

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NAS ASSOCIAÇÕES DE ANTIMICROBIANOS DISPENSADOS EM UMA FARMÁCIA DE OURINHOS/SP

DRUG INTERACTIONS IN THE ASSOCIATIONS OF ANTIMICROBIAL EXEMPT ON A PHARMACY IN OURINHOS/SP

¹ELIAS, K. A.; ²GUARIDO, C. F.

^{1e2}Departamento de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos – FIO/FEMM

RESUMO

A associação de antimicrobianos tem sido cada vez mais frequente devido à resistência antimicrobiana, tornando-se cada vez mais necessário avaliar as interações medicamentosas (IM) encontradas nessa associação visando sempre a segurança do tratamento. O objetivo do estudo foi avaliar a frequência de prescrições que contenham associações antimicrobianas em uma unidade da Farmácia Popular do Brasil, entre Outubro de 2014 a Outubro de 2015, e demonstrar os riscos dessa prática. A análise das IM foi realizada através da base de dados "Drugs.com" e classificadas de acordo com sua significância clínica. Foram encontradas neste período 92 prescrições contendo associação entre antimicrobianos, sendo a associação entre Azitromicina/Ciprofloxacino a de maior frequência (24 – 26,09%), todas elas consideradas IM de natureza moderada, pois ambos antimicrobianos prolongam o intervalo QT do eletrocardiograma, aumentando o risco de arritmias ventriculares e morte súbita. De natureza leve, ainda foram encontradas IM entre o Metronidazol/Azitromicina (6,52%), Metronidazol/Ciprofloxacino (2,17%) e Eritromicina/Amoxicilina (1,09%). Diante do exposto, a associação entre antimicrobianos merece atenção e os profissionais de saúde envolvidos prescrição e dispensação devem estar sempre preparados para orientar os pacientes a respeito do seu tratamento farmacoterapêutico.

Palavras-chave: Antimicrobianos. Interações Medicamentosas. Associação.

ABSTRACT

The antimicrobial association has been increasingly frequent due to antimicrobial resistance, making it increasingly necessary to evaluate drug interactions (DI) found this association always seeking the safety of the treatment. The aim of the study was to evaluate the frequency of prescriptions containing antimicrobial associations in a unit of the Popular Pharmacy of Brazil, from October 2014 to October 2015, and demonstrate the risks of this practice. The DI analysis was performed using the database "Drugs.com" and classified according to their clinical significance. They were found in this period 92 prescriptions containing association between antimicrobials, and the association between Azithromycin/Ciprofloxacin the highest frequency (24 to 26.09%), all considered DI moderate nature, as both antimicrobial prolong the QT interval of the electrocardiogram, increasing the risk of ventricular arrhythmias and sudden death. Mild in nature, they were still found between DI Metronidazole/Azithromycin (6.52%), Metronidazole/Ciprofloxacin (2.17%) and Erythromycin/Amoxicillin (1.09%). Given the above, the association between antimicrobial deserves attention and the health professionals involved prescription and dispensing should always be prepared to educate patients about their pharmacotherapeutic treatment.

Keywords: Antimicrobials. Drugs Interactions. Association.

INTRODUÇÃO

O uso de antimicrobianos tem caráter decisório na cura, morte ou invalidez a longo prazo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o uso indiscriminado de antimicrobianos tem proporcionado o surgimento de resistência à diversos patógenos, levando a ineficácia desses medicamentos. Diante deste cenário, tem se desenvolvido diversas ações de combate à resistência antimicrobiana (WHO, 2013).

Diante disto, a associação de antimicrobianos muitas vezes se faz necessária, devendo-se levar em consideração princípios farmacológicos e avaliar principalmente a interação entre eles, sabendo que a atividade antimicrobiana pode potencializar ou reduzir a atividade proposta pela associação, já que cada antimicrobiano age em diferentes alvos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

As interações medicamentosas são eventos clínicos que altera os efeitos de um fármaco, seja eles causados por outros fármacos ou qualquer outra substância. Na administração de dois fármacos eles podem tanto interagir entre si, quanto de forma independente, o que pode ocasionar situações como diminuição ou aumento de seu efeito e até mesmo toxicidade. Existem algumas situações que as interações podem ser benéficas e úteis, porém, deve ser sempre cautelosa e levar em consideração a qual paciente é destinada (idoso, criança, gestante, etc.) (HAMMES et al., 2008; MOURA; ACURCIO; BELO, 2009).

A avaliação das interações medicamentosas no Brasil é deficiente, a maioria dos estudos está relacionado a pacientes que se encontram em ambiente hospitalar. Nesses pacientes, alguns estudos indicam que a incidência de interações medicamentosas é de aproximadamente 2,8%. Porém, em pacientes da atenção primária essa avaliação é muitas vezes inexistente (CRUCIOL-SOUZA; THOMSON; CATISTI, 2008; JANKEL; FITTERMAN, 1993).

Além das interações medicamentosas, a resistência bacteriana à antimicrobianos merece atenção. Essa resistência é a consequência da habilidade de adaptação que os microrganismos possuem. É considerado um problema de saúde pública mundial, ocorrendo devido ao uso indiscriminado de antimicrobianos (SANTOS, 2004; WHO, 2016). As infecções causadas por microrganismos resistentes representam 25% das mortes no mundo e 45% em países em desenvolvimento (NICOLINI et al., 2008).

Mesmo os antimicrobianos sendo sujeitos à prescrição médica, a retenção da mesma não era obrigatória até 2010, o que dificultava o controle e análise do consumo. Assim, com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 44/2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os antimicrobianos passaram a ter sua venda controlada com o objetivo de reduzir o consumo irracional de antimicrobianos e consequentemente a resistência bacteriana (BRITO; CORDEIRO, 2012; CAMARGO et al., 2012).

Diante do exposto, o objetivo do presente artigo foi avaliar a frequência das prescrições contendo a associação entre dois antimicrobianos e demonstrar os riscos desta prática.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal realizado em uma unidade da Farmácia Popular do Brasil, na qual analisou-se todas as prescrições médicas e odontológicas contendo associação de dois antimicrobianos, dispensados entre Outubro de 2014 a Outubro de 2015. Os dados foram coletados e tabulados através do software Microsoft Excel® 2013.

As prescrições foram distribuídas de acordo com as variáveis: mês de prescrição, antimicrobiano 1, antimicrobiano 2 e tipo de prescritor. Os prescritores foram agrupados de acordo com o serviço prestado, sendo médicos do Sistema Único de Saúde (SUS) e médicos e dentistas de serviços privados.

A análise das interações medicamentosas foi realizada através da base de dados "Drugs.com" e classificadas de acordo com sua significância clínica, como:

- **Ausente:** a associação não apresentava nenhum risco quanto às interações medicamentosas;
- **Leve:** interações mínimas na associação, as quais devem avaliar seus riscos, optar por drogas alternativas e/ou realizar a monitoramento do tratamento;
- **Moderada:** combinações que normalmente devem ser evitadas ou usadas apenas em situações especiais.
- **Grave:** alta significância clínica, onde as associações devem ser evitadas pois os riscos das associações supera seus benefícios.

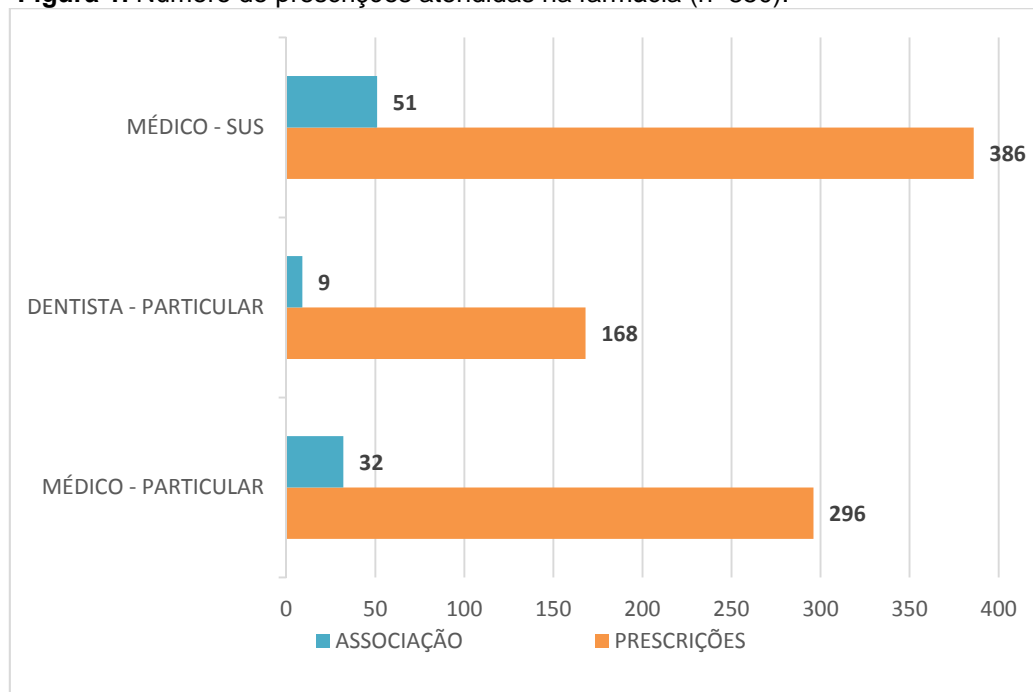
RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram encontradas 850 prescrições contendo antimicrobianos, na qual 303 (35,65%) de médicos particulares, 169 (19,88%) de dentistas particulares e 378 (44,47%) de médicos do SUS.

O maior número de prescrições foi proveniente de médicos do SUS, com 51 (55,43%); seguidos dos médicos e dentistas particulares 32 (34,78%) e 9 (9,78%), respectivamente.

A distribuição entre as prescrições e o tipo de prescritor, bem como as associações de antimicrobianos pode ser observada na **Figura 1**.

Figura 1. Número de prescrições atendidas na farmácia (n=850).



A fim de se evitar a resistência de antimicrobianos é importante que os profissionais de saúde envolvidos na prescrição propiciem o uso racional de medicamentos. Para isso deve-se levar em conta a realização de culturas microbiológicas e antibiograma, prescrevendo assim antimicrobianos que visem um melhor efeito terapêutico (PETRY; PLETSCHE; FERRAZZA, 2008). Sobre a procura pela Farmácia Popular ser de prescrições de médicos do SUS e médicos e dentistas particulares, Santos-Pinto, Costa, Osório-de-Castro (2011) avaliaram que isso possa acontecer devido a diversos aspectos, tanto como a existência contínua de medicamentos e bom atendimento, como pela falta de medicamentos no SUS ou insatisfação com os serviços públicos.

Dessas prescrições, 92 (10,82%) continham associação entre dois antimicrobianos conforme descrito na **Tabela 1**.

Tabela 1. Frequência das associações de dois antimicrobianos encontradas nas (n=92).

ANTIMICROBIANO 1	ANTIMICROBIANO 2	n	FREQUÊNCIA (%)
Ciprofloxacino	Azitromicina	24	26,09
Amoxicilina	Ciprofloxacino	12	13,04
Metronidazol	Amoxicilina	9	9,78
Metronidazol C. Vag.	Metronidazol	9	9,78
Cefalexina	Amoxicilina	6	6,52
Metronidazol	Azitromicina	6	6,52
Metronidazol C. Vag.	Ciprofloxacino	5	5,43
Clindamicina	Ciprofloxacino	3	3,26
Ciprofloxacino	Cefalexina	3	3,26
Doxiciclina	Ciprofloxacino	3	3,26
Metronidazol	Ciprofloxacino	2	2,17
Metronidazol C. Vag.	Azitromicina	2	2,17
Metronidazol C. Vag.	Cefalexina	2	2,17
Cefalexina	Azitromicina	1	1,09
Clindamicina	Cefalexina	1	1,09
Doxiciclina	Azitromicina	1	1,09
Eritromicina	Amoxicilina	1	1,09
Metronidazol C. Vag.	Sulfametoxazol Trimetropina	1	1,09
Penicilina	Ciprofloxacino	1	1,09
TOTAL		92	100,00

Os antimicrobianos de maior frequência nas associações foram o Ciprofloxacino (28,80%), a Azitromicina (18,48%) e a Amoxicilina (15,22%). As associações de maior frequência foram em relação à Azitromicina e Ciprofloxacino, representando um total de 24 (26,09%) do total de prescrições, na qual 21 (87,50%) eram provenientes de médicos do SUS. A segunda maior associação foi entre Ciprofloxacino e Amoxicilina, num total de 12 (13,04%), sendo todas prescritas por médicos particulares.

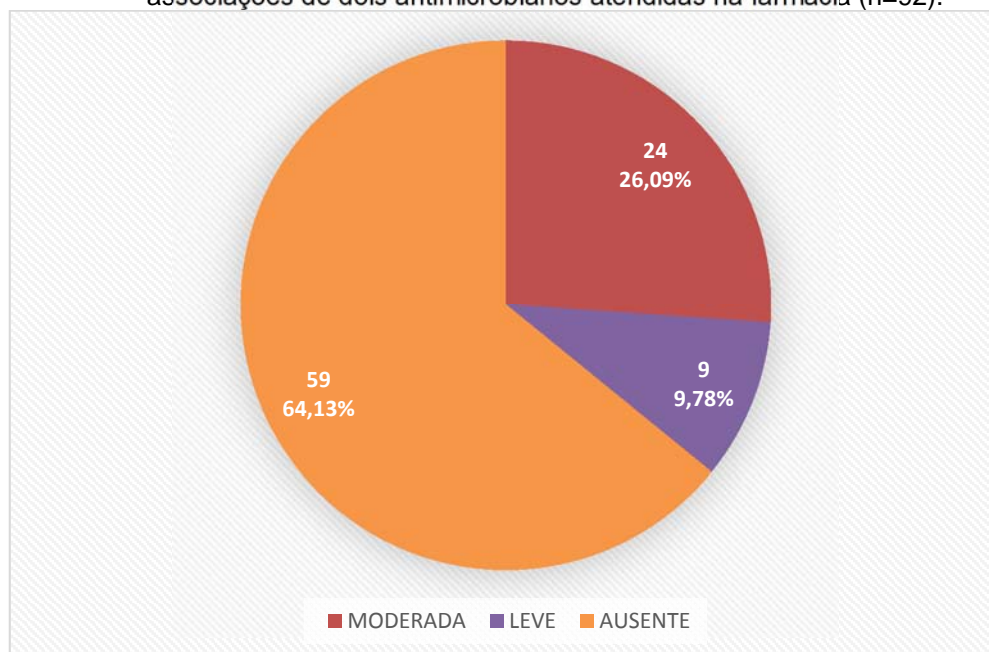
O Ciprofloxacino é um antimicrobiano da classe das fluorquinolonas com amplo espectro de ação contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos (CUEVAS-ALPUCHE et al., 2015; ECHOLS, 1993; SUÁREZ OLIVARES; VERA VIDAL, 2011).

A Azitromicina pertence à classe dos macrolídeos indicada em infecções causadas por organismos suscetíveis, em infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia, em infecções da pele e tecidos moles, em otite média aguda e infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite (BAKHEIT; AL-HADIYA; ABD-ELGALIL, 2014; LU et al., 2015; MCMULLAN; MOSTAGHIM, 2015).

A Amoxicilina tem um amplo espectro no tratamento de infecções bacterianas causadas por microrganismos gram-positivos e gram-negativos (MALIK; LITMAN, 2006; SALVO et al., 2009).

Ao ser analisadas as interações medicamentosas entre as associações, 24 (26,09%) foram classificadas como moderadas, 9 (10,87%) como leves e 59 (63,04%) ausentes conforme demonstra a **Figura 2**.

Figura 2. Classificação das interações medicamentosas, segundo o Drugs.com, nas associações de dois antimicrobianos atendidas na farmácia (n=92).



Todas as interações moderadas foram entre Ciprofloxacino/Azitromicina (26,09%); já as classificadas como leves foram entre Metronidazol/Azitromicina (6,52%) e Metronidazol/Ciprofloxacino (2,17%); Eritromicina/Amoxicilina (1,09%).

A associação entre Ciprofloxacino/Azitromicina é considerada de natureza moderada, devido a capacidade de ambos prolongarem o intervalo QT do eletrocardiograma, aumentando o risco de arritmias ventriculares e morte súbita, tornando-se ainda maior quando o paciente possui condições predisponentes como cardiomiopatias e deficiências eletrolíticas. O uso dessa associação deve ser cuidadoso e seguir um monitoramento clínico, aconselhando o paciente a procurar assistência médica caso apareçam sintomas como tonturas, vertigens, desmaios, palpitações, falta de ar e alterações no ritmo cardíaco (GLASSMAN; BIGGER, 2001; KNORR; MOSHFEGHI; SOKOLOSKI, 2008; WITCHEL; HANCOX; NUTT, 2003).

Poucos estudos sugerem que o Metronidazol possa aumentar o intervalo QT do eletrocardiograma. Sendo assim, sempre que a mesma estiver associada à um medicamento que sabidamente aumente esse intervalo, deve-se levar em consideração os mesmos riscos e cuidados mencionados na associação entre Ciprofloxacino/Azitromicina, ou seja, arritmias ventriculares e morte súbita. Desta forma, associar o Metronidazol tanto com a Azitromicina quanto com o Ciprofloxacino são interações consideradas de natureza leve devido a limitação de dados à respeito do Metronidazol (ALTIN; KANYILMAZ; BAYSAL, 2011; KNORR; MOSHFEGHI; SOKOLOSKI, 2008; KOUNAS et al., 2005; RAY et al., 2012).

Os estudos a respeito da associação entre antimicrobianos macrolídeos e penicilinas, como ocorre entre Eritromicina/Amoxicilina, apresentam dados divergentes. Alguns deles sugerem que possa ocorrer sinergismo nessa associação, já outros, antagonismo. Sendo assim, o monitoramento da eficácia terapêutica deve sempre ser realizado ao se associar essas duas classes de antimicrobianos, porém, não existe nenhum cuidado especial que deva ser tomado (COHN; JUNGKIND; BAKER, 1980; JOHANSEN, 2000; PENN; WARD; STEIGBIGEL, 1982).

A presença de antimicrobianos com via de administração oral foi a mais frequente, em 73 (79,35%) das associações. O restante, 19 (20,65%), havia a associação entre um antimicrobiano de administração oral e outro antimicrobiano de administração tópica, sendo eles em sua totalidade o Metronidazol Creme Vaginal. Todas essas associações contendo o Metronidazol Creme Vaginal foram prescritas por médicos do SUS e na maioria das vezes o mesmo foi associado com Metronidazol de administração oral.

Conforme o número de fármacos utilizados aumenta, o risco de interações medicamentosas aumenta significativamente. Mesmo àquelas interações de natureza leve e menor significado clínico, dependendo da gravidade da doença, podem levar a piora da condição clínica de pacientes com doenças mais severas (BROWN, 2000). Além disso, as interações medicamentosas podem aumentar consideravelmente os custos em saúde, devido as interações que podem causar e a necessidade de testes de diagnósticos para acompanhar os desfechos (JANKEL; MCMILLAN; MARTIN, 1994).

Quando se opta por associar dois ou mais antimicrobianos é fundamental que se tenha conhecimento das possíveis interações e que tanto o paciente quanto o microrganismo podem sofrer as consequências, mesmo que recomendado em

situações específicas, dessa interação. Essas consequências vão desde a toxicidade dos antimicrobianos, a resistência bacteriana e o maior custo de tratamento para o paciente (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Avaliar as interações medicamentosas em prescrições provenientes da atenção primária ainda é um fator limitante, onde muitos estudos são realizados com grupos terapêuticos específicos e com pequenas populações. Nicolini et al. (2008) encontraram, em um estudo realizado em uma farmácia pública da cidade de São Paulo, interações medicamentosas em 8% das prescrições que continham antibióticos, sendo 57,1% classificadas como gravidade baixa e 42,9% de gravidade moderada (NICOLINI et al., 2008).

Escolher corretamente o antimicrobiano e dar todas as orientações necessárias aos pacientes é responsabilidade de todos os profissionais de saúde envolvidos, desde a prescrição até a dispensação do mesmo. No ato da dispensação, o farmacêutico torna-se um profissional imprescindível na avaliação das prescrições, estabelecer o uso racional de medicamentos e praticar a atenção farmacêutica. Na dispensação de antimicrobianos o profissional deve estar atento não só às interações medicamentosas, mas também aos mecanismos de resistência bacteriana a fim de contribuir com estratégias que a evitem.

A principal limitação do estudo foi a falta de informações referentes ao paciente, como idade, sexo, diagnóstico, condição de saúde e co-prescrições. Dessa forma, fomos impossibilitados de analisar outras variáveis que contribuem para o risco de outras interações medicamentosas e se elas resultaram em reações adversas.

CONCLUSÕES

A avaliação das interações medicamentosas nas associações de antimicrobianos dispensados em uma farmácia de Ourinhos/SP sugere que as mesmas, mesmo não sendo elevadas, merecem atenção. No ato da dispensação, o farmacêutico deve estar sempre preparado para orientar os pacientes sobre todos os aspectos de seu tratamento farmacoterapêutico, com o objetivo de evitar as interações medicamentosas, não só nas associações de antimicrobianos, mas também no combate à resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

- ALTIN, C.; KANYILMAZ, S.; BAYSAL, S. QT interval prolongation due to metronidazole administration. **The Anatolian Journal of Cardiology**, v. 11, n. 5, p. 468–469, 2011.
- BAKHEIT, A. H. H.; AL-HADIYA, B. M. H.; ABD-ELGALIL, A. A. Chapter One – Azithromycin. In: **Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology**. [s.l: s.n.]. v. 39p. 1–40.
- BRITO, M. A. DE; CORDEIRO, B. C. Necessidade de novos antibióticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 4, p. 247–249, ago. 2012.
- BROWN, C. H. Overview of drug interactions. **US Pharm**, v. 25, n. 5, 2000.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill Brasil, 2012.
- CAMARGO, E. C. G. et al. Proposta sobre uso de dados de receitas de antimicrobianos retidas: a experiência EUREQA. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 5, p. 985–990, maio 2012.
- COHN, J. R.; JUNGKIND, D. L.; BAKER, J. S. In vitro antagonism by erythromycin of the bactericidal action of antimicrobial agents against common respiratory pathogens. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 18, n. 6, p. 872–876, dez. 1980.
- CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C.; CATISTI, D. G. Avaliação de prescrições medicamentosas de um hospital universitário brasileiro. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 32, n. 2, p. 188–196, jun. 2008.
- CUEVAS-ALPUCHE, J. et al. [Efficacy and safety of ciprofloxacin treatment in urinary tract infections (UTIs) in adults: a systematic review with meta-analysis]. **Gaceta médica de México**, v. 151, n. 2, p. 225–44, 2015.
- ECHOLS, R. M. The selection of appropriate dosages for intravenous ciprofloxacin. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 31, n. 5, p. 783–787, 1993.
- GLASSMAN, A. H.; BIGGER, J. T. Antipsychotic Drugs: Prolonged QTc Interval, Torsade de Pointes, and Sudden Death. **American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 11, p. 1774–1782, 1 nov. 2001.
- HAMMES, J. A. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 4, p. 349–354, dez. 2008.
- JANKEL, C. A.; FITTERMAN, L. K. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. **Drug safety**, v. 9, n. 1, p. 51–59, jul. 1993.
- JANKEL, C. A.; MCMILLAN, J. A.; MARTIN, B. C. Effect of drug interactions on outcomes of patients receiving warfarin or theophylline. **American journal of hospital pharmacy**, v. 51, n. 5, p. 661–666, 1 mar. 1994.

JOHANSEN, H. K. Antagonism between penicillin and erythromycin against *Streptococcus pneumoniae* in vitro and in vivo. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 46, n. 6, p. 973–980, 1 dez. 2000.

KNORR, J. P.; MOSHFEGHI, M.; SOKOLOSKI, M. C. Ciprofloxacin-induced Q-T interval prolongation. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 65, n. 6, p. 547–551, 15 mar. 2008.

KOUNAS, S. P. et al. QT Interval Prolongation and Torsades de Pointes Due to a Coadministration of Metronidazole and Amiodarone. **Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 28, n. 5, p. 472–473, maio 2005.

LU, Z. K. et al. Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. **Expert opinion on drug safety**, v. 14, n. 2, p. 295–303, fev. 2015.

MALIK, Z. A.; LITMAN, N. Ampicillin and amoxicillin. **Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics**, v. 27, n. 11, p. 434–436, nov. 2006.

MCMULLAN, B. J.; MOSTAGHIM, M. Prescribing azithromycin. **Australian prescriber**, v. 38, n. 3, p. 87–89, jun. 2015.

MOURA, C. S.; ACURCIO, F. A.; BELO, N. O. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. **Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société canadienne des sciences pharmaceutiques**, v. 12, n. 3, p. 266–272, 2009.

NICOLINI, P. et al. Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 689–696, abr. 2008.

PENN, R. L.; WARD, T. T.; STEIGBIGEL, R. T. Effects of erythromycin in combination with penicillin, ampicillin, or gentamicin on the growth of *Listeria monocytogenes*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 22, n. 2, p. 289–294, ago. 1982.

PETRY, R. D.; PLETSCH, M. U.; FERRAZZA, M. Considerações sobre os medicamentos dispensados pelo SUS no município de Garruchos - RS. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 3, p. 503–508, set. 2008.

RAY, W. A. et al. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, p. 1881–1890, 2012.

SALVO, F. et al. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 8, n. 1, p. 111–118, 17 jan. 2009.

SANTOS, N. DE Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 13, n. spe, p. 64–70, 2004.

SUÁREZ OLIVARES, A. T.; VERA VIDAL, V. Uso y abuso del ciprofloxacino. **MEDISAN**, v. 15, n. 3, p. 384–392, 2011.

WHO. **Antimicrobial use**. Disponível em:
<<http://www.who.int/drugresistance/use/en/>>. Acesso em: 20 jul. 2016.

WHO. **Antimicrobial resistance**. Disponível em:

<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>>. Acesso em: 26 jul. 2016.

WITCHEL, H. J.; HANCOX, J. C.; NUTT, D. J. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 23, n. 1, p. 58–77, fev. 2003.