

Interações medicamentosas potenciais e perfil de antimicrobianos prescritos para uso ambulatorial no interior da Bahia

Potential drug interactions and profile of antimicrobials prescribed for outpatient use in the interior of Bahia

Posibles interacciones farmacológicas y perfil de antimicrobianos prescritos para uso ambulatorio en el interior de Bahía

Recebido: 01/03/2021 | Revisado: 01/04/2021 | Aceito: 06/04/2021 | Publicado: 17/04/2021

Beatriz da Silva Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2810-7980>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil
E-mail: biia_santos@outlook.com

Manoela Santos da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2798-7680>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil
E-mail: manu_sscravo@hotmail.com

Isadora Oliveira e Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-786X>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil
E-mail: isadoraipereira@hotmail.com

Lucas Brasileiro Lemos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8355-0101>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil
E-mail: brasileirolemos@gmail.com

Gisele da Silveira Lemos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8987-0245>
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil
E-mail: giselesilveiralemos@gmail.com

Resumo

Este trabalho teve como objetivo analisar o perfil de antimicrobianos e as interações medicamentosas potenciais, envolvendo esses fármacos, prescritos para uso ambulatorial no interior da Bahia. Trata-se de um estudo transversal, executado a partir da análise de 404 prescrições de antimicrobianos listados na RDC nº 20/2011, disponibilizadas pela loja Matriz de uma rede de Farmácias, referente ao período de maio de 2018. A análise das interações medicamentosas (IM) foi feita através da base de dados *MICROMEDEX*® versão 2.0 (2011). A classe de antimicrobianos mais prescrita foi a dos β -lactâmicos (27,7%), seguido dos macrolídeos (25,3%) e fluorquinolonas (18,3%). Quanto aos fármacos prescritos em associação, houve predomínio dos antiinflamatórios não esteroidais (23,3%) e analgésicos (19,8%). Observou-se um total de 20 interações medicamentosas diferentes, envolvendo antimicrobianos, com maior frequência para o ciprofloxacino. Após análise das interações pôde-se verificar os riscos relacionados a associações de medicamentos que podem ser minimizados com a análise da prescrição por profissional farmacêutico e sistemas de alertas em prescrição eletrônica.

Palavras-chave: Interações medicamentosas; Prescrições de medicamentos; Anti-infecciosos.

Abstract

This study aimed to analyze the profile of antimicrobials and potential drug interactions, involving these drugs, prescribed for outpatient use in the interior of Bahia. This is a cross-sectional study, carried out based on the analysis of 404 antimicrobial prescriptions listed in the DRC no. 20/2011, made available by the store of a chain of pharmacies, referring to the period of May 2018. The analysis of drug interactions (IM) was made using the *MICROMEDEX*® version 2.0 database (2011). The most prescribed class of antimicrobials was that of β -lactams (27.7%), followed by macrolides (25.3%) and fluoroquinolones (18.3%). As for the drugs prescribed in combination, there was a predominance of non-steroidal anti-inflammatory drugs (23.3%) and analgesics (19.8%). A total of 20 different drug interactions were observed, involving antimicrobials, most frequently for ciprofloxacin. After analyzing the interactions, it was possible to verify the risks related to drug associations that can be minimized with the analysis of the prescription by a pharmaceutical professional and alert systems in electronic prescription.

Keywords: Drug interactions; Drug prescriptions; Anti-infective agents.

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo analizar el perfil de los antimicrobianos y las posibles interacciones farmacológicas, que involucran a estos fármacos, prescritos para uso ambulatorio en el interior de Bahía. Se trata de un estudio transversal, realizado a partir del análisis de 404 prescripciones antimicrobianas enumeradas en la DRC n° 20/2011, puestas a disposición por la tienda de una cadena de farmacias, referidas al período de mayo de 2018. El análisis de interacciones medicamentosas (MI) se realizó utilizando la base de datos MICROMEDEX® versión 2.0 (2011). La clase de antimicrobianos más prescrita fue la de los β -lactámicos (27,7%), seguida de los macrólidos (25,3%) y las fluoroquinolonas (18,3%). En cuanto a los fármacos prescritos en combinación, predominaron los antiinflamatorios no esteroideos (23,3%) y los analgésicos (19,8%). Se observaron un total de 20 interacciones medicamentosas diferentes, que incluían antimicrobianos, con mayor frecuencia para ciprofloxacino. Luego de analizar las interacciones, fue posible verificar los riesgos relacionados con las asociaciones de medicamentos que se pueden minimizar con el análisis de la prescripción por parte de un profesional farmacéutico y los sistemas de alerta en la prescripción electrónica.

Palabras clave: Interacciones farmacológicas; Prescripciones de medicamentos; Antiinfecciosos.

1. Introdução

Atualmente, os medicamentos são a tecnologia em saúde mais utilizada no tratamento e profilaxia de doenças por promover aos pacientes melhores condições de saúde e aumento da expectativa de vida (Neto, Junior & Crozara, 2017). Apesar dos benefícios associados aos medicamentos, nos últimos anos a preocupação com a segurança do paciente tem reforçado a gestão dos riscos relacionados ao seu uso, devido aos diversos erros na terapia medicamentosa recebida pelos pacientes (Brasil, 2008; Pires et al., 2017).

Na prática clínica é comum a necessidade do uso de associações com mais de um medicamento, com fins de potencializar a eficácia terapêutica, reduzir os efeitos adversos dos agentes farmacológicos ou tratar diferentes sintomas e doenças. No entanto, sabe-se que os medicamentos podem interagir entre si quando são usados simultaneamente (Piedade et al., 2015; Araújo et al., 2020). O uso concomitante de cinco ou mais medicamentos é definido como polifarmácia, que é considerada como um fator de risco para o surgimento de interações medicamentosas (IM) e reações adversas, como por exemplo, no caso de alguns anti-inflamatórios que combinados a outros medicamentos podem causar irritação, úlcera gástrica, hemorragia e insuficiência renal (Leite, 2017; Neto, 2017, Silva, 2017).

As IM são definidas como um evento clínico cujos efeitos de um fármaco são alterados pela ação de outro fármaco, fitoterápico, alimento, bebida ou agente químico ambiental (Brasil, 2010). Sua gravidade, prevalência, e possíveis consequências estão relacionadas a variáveis baseadas nas condições clínicas dos pacientes, como idade e presença de comorbidades, número de médicos que prescrevem as drogas, número de medicamentos prescritos e fase da doença (Araújo et al., 2020; Mehralian, 2019). As IM são classificadas como interação medicamentosa potencial (IMP), quando há possibilidade teórica da interação entre dois fármacos ou entre um fármaco e um nutriente, e real (IMR) quando a interação medicamentosa ocorre na prática com apresentação clínica dos efeitos da interação (Piedade et al., 2015; Santos, 2017).

As IM constituem um problema de saúde pública relevante, cerca de 68 a 70% das IMP identificadas demandam cuidados médicos, e aproximadamente 2% colocam em risco a vida do paciente, evidenciando o aumento dos gastos por conta do aumento no tempo de internação (Piedade et al., 2015).

As IM envolvendo medicamentos antimicrobianos (ATM) podem ser ainda mais danosas, uma vez que esses fármacos afetam não somente o paciente como também o ambiente, podendo resultar no surgimento de microrganismos resistentes a qualquer tratamento, além de reações adversas que podem levar ao abandono do tratamento medicamentoso (Silva et al., 2019). Assim as IM podem resultar em aumento da resistência microbiana, que está categorizada como uma das grandes ameaças à saúde da humanidade (WHO, 2012). Desta forma a venda dos ATM no Brasil foi regulamentada desde 2010, alterada pela Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) de n° 20 de 2011, sendo hoje regida pela RDC de n° 471 de 2021 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (Brasil, 2011; Brasil, 2021; Pereira, Silva & Galvão, 2018).

A literatura traz que quase um terço das prescrições de ATM é realizada de forma incorreta, erros de dose, seleção do fármaco, ausência de ajuste de dose para função renal e idade e omissão do tempo de tratamentos (Silva et al., 2019; Alves, Santos & Lemos, 2017), o que gera grandes preocupações com o impacto ao paciente e ao ambiente uma vez que são medicamentos prescritos com elevada frequência. Nesse contexto, a avaliação de prescrições contendo ATM, para análise e identificação de IM, torna-se de extrema necessidade, uma vez que, a grande maioria dos pacientes são submetidos a múltiplos medicamentos, aumentando cada vez mais o risco de exposição a IM graves ou contraindicadas. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi analisar o perfil de antimicrobianos e as interações medicamentosas potenciais, envolvendo esses fármacos, prescritos para uso ambulatorial no interior da Bahia.

2. Metodologia

2.1 Tipo e local de estudo

Estudo transversal, executado a partir da análise de 404 prescrições de antimicrobianos listados na RDC nº 20/2011 (Brasil, 2011), resolução vigente à época da coleta de dados, durante o período de maio de 2018. As prescrições foram disponibilizadas pela loja matriz de uma rede de farmácias localizada em uma cidade pólo, referência para 26 municípios da base regional de saúde sul no sudoeste da Bahia. Esse estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Erros de prescrição e dispensação de antimicrobianos em uma farmácia comunitária”.

2.2 Amostra, processo de amostragem e critérios de inclusão e exclusão

A amostra foi composta pela segunda via de prescrições, retidas na farmácia, após o processo de dispensação do medicamento, sendo documentos do estabelecimento farmacêutico.

Essas vias também são utilizadas pela farmácia para a escrituração e envio semanais à Anvisa através do sistema nacional de gerenciamento de produtos controlados (SNGPC). As prescrições devem ser arquivadas durante dois anos, para atender a quaisquer inspeções sanitárias, e incineradas após esse período de tempo (Brasil, 2011; Araújo et al., 2020).

No cálculo da amostra, realizado com auxílio da ferramenta StatCalc do *software* Epinfo, versão 7.0, considerou-se um erro alfa de 5%, erro beta de 10%, tendo como referência a prevalência de erros de prescrição de um trabalho realizado em hospital brasileiro (292,5 erros por 1000 itens) (Nery et al., 2011), resultando em 303 prescrições. No entanto, durante a realização da coleta, optou-se por coletar todas as prescrições para finalizar um mês de análise, Maio de 2018, totalizando 404 prescrições. Foram considerados como critério de inclusão prescrições com pelo menos um antimicrobiano de uso tópico ou sistêmico, aviadas e retidas pela Farmácia em período determinado na coleta, e foram excluídas aquelas que continham antimicrobianos que não constam na RDC nº 20 de 2011. O mês de análise da coleta de dados, Maio, foi definido através de sorteio entre os doze meses do ano de 2018.

2.3 Coleta de dados

Os dados foram coletados das prescrições retidas no mês estabelecido, e compilados em um formulário de avaliação da prescrição, composto por cinco blocos de conteúdo, elaborado com base no protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos (Brasil, 2013), como parte do Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), da ANVISA e Ministério da Saúde (MS).

Os medicamentos em uso e seus respectivos princípios ativos foram classificados em cada especialidade de acordo com a Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da Organização Mundial de Saúde (OMS). Esta classificação divide os princípios ativos em grupos de acordo com o órgão ou sistema onde eles atuam e de acordo com as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas (WHO, 2012).

Para a realização da análise das IMP, foi utilizada a base de dados *Micromedex*® versão 2.0 (2011), disponível no portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). A *Micromedex* permite a análise de IM, a identificação de medicamentos, comparação entre medicamentos e calculadoras, sendo considerada como padrão de excelência em informação clínica (*Micromedex*, 2020). As interações apresentadas por ele são classificadas por gravidade e pela documentação que as descrevem no meio científico. Em relação à gravidade das IM, podem ser consideradas como: contraindicada, importante (maior), moderada, secundária (menor) e desconhecida. Quanto à documentação, são distribuídas em: excelente, boa, razoável e desconhecida. Além disso, a *Micromedex* apresenta o provável mecanismo de ação da IM, o possível resultado, bem como o manejo clínico da mesma. Em seguida, as interações encontradas nesse estudo foram avaliadas quanto a sua prevalência em trabalhos publicados na literatura, uma vez que todas as IM encontradas tiveram a mesma frequência (sendo escolhidas para apresentação e discussão neste trabalho as IM encontradas em maior frequência na literatura).

Para avaliação de informações específicas do medicamento, foram utilizadas as bulas do profissional, disponíveis no bulário eletrônico registradas na ANVISA (Anvisa, 2020).

2.4 Análise estatística

Os dados foram tabulados com auxílio do programa estatístico Epidata versão 3.1 (Epidata Association, Odense, Dinamarca). Para o processamento e a análise dos dados foi usado o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) IBM Corp, Armonk, Estados Unidos da América versão 21.0. Para a análise descritiva calculou-se as frequências absolutas (FA) e relativas (FR), médias, medianas, intervalo interquartil.

3. Resultados

Foram analisadas 404 prescrições nas quais 219 apresentavam mais de um medicamento prescrito em associação ao antimicrobiano, dessas em 4 prescrições não foi possível identificar os medicamentos associados ao ATM (apresentavam-se ilegíveis), sendo consideradas 215 prescrições para análise de IM. Foram prescritos 404 antimicrobianos e 352 outros medicamentos estavam associados. Em virtude da ilegibilidade dessas prescrições, o número dos medicamentos prescritos em associação passou a ser de 348, totalizando 752 medicamentos, apresentando mediana de 2,0 e intervalo interquartil 1,0.

Realizou-se a distribuição da classe ATC dos antimicrobianos, sendo 33,1% pertencente à classe dos β -lactâmicos, seguidos dos macrolídeos com 25,7%. Os fármacos que apareceram com mais frequência foram a amoxicilina (31,96%) e a azitromicina (25,57%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Perfil de antimicrobianos, pela classe ATC, em prescrições de uso ambulatorial. Jequié, Bahia, Brasil, 2018.

Classificação ATC dos antimicrobianos	N	(%)
Antibióticos β-lactâmicos, penicilinas	112	27,7
Macrolídeos, lincosaminas e estreptograminas	102	25,3
Antibióticos Quinolonas	74	18,3
Outros antibióticos betalactâmicos	26	6,4
Sulfonamidas e trimetopim	24	5,9
Drogas para tratamento de tuberculose	17	4,2
Antifúngico de uso tópico	10	2,5
Anti-infecciosos de uso oftálmico e otológico	10	2,5
Antibióticos Aminoglicosídeos	8	2,0
Outros *	21	5,2
Total	404	100

*outros: antimicrobianos para uso tópico, preparações antiacne para uso tópico, tetraciclina, outros antibióticos, anti-infecciosos para uso oftalmológico, anti-infecciosos para uso otológico. Fonte: Autores.

Os medicamentos mais prescritos para uso concomitante aos antimicrobianos foram os anti-inflamatórios não esteróides (23,3%) e os analgésicos (19,8%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Classificação ATC dos medicamentos prescritos em associação a antimicrobianos em prescrições de uso ambulatorial. Jequié, Bahia, Brasil, 2018.

Classificação ATC dos medicamentos associados	N	(%)
Anti-inflamatórios e anti-reumáticos não esteróides	81	23,3
Analgésicos/antipiréticos	69	19,8
Corticosteróides	43	12,4
Anti-histamínicos	29	8,3
Expectorantes	11	3,2
Opióides	7	2,0
Antiparasitários	7	2,0
Fitoterápico	6	1,7
Antagonistas H ₂	4	1,1
Antimicóticos	2	0,6
Antibióticos para uso tópico	2	0,6
Antieméticos	2	0,6
Antidepressivos	1	0,3
Outros*	33	9,5
Não apresentou classificação	51	14,6
TOTAL	348	100,0

Outros*: solução salina de irrigação, ácido ascórbico (Vitamina C) mais combinações, anestésicos locais, aditivos de solução (aminoácidos), inibidores da bomba de prótons, antifúngicos, preparações de ferro, drogas para constipação, antagonistas do receptor de leucotrieno, antivirais, inibidores da HMG CoA redutase, adrenérgicos inalantes, anticolinérgicos, preparações antiglaucoma e miótica, propulsivos. Fonte: Autores.

Utilizando a base de dados, *Micromedex*®, foram avaliadas as IMP entre todos os medicamentos e entre os antimicrobianos e demais medicamentos contidos nas prescrições, considerando a sua gravidade, documentação e efeito provocado pela mesma. Foram encontradas 105 IM diferentes quando analisado todos os medicamentos contidos nas prescrições. No que se refere aos ATM, observou-se um total de 20 IM diferentes, com maior frequência para o ciprofloxacino. Das interações com ATM 60% corresponderam as IM com gravidade maior, 35% moderada e 5% menores, e quanto a documentação 50% apresentou-se excelente, 30% falha e 20% boa. A partir de então, essas IM foram avaliadas quanto a sua prevalência na literatura, com maior frequência para interações envolvendo as fluorquinolonas (Tabela 3).

Tabela 3 - Perfil de interações medicamentosas potenciais envolvendo antimicrobianos de prescrições de uso ambulatorial. Jequié, Bahia, Brasil, 2018. (N=20).

MEDICAMENTOS	Fr (%)	GRAVIDADE	DOCUMENTAÇÃO	RESULTADO DA INTERAÇÃO*
Ciprofloxacino X Prednisona	5	Maior	Excelente	Resulta em aumento do risco de ruptura do tendão
Ciprofloxacino X Deflazacort	5	Maior	Excelente	Resulta em um aumento do risco de ruptura do tendão.
Moxifloxacino X Dexametasona	5	Maior	Excelente	Resulta em um aumento do risco de ruptura do tendão.
Moxifloxacino com Prednisolona	5	Maior	Excelente	Resulta em um aumento do risco de ruptura do tendão.
Ciprofloxacino X Diclofenaco	5	Moderada	Excelente	Aumento das concentrações plasmáticas de ciprofloxacino.
Ciprofloxacino X Betametasona	5	Maior	Excelente	Resulta em um aumento do risco de ruptura do tendão.
Ciprofloxacino X Sulfato Ferroso	5	Moderada	Falha	Resulta na redução da eficácia da ciprofloxacino
Levofloxacino X Betametasona	5	Maior	Excelente	Resulta em um aumento do risco de ruptura do tendão.
Ciprofloxacino X Sinvastatina	5	Maior	Boa	Resulta em um risco aumentado de miopatia ou rabdomiólise
Levofloxacino X Prednisona	5	Maior	Excelente	Resulta em um aumento do risco de ruptura do tendão.
Ciprofloxacino X Metronidazol	5	Maior	Falha	Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias
Azitromicina X Metronidazol	5	Maior	Falha	Resulta em aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias.
Levofloxacino X Prednisolona	5	Maior	Excelente	Resulta em um aumento do risco de ruptura do tendão.
Outras	35	-	-	-

*Micromedex . Fr: frequência relativa. Fonte: Autores.

4. Discussão

O número de medicamentos prescritos está associado com o aumento do risco, uma vez que há uma proporcionalidade direta entre o número de medicamentos e o desenvolvimento de IM, reações adversas e eventos adversos, desencadeando aumento do tempo de internamento, ineficácia terapêutica, assim como nos custos associados (Alvim et al., 2015). As IM podem ser um acontecimento perigoso, visto que a toxicidade de um medicamento pode ser alterada na presença de outros, trazendo danos à saúde do paciente. As IM são um dos problemas graves de saúde pública e estão relacionadas a danos e aumento de gastos em saúde (Gonçalves, 2016).

Dentre as principais causas de IMP, a de maior predominância consiste no uso concomitante de vários medicamentos (Piedade et al., 2015). Estudos demonstram que o risco para esses eventos cresce cinco vezes mais em pessoas polimedicadas, sendo que as IMP envolvendo antimicrobianos são sete vezes maiores quando o paciente faz uso de quatro ou mais medicamentos (Piedade et al., 2015; Araújo, 2020).

No presente estudo, dentre os antimicrobianos mais prescritos, a classe com maior destaque foi a dos β -lactâmicos. Esse resultado é semelhante ao encontrado por Júnior (2016) em seu trabalho, que analisou a qualidade das prescrições contendo medicamentos antimicrobianos em uma drogaria privada (25,7%). No estudo de Marques & Oliveira (2021), avaliou-se a prescrição de antimicrobianos na Farmácia Básica do Município de Nova Floresta/PB, o resultado também foi semelhante (30%). A segunda classe mais prescrita foram os macrolídeos, apresentando resultado superior quando comparado a um estudo onde foram analisados a dispensação de antimicrobianos (17,5%) (Nogueira et al., 2015). Dentro dessas classes, às substâncias que mais obtiveram destaque de prescrição foram a amoxicilina e azitromicina, respectivamente, conforme encontrado em outros estudos (Nogueira et al., 2015; Alves, Santos & Lemos et al., 2017; Trindade et al. 2017).

Especialistas brasileiros, nas recomendações para o manejo de pneumonia comunitária recomendam o uso de monoterapia com β -lactâmicos ou macrolídeos para pacientes ambulatoriais sem comorbidades, dessa forma, o tratamento inicial é empírico e deve ser baseado no patógeno mais provável no local de aquisição da doença, fatores de risco individuais, presença de doenças associadas e fatores epidemiológicos (Correa et al., 2018). As fluorquinolonas devem ser evitadas sendo reservadas para pacientes com fatores de risco, doença mais grave ou quando não houver outra opção de tratamento, devido as reações adversas graves (FDA, 2021). O estudo de Nogueira et al. (2015) justifica a alta frequência de prescrição da amoxicilina pelo seu amplo espectro e baixa toxicidade, sendo escolhido como tratamento de primeira escolha para vários quadros infecciosos, porém ela está entre os antimicrobianos que mais aumentam os índices de resistência bacteriana e que estão sendo usados de maneira abusiva. A azitromicina, segundo fármaco mais prescrito possui um espectro de ação mais amplo, apresenta melhor tolerabilidade gástrica, tempo de meia vida mais prolongado, promovendo assim administração de apenas uma única dose diária e menor frequência de efeitos adversos (Nogueira et al., 2015; Chaves et al., 2017).

Quanto aos fármacos prescritos em concomitância aos antimicrobianos, obtiveram maior destaque os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e os analgésicos, apresentando resultado semelhante a outros estudos (Silva et al., 2019; Alves, Santos & Lemos, 2017), isso porque são fármacos comumente utilizados para o tratamento de sintomas associados aos processos infecciosos (Silva et al., 2019). No entanto, devido a capacidade desses medicamentos causarem interações e provocarem reações adversas, é preciso ter atenção, uma vez que, a utilização de forma inadequada, com superdosagem ou por tempo prolongado, pode representar perigo à saúde dos usuários (Morais, Comarella & Morais, 2017; Bandeira et al., 2015).

Apesar de haver medicamentos prescritos em concomitância aos antimicrobianos, no presente estudo não foram encontrados resultados que demonstrassem polifarmácia, pois a média que corresponde à quantidade de medicamentos por prescrição foi de 1,8 ($\pm 1,05$). Esse resultado foi inferior ao encontrado em um estudo que avaliou o cumprimento da legislação

quanto à prescrição de medicamentos dispensadas em uma unidade de saúde da família de Nova Conquista na cidade de João Pessoa (PB), onde obteve uma média de 2,4 medicamentos por prescrição (Morais, Comarella & Morais, 2017).

Embora não tenha sido identificado a polifarmácia, várias prescrições continham medicamentos em associação, assim essas foram avaliadas quanto a possíveis interações medicamentosas entre os antimicrobianos e os medicamentos de outras classes. Após análise, e busca comparativa na literatura, foram identificadas as IM mais frequentes. O antimicrobiano mais envolvido em IM, assim como em outros estudos, foi o ciprofloxacino (Silva et al., 2019; Costa, 2016), interagindo com nove medicamentos diferentes.

A gravidade das interações é de grande importância e devem ser avaliadas. É com base nessas avaliações que poderá ser estabelecido o risco/benefício das opções terapêuticas, com dosagens adequadas e ajustes ou modificações nos horários de administração dos medicamentos. Como é o caso do uso de fluoroquinolonas juntamente a outros fármacos, é preciso estar atento a essa associação, pois na maioria das vezes ela demonstra ser de maior gravidade necessitando de condutas para o manejo dessas IM (Costa, 2014). Neste estudo, com exceção da associação com sulfato ferroso e diclofenaco, que possuem gravidade moderada, todas as demais IM apresentam interação de maior gravidade. Dentre as IM com o ciprofloxacino, as de maior prevalência na literatura foram as interações com sinvastatina, metronidazol, prednisona, dexametasona, sulfato ferroso e diclofenaco (Araújo et al., 2020; Bibiana et al., 2019; Dutra, Lemos & Damascena et al., 2019; Neiva et al., 2019; Piedade et al. 2015; Silva et al., 2019).

A IM entre ciprofloxacino e sinvastatina não possui mecanismo de ação esclarecido, porém, há um risco aumentado de miopatia e rabdomiólise, devido à suposta inibição do metabolismo da sinvastatina pela ciprofloxacino (Araújo et al., 2020; Micromedex, 2020). O estudo de Costa (2014), caso clínico, mostrou que uma paciente de 77 anos que fazia o uso de sinvastatina 40 mg, foi hospitalizada após apresentar fraqueza muscular grave, dores musculares generalizadas e manchas escuras na urina após a coadministração de duas doses de ciprofloxacina com seu regime habitual de sinvastatina. Foram feitas análises laboratoriais e percebeu-se que seus níveis de creatina quinase (CK) encontravam-se altos, estando superior a 10 vezes. Após a internação, ambos os medicamentos foram suspensos, e a paciente tratada, notando-se uma melhora nos níveis de CK, demonstrando que houve rabdomiólise induzida pela sinvastatina, provavelmente, devido à sua interação com a ciprofloxacina (Micromedex, 2020).

O uso do ciprofloxacino com o metronidazol demonstrou um risco aumentado do prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma (tempo de ativação e recuperação do miocárdio ventricular) e arritmias (Micromedex, 2020). Quando administrados de forma isolada, o prolongamento do intervalo QT é uma reação adversa característica de ambos, logo seu uso combinado eleva esse risco (Micromedex, 2020; Khan et al., 2019). Alguns estudos trazem ainda que outros sintomas são bastante comuns quando se tem a associação desses medicamentos, como taquicardia ventricular, arritmias ventriculares e outro tipo de arritmia ventricular associada com uma severa redução do débito cardíaco, levando à fibrilação ventricular, e podendo causar à morte do paciente (Araújo et al., 2020; Bibiana et al., 2019).

As interações entre ciprofloxacino e os corticosteróides (prednisona e betametasona) podem resultar em aumento da ruptura do tendão (Micromedex, 2011). A presença dessa ruptura, bem como dos riscos aumentados de tendinite estão relacionados às fluoroquinolonas, e quando essas são associadas aos corticosteróides esses riscos aumentam ainda mais (Silva et al., 2019; Micromedex, 2020). Além disso, essa associação ainda pode causar mucormicose, formar orbito-ribo-cerebral, pulmonar e gastrointestinal gerando complicações caso o paciente seja portador de diabetes mellitus (DM) descompensado, em cetoacidose (Silva et al., 2019).

No caso do ciprofloxacino com sulfato ferroso, tem-se uma interação de gravidade moderada e início de ação rápida. Seu resultado consiste em diminuir a eficácia da ciprofloxacina por conta da quelação do ferro (Micromedex, 2020; Anvisa,

2020). Segundo um boletim divulgado pela Sociedade Brasileira de infectologia (SBI) (2019), as fluoroquinolonas, como o ciprofloxacino, quelam o ferro, provocando inibição das enzimas dioxigenases dependentes de ferro levando a diminuição da maturação das células da cartilagem, o que talvez poderia justificar a tendinopatia e a nefrotoxicidade provocadas por esses fármacos (SBI, 2019). A administração concomitante desses medicamentos não é recomendada, uma vez que, a absorção e biodisponibilidade do ciprofloxacino podem ser prejudicadas (Anvisa 2020a; Sírío-Libânes, 2020).

Outra interação bastante relevante, embora tenha sua severidade moderada é entre a ciprofloxacina e os AINES, nesse caso o diclofenaco. Os anti-inflamatórios quando combinados a outros medicamentos podem levar a diversas reações adversas como irritação, úlcera gástrica causando hemorragia e também insuficiência renal (Silva et al., 2019). A interação do diclofenaco com a ciprofloxacino resulta em aumento das concentrações plasmáticas do ciprofloxacino (Micromedex, 2020), o que pode gerar problemas no sistema nervoso central (SNC) e também convulsões (Silva et al., 2019; Anvisa 2020b).

Embora a associação de alguns fármacos tenha benefícios para a terapia medicamentosa do paciente, algumas delas podem acarretar danos irreparáveis, uma vez que, as IMs atuam de acordo com os fatores de riscos de cada paciente. O uso de vários medicamentos configura uma prática muito comum para os médicos e enfermeiros, já que para eles servem para aumentar a eficácia do tratamento, todavia, isso pode gerar muitos efeitos negativos. Um estudo mostrou que cerca de 10 a 15% dos casos de IM causam toxicidade ou perda da eficácia do medicamento. Nesse mesmo estudo cita que cerca de 3,8% das pessoas dão entrada nos hospitais devido a problemas relacionados a IM (Silva et al., 2019).

As IM envolvendo o uso de antimicrobianos apresentam impacto não só para os microorganismos, mas também para o hospedeiro, pois acarretam danos como risco de toxicidade, aumento da resistência microbiana, e aumento dos custos com a saúde, além do surgimento de reações adversas, o que pode causar um comprometimento na terapia medicamentosa, potencializando esse grande problema de saúde pública (Piedade et al., 2015; Silva et al., 2019; Santos, 2019).

Esse estudo apresentou como limitações o fato de não conseguir avaliar as associações entre variáveis sociodemográficas e interações medicamentosas e o fato de ter sido avaliado em apenas uma localidade, não podendo ter seus dados extrapolados.

No que diz respeito a análise das prescrições, a Resolução do Conselho Federal de Farmácia nº 585 de 29 de agosto de 2013 aborda no seu art. 7º as atribuições clínicas do farmacêutico, em seus incisos I, II, III, IV e V que o cuidado seja realizado de maneira centrada no paciente de forma que eles possam, juntamente com os demais profissionais da saúde, garantir a promoção, proteção, recuperação da saúde, e prevenção de outras doenças, além da realização de intervenções farmacêuticas baseadas nas análises das prescrições com a emissão de pareceres para os demais profissionais da equipe de saúde, auxiliando no planejamento e adequação da farmacoterapia de acordo com a particularidade de cada paciente (CFF, 2013). Pensando nisso, é muito importante que os profissionais da saúde, bem como os farmacêuticos, estejam atentos às associações das prescrições devido o surgimento das IM, pois dessa forma ele irá garantir para os prescritores e pacientes, a consciência dos riscos e dos efeitos adversos dos medicamentos (Folgosa et al., 2021). Essa prática faz com que os efeitos adversos sejam diminuídos ao monitorar os pacientes mais suscetíveis. Logo, percebe-se o quão fundamental é o papel dos farmacêuticos em prevenir, detectar e notificar as IM e os eventos adversos associados a fármacos (Bibiana et al., 2019).

5. Conclusão

A análise das interações medicamentosas em prescrições ambulatoriais realizada nesse estudo, demonstrou que esse é um evento bastante comum de acontecer, e que configura-se como uma problemática de elevada relevância clínica, demonstrando a necessidade de medidas de monitoramento ou até mesmo mudança na terapia medicamentosa. Além disso, pode-se perceber que há riscos relacionados ao uso de ATM quando esses são associados a outros fármacos, o que torna importante a adoção de medidas que limitem a progressão da resistência microbiana e consequentes IM. Dentre essas podemos citar avaliação da

prescrição por profissional farmacêutico a fim de colaborar com o uso racional desses medicamentos, para que sejam evitadas falhas terapêuticas e diminua o aparecimento de toxicidade medicamentosa tanto pelo ajuste do esquema posológico como pelo uso de medicamentos alternativos.

Referências

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico: Cloridrato de Ciprofloxacino. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=LORIDRATO%20DE%20CIPROFLOXACINO>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico: Farmanguinhos Sulfato Ferroso. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ARMANGUINHOS%20SULFATO%20FERROSO>
- Alves, C. D. S., Santos, R. G. & Lemos, G. S. (2017). Análise da completude das prescrições médicas de (antimicrobianos dispensadas em farmácia comunitária de Jequié, Bahia. *Rev. Baiana Saúde Pública*, 41(11), 29:44.
- Alvim, M. M., Silva, L. A., Leite, I. C. & Silvério, M. S. (2015). Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. *Rev Bras Ter Intensiva*, 27(4), 353-359.
- Araújo, C. B. B., Silva, P. R., Bezerra, M. C. R., Paulo, P. T. C., Leite, J. M. S., Moura, A. K. O. & Teixeira, A. (2020). Interações medicamentosas relacionadas ao uso de antimicrobiano em hospitais. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, 16(1), 17-29.
- Bandeira, V. A. C., Herrman, C. T. S., Siqueira, C. M. & Oliveira, K. R. (2015). Análise das prescrições dispensadas em uma unidade básica de saúde do município de Ijuí – RS. *Rev Saúde (Santa Maria)*, 41(1), 229:238.
- Bibiana, B. G., Floriano, S. R., & Borges, M. S. (2019). Avaliação das interações medicamentosas em prontuários de pacientes de uma unidade básica de saúde. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, (6): 9-27.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, 1998 outubro 31.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2008.
- Brasil. Ministério da Saúde. Formulário terapêutico nacional. (2a ed.). <http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, 2011 maio 9.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos do Programa Nacional de Segurança do Paciente. 2013a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 471, de 23 de fevereiro de 2021. Dispõe sobre os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, listadas em Instrução Normativa específica. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, 2021 fevereiro 24.
- Chaves A. C. T., Costa G. M., & Queiroz R. F. (2017). Estudo Comparativo da Atividade Antibacteriana de Azitromicina em Medicamentos de Referência, Genérico e Similar. *Rev. Saúde.Com*, 13(2), 842-849.
- Conselho Federal de Farmácia (CFF). Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, 25, 186, 2013.
- Corrêa, R. A., Costa, A. N., Lundgren, F., Michelin, L., Figueiredo, M. R., Holanda, M., Gomes, M., Teixeira, P. J. Z., Martins, R., Silva, R., Athanzio, R. A., Silva, R. M. & Pereira, M. C. (2018). Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018. *J Bras Pneumol*, 44(5), 405-424.
- Costa, F. G. M. (2016). Identificação e avaliação de potenciais interações medicamentosas em pacientes da unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário Alcides Carneiro. 2016. 60 fl. (Trabalho de Conclusão de Curso – Monografia), Curso de Bacharelado em Farmácia, Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, Paraíba, Brasil.
- Dutra, A. P., Lemos, R. L. M. A. & Damascena, R. S. (2019). Avaliação do Perfil das Interações Medicamentosas e os Fatores Associados em Prescrições Médicas de Pacientes Internados em Unidade de Terapia Intensiva. *Rev. Mult. Psic.* 13(43), 543-558.
- Folgosa, A. L. C., Lestingi, J. P., Meira, M. L. G. T., Diegues, S. N., Orsi, I. M. E., Silva, R. B. V., Silva, R. E. & Santos, G. B. (2021). Interações Medicamentosas em pacientes renais crônicos em hemodiálise. *Research, Society and Development*, 10(2), e44510212789.
- Gonçalves, S. S., Rodrigues, H. M. S., Jesus, I. S., Carneiro, J. A. O., & Lemos, G. S. (2016). Ocorrência clínica de interações medicamentosas em prescrições de pacientes com suspeita de reação adversa internados em um hospital no interior da Bahia. *Revista de Atenção à Saúde*, 14(48), 32-39.
- Júnior, A. G. (2016). Análise das prescrições de antimicrobianos dispensados em uma drogaria da cidade de Colider-MT. *Facider Rev Cient.*, 1(8).

- Khan, Q., Ismail, M., Haider, I. & Ali, Z. (2019). Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug–drug interactions in a cohort of medical inpatients. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118(1), 109-115.
- Leite, J. M. D. S., Moura, A. K. O., Alves, L. P., Rêgo, R. I. A. & Teixeira, A. (2017). Interações Medicamentosas Relacionadas ao Uso de Antibióticos no Setor de Infectologia de um Hospital Universitário. Anais II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde.
- Marques, G. F. & Oliveira, F. S. (2021). Prescrição de Antimicrobianos no Município de Nova Floresta/PB. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, 17(1).
- Mehralian, H. A. Moghaddasi, J., & Rafiei H. (2019). "The prevalence of potentially beneficial and harmful drug-drug interactions in intensive care units" *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 34(1).
- Micromedex® 2.0 Healthcare Series [on line]. Thomson Reuters: 1974-2011. <http://www.periodicos.capes.gov.br>.
- Morais, V. D., Comarella, L. & Moraes, J. D. (2017). Avaliação da qualidade das prescrições medicamentosas dispensadas em uma unidade de saúde da família no município de João Pessoa, Paraíba. *Rev. Eletr. Farm.*, 14(4), 17-27.
- Neiva, L. D. B., Oliveira, M. A. C., Neto, M. P. L., Silva, F. V. F., Santos, M. C., Santos, P. N., Costa, E. M., Oliveira, F. M., Holanda, J. N. P., Silva, G. P. & Próspero, D. F. A. (2019). Interações medicamentosas em pacientes nefrológicos em um Hospital de Referência do Nordeste Brasileiro. *REAS/EJCH* |29, e949.
- Neri, E. D. R., Gadelha, P. G. C., Maia, S.G., Pereira, A. G. S., Almeida, P. C., Rodrigues, C. R. M., Portela, M. P. & Fonteles, M. M. F.. (2011). Erros de prescrição de medicamentos em um hospital Brasileiro. *Revista Associação Médica Brasileira*, 57(3), 306-316.
- Neto, L. M. R., Junior, V. L. C. & Crozara, M. A. (2017). Interações medicamentosas potenciais em pacientes ambulatoriais. *O Mundo da Saúde*, 1(1), 107-115.
- Nogueira, A. G., Moraes, E. V., Toledo, O. R., Oliveira, C. C. & David, F. L. (2015). Falhas na prescrição e dispensação de antimicrobianos em uma farmácia básica na amazônia legal, Brasil. *Rev da Univ Vale do Rio Verde*, 13(1).
- Pereira, J. Q., Silva, M. T., & Galvão, T. F. (2018). Use of antibiotics by adults: a population-based cross-sectional study. *São Paulo Medical Journal*, 136(5), 407-413.
- Piedade, D. V., Silva, L. A. F., Lemos, G. S., Valasques Júnior, G. L., & Lemos, L. B. (2015). Interações medicamentosas potenciais em prescrição, contendo antimicrobianos de uso restrito, de pacientes internados em um hospital no interior da Bahia. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 48(3): 295-307.
- Pires, A. O. M., Ferreira, M. B. G., Nascimento, K. G., Felix, M. M. S., Pires, O. S. & Barbosa, M. H. (2017). Elaboração e validação de Lista de Verificação de Segurança na Prescrição de Medicamentos. *Rev Latino-Am. Enfermagem*, 25(3), 21-29.
- Santos, L. Q. (2019). Uso racional de antimicrobianos no ambiente hospitalar. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, 15(2), 122:132.
- Santos, M. H. B. A (2017). Análise de interações medicamentosas potenciais e de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva. Tese de Doutorado. Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- Silva, P. L. N., Alves, L. S., Fonseca, J. S., Espírito Santo, L. R. & Vaz, M. D. T. (2019). Análise de interação medicamentosa de prescrições médicas contendo antimicrobianos de uma drogaria privada de Minas Gerais. *Journal of Management & Primary Health Care*, 10, e2.
- Sírio-Libânes. Combinações erradas de medicamentos com suplementos ou alimentos podem interferir em seu efeito. <https://hospitalsiriolibanes.org.br/sua-saude/Paginas/combinacoes-erradas-edicamentos-suplementos-alimentos-podem-interferir-efeito.aspx>.
- Sociedade Brasileira de infectologia. Boletim: Quinolonas. <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2019/02/ Boletim_SBI_Jan_2019.pdf>.
- Trindade N. M., Cerdeira C. D., & Santos G. B. (2017). Avaliação do Uso de Antimicrobianos e Perfil de Usuários de Uma Farmácia do Sul de Minas Gerais. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, 15(1), 755-762.
- U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration. Silver Spring, MD: FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections, warns about disabling side effects that can occur together. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143>. Htm
- Viana, M. G. (2012). Antimicrobianos: Análise de prescrições para pacientes de 0-18 anos em drogaria de Aparecida de Goiânia-Go. Pós-graduação em Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia, GO.
- WHO. World Health Organization. (2012). The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.