRMACO e Medicamentos.