Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2012;33(2):291-298
ISSN 1808-4532

Análise de potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital veterinário do noroeste paulista como ferramenta do serviço de farmácia hospitalar para reduzir suas reais manifestações

Ana Gabriela dos Reis[1]; Paula Mateus Guimarães[2]; Tábata Salum Calille Atique[3]; Adriana Antônia da Cruz Furini[4*]

[1] Farmacêutica do Hospital Veterinário "Dr. Halim Atique" e Especialista em Farmácia Hospitalar pelo Centro Universitário de Rio Preto-UNIRP.
[2] Farmacêutica do Hospital Veterinário "Dr. Halim Atique" e Especialista em Farmácia Hospitalar pelo Centro Universitário de Rio Preto-UNIRP.
[3] Farmacêutica Mestre e Coordenadora Administrativa do Hospital Veterinário "Dr. Halim Atique".
[4] Professora Mestre dos cursos de Farmácia e Medicina Veterinária do Centro Universitário de Rio Preto-UNIRP;
Farmacêutica do Hospital Veterinário "Dr. Halim Atique".

RESUMO

A associação entre medicamentos é uma ferramenta terapêutica amplamente utilizada, devido à existência de comorbidades. Contudo, essa prática eleva o índice de interações medicamentosas (IM), que podem ser benéficas ou acarretar danos à vida do paciente. Nesse contexto, os farmacêuticos de um hospital veterinário do noroeste paulista, implantaram em sua rotina a análise de todas as prescrições por meio de softwares e programas on line quanto à ocorrência de potenciais IM relacionadas à farmacoterapia de animais internados. Foram analisadas 5.376 prescrições, aviadas pelo serviço de farmácia hospitalar no período de 01 de junho de 2009 a 20 de dezembro de 2010. Todas foram elaboradas pelos médicos veterinários da instituição aos animais de pequeno porte que após atendimento ambulatorial permaneceram sob regime de internação. As IM estiveram presentes em 4,92% (n=265) das prescrições, as mais incidentes ocorreram entre ampicilina e heparina com 23,8% (n=63); ranitidina e cetoprofeno 12,9% (n=34); alimento e cefalexina 11,7% (n=31); cetoprofeno e heparina 9,4% (n=25) e metoclopramida e tramadol 8,3% (n=22). Quanto à gravidade, a maioria 52,4% (n=139) foi classificada como de nível menor; 24,9% (n=66) moderadas, 11% (n=29) potencialmente fatais, e 11,7% (n=31) não foram classificadas. As informações sobre estudos de IM e interações alimentares em animais são escassas, embora seja comum a ocorrência de IM na prática clínica. Assim essa avaliação tem o papel principal de alertar o médico veterinário prescritor para as consequências dessas no tratamento medicamentoso do animal e ainda no prognóstico da doença.

Autor correspondente: Adriana Antônia da Cruz Furini - Centro Universitário de Rio Preto-UNIRP - Rua Ivete Gabriel Atique nº 45 - Bairro Boa Vista CEP.15025-300 - São José do Rio Preto - São Paulo - telefone: (17) 3201-3360 - e-mail:cruzdri@ig.com.br

Palavras-chave: Interação de Medicamentos. Prescrição de Medicamentos. Serviço de Farmácia Hospitalar. Medicina Veterinária.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos são importantes ferramentas nos serviços de saúde, seja no âmbito hospitalar ou domiciliar (Pepe & Castro, 2000; Secoli, 2001; Girotto & Silva, 2006; Marques & Zuchi, 2006). Muitas vezes, devido às comorbidades, a efetividade da farmacoterapia é maior quando se faz uso de vários medicamentos, e assim, é comum a prática clínica da polimedicação (Secoli, 2001; Moura et al., 2007; Daniel & Garrido, 2009; Ansari, 2010; Lee et al., 2010a; Bagatini et al., 2011; Schutz et al., 2011). Contudo, o fácil acesso aos medicamentos, aliado a administração concomitante de vários agentes terapêuticos, não garante ao paciente a efetividade e segurança da terapêutica, pois associado a esses fatores, está a ocorrência de possíveis IM e alimentares (Secoli, 2001; Arrais et al., 2007; Lima & Cassiani, 2009; Reis & Cassiani, 2011).

As interações caracterizam-se pela modificação da ação terapêutica de um fármaco na presença de outro, seja pela administração simultânea de medicamentos ou de alimentos, ocorrendo também quando dois fármacos interagem por mecanismos físico-químicos (Secoli, 2001; Miyasaka & Atallah, 2003; Becker, et al., 2007; Lopez Vázquez et al., 2005; Hammes et al., 2008; Lima & Cassiani, 2009; Daniel & Garrido, 2009; Santos-Oliveira, 2009; Gonzaga et al., 2009; Jacomini & Silva, 2011). As do tipo farmacocinéticas podem prejudicar diretamente as concentrações tissulares e séricas do medicamento, ao passo que as farmacodinâmicas podem reduzir ou anular o efeito farmacológico de um ou ambos os fármacos (Miyasaka & Atallah, 2003; Bleich et al., 2009; Daniel & Garrido, 2009; Lima & Cassiani, 2009; Zhang et al., 2009; Lee, 2010b). Desta maneira, esses eventos afetam o resultado terapêutico esperado, pois além dos fatores intrínsecos dos

fármacos, existem aqueles relacionados ao paciente (idade, genética, patologias e alimentação) e da administração do medicamento (dose, via, posologia), que influenciam de maneira significativa para ocorrência das mesmas (Secoli, 2001; Reis & Cassiani, 2011; Schutz et al., 2011).

Na prática, as interações ocorrem de 3% a 5% entre os pacientes que utilizam de 2 a 3 medicamentos e, aqueles que usam mais de 10 medicamentos, o número de possíveis IM pode atingir 82% (Bleich et al., 2009; Secoli, 2010). Destacam-se também como a causa de hospitalização de 3% dos pacientes (Becker et al., 2007; Mateti et al., 2011). Apesar de em algumas situações serem benéficas, como por exemplo, em anestesiologia, na maioria das vezes são imprevisíveis e indesejáveis, devido à anulação do efeito terapêutico ou como fator adjuvante na ocorrência de reações adversas ou iatrogênicas (Cruciol-Souza & Thomson, 2006; Moreno et al., 2007; Lopez Vázquez et al., 2005; Hammes et al., 2008; Bleich et al., 2009; Lee, 2010b; Bagatini et al., 2011; Jacomini & Silva, 2011). Entretanto, quando representam risco à vida do paciente, devem ser indiscutivelmente evitadas (Becker et al., 2007).

A grande variedade de produtos e as fórmulas farmacêuticas complexas elevam proporcionalmente a probabilidade da ocorrência das IM e dificultam a identificação das mesmas (Pepe & Castro, 2000; Marques & Zuchi, 2006; Hammes et al., 2008; Ansari, 2010). Essa situação exige que o profissional de saúde atualize-se constantemente. A prescrição dos medicamentos contribui substancialmente para o sucesso da terapêutica, contudo, não menos importante, é a dispensação responsável destes produtos ao paciente. Assim, a análise da prescrição pelo farmacêutico possibilita identificar, corrigir ou reduzir possíveis riscos associados à terapêutica, assim como a ocorrência real de IM (Pepe & Castro, 2000; Arrais et al., 2007; Moura et al., 2007; Silva et al., 2010). Esse estudo possuiu o intuito de identificar as principais IM relacionadas à farmacoterapia de animais internados em um hospital veterinário do noroeste paulista.

MATERIAL E MÉTODOS

Descrição da amostra

Estudo do tipo retrospectivo, com delineamento transversal e descritivo, no qual foram analisadas 5.376 prescrições aviadas pelo serviço de Farmácia Hospitalar de um hospital veterinário, localizado em São José do Rio Preto, interior do estado de São Paulo. O período do estudo foi de 01 de junho de 2009 a 20 de dezembro de 2010. Todas as prescrições foram destinadas a animais de pequeno porte que, após atendimento ambulatorial, foram submetidos ao regime de internação. Critérios de exclusão não foram adotados, devido à análise ser de 100% das prescrições que são enviadas a farmácia. Quanto aos animais de grande porte, as prescrições são realizadas por horário, conforme solicitação do medico veterinário ao setor de farmácia.

Análise das IM

As prescrições enviadas à farmácia através de programa informatizado foram analisadas pelos farmacêuticos utilizando-se dois *softwares*: P. R. Vade-Mécum Brasil 2005-2006 e *Drug Interaction Facts on Disc* versão 1.0 Medifor Inc; 1999, além dos bancos de dados *on line* dos *sites* www.medscape.com, 1994-2012 e www.drugs.com (*Veterinary Product Database)*, 2000-2012. Com exceção do *software* Vade Mécum, as IM foram classificadas pelas demais fontes de consulta de acordo com sua gravidade em níveis:

Menor: podem causar alterações no estado clínico do paciente, porém não há necessidade de alterar o esquema terapêutico.

Moderado: levam à piora do estado clínico do paciente. Neste caso, a terapia medicamentosa deve ser avaliada e alterada.

Maior: potencialmente graves e fatais, ou que causam debilidade ao estado clínico do paciente. Requer imediata intervenção médica.

Destaca-se que a identificação das IM não necessariamente resultou em reais manifestações das mesmas.

Particularidades das análises: medicamentos e alimentos

Para a alimentação dos animais internados na instituição é oferecido, de acordo com as necessidades calóricas diárias individuais, ração úmida em latas da marca Guabi®, sendo para gatos, Top Cat Peixe Latas® (Guabi, 2011a), e cães, Faro Adultos Carne Lata® (Guabi, 2011b). Segundo especificações do fabricante, há na composição dos produtos uma porcentagem de íons cálcio e fósforo, 0,4% e 0,2%, respectivamente, além de outros minerais não especificados (2,5%) e elevada concentração de gorduras saturadas devido à presença de "miúdos". Portanto, avaliou-se a possibilidade de interações entre os medicamentos administrados aos animais e a formulação da dieta oferecida.

Análise estatística

Empregou-se o teste estatístico do qui-quadrado para verificar associação entre o número de medicamentos prescritos e a ocorrência de IM. Os cálculos foram realizados no programa BioEstat (Ayres, 2003). Os valores de p menores que 0.05 foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS

Do total de 5.376 prescrições analisadas, 265 tinham interações (4,92%). Destacaram-se aquelas entre ampicilina e heparina injetáveis com 23,8% (n= 63), seguida de cetoprofeno e ranitidina injetáveis, com 12,9% (n= 34), alimento e cefalexina drágea com 11,7% (n=31), cetoprofeno e heparina injetáveis (n= 25) perfazendo 9,4% e metoclopramida e tramadol injetáveis (n= 22), atingindo 8,3% (Tabela 1).

Na classificação das interações segundo seu nível de significância e gravidade, foram verificados os seguintes valores: 24,9% (n= 66) foram classificadas como

moderadas, enquanto que 52,4% (n= 139) de nível menor, e 11% (n= 29) potencialmente fatais. Aquelas que não receberam classificação atingiram 11,7% (n= 31) (Tabela 1).

O tramadol foi o fármaco que mais esteve envolvido nas IM classificadas como severas (n=29), quando associado com morfina (n= 7), 2,6% e com metoclopramida (n= 22), 8,3%. Contudo, sua interação com a ondansetrona (n= 11), 4,2%, foi classificada como moderada.

De acordo com o número de medicamentos por receita, as prescrições contendo quatro medicamentos foram as que apresentaram maior número de interações, com total de 69 (Tabela 2). No entanto, essas interações não obtiveram significância estatística em relação aquelas com 2 ou 3 medicamentos. Entretanto, o nível de significância estatística foi verificado para presença de 2 ou 3 medicamentos e interações, quando comparado a utilização de 6 ou 7 medicamentos ($p < 0.0001$–Qui-quadrado) (Tabela 3).

Tabela 1: Identificação das possíveis interações medicamentosas do tipo fármaco/fármaco em 265 prescrições, seus respectivos efeitos e classificação quanto ao nível de gravidade.

Fármaco/Fármaco	Efeito	Total	Nível
ampicilina/ heparina injetáveis	Aumento do risco de sangramento	63	Menor
cetoprofeno/heparina injetáveis	Aumento do risco de sangramento.	25	Moderada
cetoprofeno/ ranitidina injetáveis	Alteração plasmática do AINE	34	Menor
cianocobalamina drágea/omeprazol cápsula	Redução da absorção da cianocobalamina	2	Menor
cianocobalamina drágea/ ranitidina injetável	Redução da absorção da cianocobalamina	16	Menor
doxiciclina/fenobarbital injetáveis	Redução da meia vida da doxiciclina	5	Moderada
doxiciclina/furosemida injetáveis	Redução da função renal	8	Menor
doxiciclina injetável/ sulfato ferroso drágea	Formação de quelato durante biotransformação	2	Moderada
fenobarbital/metoclopramida injetáveis	Potencialização do efeito sedativo	2	Moderada
fenobarbital injetável/ metronidazol comprimido	Redução da concentração plasmática do metronidazol	3	Moderada
fenobarbital injetável/ prednisona cápsula	Redução das concentrações do corticosteroide	4	Moderada
heparina/meloxican injetáveis	Aumento do risco de sangramento	3	Moderada
hidróxido de alumínio comprimido/ sucralfato suspensão oral	Redução da adesão do sucralfato à mucosa estomacal	5	Moderada
hidróxido de alumínio comprimido/sulfato ferroso drágea	Redução da absorção oral do íon	3	Moderada
metoclopramida/tramadol injetáveis	Risco de convulsão aumentado	22	Maior
morfina/tramadol injetáveis	Potencialização do efeito depressor do SNC	7	Maior
omeprazol cápsula/ sulfato ferroso drágea	Reduz a absorção do ferro	3	Moderada
ondansetrona/tramadol injetáveis	Efeito analgésico reduzido	11	Moderada
ranitidina injetável/ sulfato ferroso drágea	Reduz a absorção do íon ferro	12	Menor

Tabela 2: Identificação das possíveis interações medicamentosas do tipo fármacos e alimentos em 265 prescrições, seus respectivos efeitos e classificação quanto ao nível de gravidade.

Fármaco/Alimento	Efeito	Total	Nível
alimento*/ cefalexina drágea	Redução da absorção intestinal da cefalexina	31	NC
alimento/sulfato ferroso drágea	Redução da absorção do íon	4	Menor

*alimento: ração úmida; NC: não classificada

Tabela 3- Número total de interações de acordo com o número de medicamentos por receita.

Número de medicamentos por receita	Interações (n)	%	Significância
2*	55	20,8	$p < 0.0001$
3*	68	25,7	$p < 0.0001$
4	69	26,0	
5	47	17,7	
6	19	7,2	
7	7	2,6	
TOTAL	265	100	

*p significante para receitas com 2 ou 3 medicamentos

DISCUSSÃO

Na medicina veterinária tem sido cada vez mais frequente e necessária a participação do farmacêutico, tanto na dispensação do medicamento quanto na atenção e prestação de informações científicas ao médico veterinário e ao proprietário do animal, sendo, portanto, essencial que se tenha os mesmos cuidados que aqueles para o consumo humano; uma vez que estes têm sido rotineiramente utilizados em animais devido às limitações de formas farmacêuticas disponíveis na indústria farmacêutica veterinária (Hölsö et al., 2005; Ceresia et al., 2009; Lust, 2009). No hospital desse estudo não existe um programa destinado à educação continuada dos médicos veterinários. Assim, quando há interações medicamentosas nas prescrições, os médicos são informados pelos farmacêuticos para que possam efetuar modificações no esquema terapêutico inicialmente proposto, antes que a medicação seja administrada ao animal.

Como a maioria (90,48%) dos medicamentos alvo deste estudo são os de uso humano, as comparações foram realizadas neste contexto. Cruciol-Souza & Thomson (2006), com análise de 1.785 e Moura et al. (2007) com 452 prescrições, divulgaram os respectivos valores de 22% e 49,7% para presença de interações, enquanto que o obtido neste estudo foi de 4,92%. O resultado superior aos nossos, descrito por Cruciol-Souza & Thomson (2006), pode estar relacionado ao fato de que na rotina diária daquele hospital não são realizadas análises de interações por nenhum método, e assim elas repetem-se diariamente e também devido à elevada média de sete medicamentos por prescrição. Sabe-se que a utilização de *softwares* como banco de dados, fornecem informações sobre IM podem reduzir as reais manifestações das mesmas, pois o farmacêutico, ao saber que os fármacos interagem entre si, entrará em contato com o prescritor e juntos buscarão alternativas para troca dos medicamentos, adequação dos horários e verificação de reais manifestações clínicas do uso concomitante. Por outro lado, Moura e colaboradores (2007), adotaram como critério, a presença de pelo menos um psicofármaco na prescrição, enquanto que este estudo analisou a IM de todas as classes terapêuticas das prescrições.

Quanto ao nível de significância, Hammes e colaboradores (2008) divulgaram que o mesmo é maior quando o paciente faz uso de pelo menos seis medicamentos, e Guastaldi (2006), com uso de pelo menos quatro. Ao contrário do que foi descrito, este estudo verificou significância estatística com o uso de dois ou três medicamentos (somatória de 117). As IM mais envolvidas nesses casos de significância foram entre cefalexina e alimento; heparina com ampicilina ou cetoprofeno. Os resultados aqui descritos são discordantes da literatura. Convém citar que as IMs e alimentares mais prevalentes; entre ampicilina e heparina (n=63), estava presente em 20 prescrições contendo até três medicamentos. Para essa mesma quantidade de medicamentos e IM entre cefalexina e alimento (n=31), o número foi de 25 vezes. Na prática clínica desse Hospital Veterinário essa ocorrência, das IM, estarem presentes em prescrições com mais ou menos medicamentos não tem significado para avaliação dos animais, dado que o fato mais importante é a presença ou não de IM. Ademais, a avaliação de IM e alimentares pelos farmacêuticos têm o papel principal de alertar o médico veterinário prescritor para as consequências que essas podem acarretar no tratamento do animal e ainda no prognóstico da doença.

De acordo com a fonte que indica a existência desta IM, não há classificação quanto à gravidade e por se tratar de um hospital veterinário é preciso considerar a facilidade e a comodidade para administrar os medicamentos devido à baixa cooperação do paciente para a adesão ao tratamento. A forma farmacêutica padronizada da cefalexina é a drágea, portanto sua administração é por via oral, e para facilitá-la é preciso fazer com que o medicamento se torne um atrativo ao animal, dessa maneira a solução encontrada para que os pacientes deglutam o medicamento foi associá-la a uma pequena porção de ração. A partir dos resultados obtidos, modificações podem ser sugeridas, dado que a interação entre essa cefalosporina e alimento possuírem número amostral importante, assim esse medicamento poderia ser substituído pela enrofloxina (quinolona de uso veterinário), o que evitaria a ocorrência de tal interação. Por outro lado, para a ampicilina, apesar de ser a forma injetável a selecionada e, portanto sua administração não depender da colaboração do paciente, é preciso que os cateteres estejam pérvios. Para que os índices desta IM sejam reduzidos, é sugerida a substituição do anticoagulante por solução salina na desobstrução dos cateteres, uma vez que há estudos demonstrando igualdade de eficácia de ambas (Rubio et al., 2001; Pumarola et al., 2007).

Em relação às IM, o maior número foi verificado quando a heparina estava associada a algum medicamento, tanto com ampicilina (n=63), cetoprofeno (n=25) e meloxicam (n=3), por mecanismo farmacodinâmico, em que o risco de hemorragia está aumentado devido à inibição da agregação plaquetária (Drugs.com, 2000-2012).

Porém, como se trata de uma solução diluída de heparina com concentração de 70IU/mL e com administração em pequeno volume, a coagulação sistêmica não é afetada (Gonçalves et al., 1998). A necessidade de tal utilização justifica-se pelo regime de internação, no qual é comum a utilização do cateter venoso periférico para administração intermitente de medicamentos, e a permeabilidade do dispositivo é mantida com essa solução (Rubio et al., 2001; Oliveira & Silva, 2006; Moncaio & Figueiredo, 2009), que evita complicações e incompatibilidades entre medicamentos (Gonçalves et al., 1998; Cabrera et al., 2009; Oliveira & Silva, 2006; Moncaio & Figueiredo, 2009). Nesse contexto, esta segue as recomendações de padronização das instituições norte americanas *The American Hospital Formulary Service* e *National Intravenous Therapy Association*, para a concentração de 10UI a 100UI de heparina sódica por mililitro de solução fisiológica (Golçalves et al., 1998). Convém frisar que a solução de heparina não é inócua e pode interagir com medicamentos como o diazepam, petidina, prometazina, morfina, gentamicina e tetraciclinas, dependendo da concentração (Gonçalves et al., 1998; Rubio et al., 2001).

Apesar de representar um número pequeno (n=7), a IM entre morfina e tramadol é classificada como grave, e pode levar o paciente ao quadro de depressão respiratória independente da via de administração dos fármacos

(Valadão et al., 2002; Vidal et al., 2006; Anghelescu et al., 2008; Duarte et al., 2009). Mesmo se tratando de uma IM grave, é preciso fazer a associação entre os opióides para obtenção de analgesia pós-operatória segmentar prolongada e eficaz, devido à presença de receptores específicos na medula espinal (Valadão et al., 2002; Freitas et al., 2008). A morfina, é o opióide de escolha nesses pacientes, pois possui baixa absorção sistêmica e elevado poder analgésico espinal, devido à ação em receptores *mu* e *kappa*. Por outro lado, o tramadol, é agonista fraco de receptores opióides, portanto pode não produzir o efeito analgésico na potência e intervalo de tempo esperados (Baraka et al., 1993).

A IM entre tramadol e metoclopramida pode ter efeito excitatório, como por exemplo, convulsões, uma vez que a associação entre o opióide e outras substâncias epileptogênicas têm efeito aditivo (Drugs.com, 2000-2012; P.R. Vade-Mécum, 2005-2006). Neste caso, é rotina o monitoramento dos animais, a fim de evitar possíveis complicações caso haja manifestação clínica das IM. Sabe-se que o tramadol tem atuação em vias serotoninérgica e noradrenérgica, bloqueando, em nível espinhal, impulsos nociceptivos da dor, dado que esse mecanismo é significante para ação analgésica da droga (Santos et al., 2010). Contudo, um de seus feitos indesejáveis é o vômito, que pode ser controlado com associação à ondansetrona. Porém, a associação do tramadol a ondasetrona torna-se inviável pelo bloqueio da via serotoninérgica pelo antiemético, pois, assim, pode-se reduzir a analgesia produzida pelo opióide em até 50%. Ademais, devido ao antagonismo de mecanismos de ação, até mesmo a ação antiemética da ondansetrona fica prejudicada, não sendo, esta, portanto, a primeira escolha. (Arcioni et al., 2002; Santos et al., 2010). Então, apesar de o risco de convulsões estar maior, por possuírem mecanismos de ação diferentes, aconselha-se a associação entre metoclopramida e tramadol com clara necessidade da avaliação do histórico do paciente.

Em medicina veterinária, assim como na humana, a via oral é mais vantajosa. Em algumas espécies, tal fato deve-se ao menor custo de aplicação e manipulação, assim como o reduzido risco de infecções quando comparado aos estéreis, além de serem indolores ao animal (Barbosa, 2010). Por outro lado, a desvantagem dessa via para animais, é a necessidade de adicionar o medicamento a pequenas porções de alimento, fato que aumenta a incidência das interações entre os medicamentos e alimentos, como observada em nossos dados (13,21%). Como exemplo, a absorção da cefalexina e do sulfato ferroso fica prejudicada quando administradas com alimentos (Spénard et al., 2005; Cançado et al., 2010). O uso de refeições ricas em gorduras pode prejudicar a absorção de drogas pertencentes à classe 1 segundo a *Biopharmaceutics Classification System* (BCS), cuja classificação permite identificar o comportamento farmacocinético *in vivo* de alguns fármacos, dentre eles se encontram a doxiciclina, o metronidazol e o fenobarbital (Custodio et al., 2008). Estes chegam à circulação sanguínea por difusão simples, e a presença de outras substâncias presentes nos alimentos pode interferir neste processo, o que reduz a biodisponibilidades dos medicamentos e, como consequência, seu efeito terapêutico (Spénard et al., 2005; Custodio et al., 2008).

É sabido que, não somente a presença de alimentos pode prejudicar a absorção dos medicamentos, mas a alteração do pH estomacal é um fator determinante que também pode limitar a biodisponibilidade de algumas substâncias, a exemplo da vitamina B_{12} e do ferro. A absorção da cianocobalamina depende das proteínas R e do fator intrínseco secretado pelas células parietais do estômago (Garcia et al., 1998; Papini-Berto & Burini, 2001; Paniz et al., 2005; Forrellat Barrios & Hernández Ramírez, 2009; Froese & Gravel, 2010). As IM da cianocobalamina, com omeprazol e a ranitidina, observadas em nossos resultados, decorrem do aumento do pH estomacal pela inibição da bomba de prótons e antagonismo de receptores H_2, respectivamente (Garcia et al., 1998; Papini-Berto & Burini, 2001; Paniz et al., 2005; Forrellat Barrios & Hernández Ramírez, 2009; Froeses & Gravel, 2010). Da mesma maneira, o sulfato ferroso também tem diminuição de sua absorção pela interação com os inibidores da secreção de ácido clorídrico, uma vez que o íon, para ser absorvido, necessita estar em meio ácido, para que permaneça na forma ferrosa, que é mais bem absorvida (Garcia et al., 1998; Papini-Berto & Burini, 2001; Cançado, 2009). Uma solução para tal seria a administração da vitamina B_{12} e do íon ferro por via parenteral. Porém, quando não é possível utilizar os medicamentos nas formas injetáveis, o uso da ranitidina é imprescindível e aconselha-se um intervalo entre as administrações de, pelo menos seis horas, e para o omeprazol, de 48 horas (Loureiro et al., 2008).

Ainda em relação aos protetores gástricos, observa-se neste estudo, a ocorrência de IM devido à associação da ranitidina com o cetoprofeno. Entretanto, esta associação é eficaz quando o paciente faz uso contínuo do antinflamatório não esteróide, pois a incidência de úlceras é maior naqueles que fazem uso diário superior a quatro semanas (Yeomans et al., 2006; Hamza & Dionne, 2009). O cetoprofeno não é o medicamento de escolha para uso contínuo, por isso, a princípio, a associação com a ranitidina é desnecessária. Ademais, para obter proteção gástrica mais eficiente, e ainda evitar IM, seria mais vantajoso utilizar um fármaco pertencente ao grupo dos inibidores da bomba de prótons, que têm efeito prolongado, devido à inibição permanente (necessidade de produção de novas enzimas) da atividade *in vivo* bomba de prótons, em relação à ranitidina que, por sua vez, é inferior a 24 horas (Yeomans et al., 2006).

Em algumas situações, o espaçamento entre as administrações de medicamentos que interagem entre si é uma estratégia que evita, efetivamente, a ocorrência da IM. Porém, quando há necessidade de associar fármacos com meia vida elevada e, com a capacidade de induzir ou inibir enzimas hepáticas responsáveis pela biotransformação são necessárias outras medidas. Dessa forma, requerem cuidados os indutores da CYP P450: fenobarbital, prednisona e metronidazol (Perucca 2005; Monteiro et al., 2007; Sinz et al., 2008). O barbitúrico induz a atividade da CYP3A4 e, consequentemente, todos os medicamentos que são substratos dessa enzima terão sua biodisponibilidade reduzida, o que significa efeito terapêutico prejudicado (Sinz et al., 2008; Cabrera et al., 2009). A situação torna-se mais delicada quando o anticonvulsivante é associado à prednisona que também induz a atividade da CYP3A4. O fenobarbital possui meia vida de 99 horas, com variação para mais ou para menos de 18 horas, ou seja, de 4 a 5 dias (Hardman & Limbird, 1996; Katzung, 2005). Portanto, o intervalo entre as administrações ou a troca por outro

corticoide, não são suficientes para evitar a IM, uma vez que o fenobarbital pode reduzir a concentração de todos os fármacos desta classe. Neste caso, o médico veterinário deve realizar a monitoração do paciente (Medscape.com, 1994-2012).

As prescrições aviadas pelo serviço de Farmácia Hospitalar não contemplam a inclusão de medicamentos controlados pela portaria nº 344 de 12 de outubro de 1998, da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Desta maneira não foi possível avaliar possíveis IM desses fármacos com os demais apresentados neste estudo.

Embora seja comum a ocorrência de IM na prática clínica, tanto na farmacoterapia em humanos quanto em animais, é importante que os profissionais envolvidos na prescrição e dispensação tenham conhecimento científico das principais e saibam que, independente da gravidade, elas devem ser evitadas, a fim de não provocar danos ao paciente.

ABSTRACT

Analysis of potential drug interactions in prescriptions from a veterinary hospital in the northwest of São Paulo state as a tool for the hospital pharmacy service to reduce their clinical manifestations

Combinations of drugs are widely used in medical treatment because of the presence of comorbidities. However, this practice increases the rate of drug interactions (abbreviated to IM in Portuguese), which can be beneficial or harmful to the patient. Against this background, pharmacists at a veterinary hospital in upstate São Paulo implemented a routine procedure of analyzing all medical prescriptions for the occurrence of potential IM in the treatment of hospitalized animals. A retrospective survey of 5,376 prescriptions issued between June 1, 2009 and December 20, 2010 was carried out. Drug interactions were present in 4.92% (n = 265) of prescriptions, the most frequent being those between ampicillin and heparin, with 23.8% of all IM (n = 63); ranitidine and ketoprofen, with 12.9% (n = 34); food and cephalexin, with 11.7% (n = 31); ketoprofen and heparin, with 9.4% (n = 25); and metoclopramide and tramadol, with 8.3% (n = 22). With regard to severity, the majority of IM, 52.4% (n = 139), were classified as mild, 24.9% (n = 66) as moderate, 11% (n = 29) as potentially fatal and 11.7% (n = 31) were not classified. Published data on IM and food interactions in animals are scarce, although their occurrence is common in clinical practice. Thus, this assessment mainly has the purpose of alerting the prescribing veterinary doctor to the consequences of IM in the drug treatment of animals and also in the disease prognosis.

Keywords: Drug Interactions. Drug Prescriptions. Hospital Pharmacy Service. Veterinary Medicine.

REFERÊNCIAS

Anghelescu DL, Ross CE, Oakes LL, Burgoyone LL. The safety of concurrent administration of opioids via epidural and intravenous routes for post-operative pain in pediatric oncology patients. J Pain Symptom Manage. 2008;35(4):412-9.

Ansari JA. Drug interaction and pharmacist. J Young Pharm. 2010; 2(3):326-31.

Arcioni R, Rocca MD, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT_3 spinal receptor involvement in acute pain in humans. Anesth Analg. 2002;94:1553-7.

Arrais PSD, Barreto ML, Coelho HLL. Aspectos dos processos de prescrição e dispensação de medicamentos na percepção do paciente: estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil. Cad Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2007;23(4):927-37.

Ayres M, coord. Bioestat 3.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém, PA: Sociedade Civil Mamirauá; 2003.

Bagatini F, Blatt CR, Maliska G, Trespash GV, Pereira IA, Zimmermann AF, Storb BH, Farias MR. Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide. Rev Bras Reumatol. 2011;51(1):20-39.

Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A. A comparioson of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. Can J Anaesth. 1993;40(4):308-13.

Barbosa AIOGN. Novas formas farmacêuticas para uso veterinário. [Monografia]. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa; 2010.

Becker ML, Caspers PWJ, Kallewaard M, Bruinink RJ, Kylstra NB, Heisterkamp S, Valk V, Veen AA, Stricker BHC. Determinants of potential drug–drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands. Pharm World Sci. 2007;29:51-7.

Bleich GW, Bleich A, Chiamulera P, Sanches ACC, Schneider DSLG, Teixeira JJV. Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil. São Paulo Med J. São Paulo, 2009;127(4):206-10.

Cabrera MAS, Dip RM, Furlan MO, Rodrigues SL. Use of drugs that act on the cytochrome p450 system in the elderly. Clinics. 2009;64(4):273-8.

Cançado RD. Deficiência de ferro. Prática Hospitalar. 2009;61:48-51.

Cançado RD, Lobo C, Friedrich JR. Tratamento da anemia ferropriva com ferro por via oral. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010; 32(2):114-20.

Ceresia ML, Fasser CE, Rush JE, Scheife RT, Orcutt CJ, Michalski DL, Mazan MR, Dorsey M T, Bernardi SP. The Role and Education of the Veterinary Pharmacist. Am J Pharm Educ. 2009;73(1):1-9.

Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interaction in a Brazilian teaching hospital. Clinics. 2006;61(6):515-20.

Custodio J, Wu CY, Benet LZ. Predicting grug disposition, absorption/ elimination/ transporter interplay and the role of food on drug absorption. Adv Drug Deliv Rev. 2008;60(6):717-33.

Daniel EF, Garrido CF. Ocorrência de possíveis interações medicamentosas em residências de um bairro do município de Marília, SP. Rev Bras Farm. 2009;90(1):54-8.

Duarte LTD, Fernandes MCBC, Costa VV, Saraiva RA. Incidência de depressão respiratória no pós-operatório em pacientes submetidos à analgesia venosa ou peridural com opioides. Rev Bras Anestesiol. 2009;59(4):409-20.

Drug Interaction Facts on Disc [computer program]. Versão1.0. Medifor Inc;1999.

Drugs.com. Drug Information Online [Database Internet]. 2000-2012. Available from: http://www.drugs.com/drug_interactions.php.

Forrellat Barrios M, Hernández Ramírez P. Deficiencia de vitamina B12: ¿tratamiento oral o parenteral? Rev Cubana Hematol Inmunol Med Tranf. 2009;25(1):1-8.

Freitas GC, Carregaro AB, Lopes C, Tamiozzo FS, Cruz FSF, Festugatto F, Mazzanti A. Analgesia trans e pós-operatória da morfina ou fentanil por via epidural em cães submetidos à biópsiaatlanto-axial. Ars Veterinaria. 2008;24(2):103-9.

Froese DS, Gravel RA. Genetic disorders of vitamin B12 metabolism: eight complementation groups – eight genes. Expert Rev Mol Med. 2010;12(e37)November. doi:10.1017/S1462399410001651.

Garcia LYC, Mota ACA, Odone Filho V, Vaz FA.C. Anemias carenciais na infância. Pediatria. 1998; 20(2):112-25.

Girotto E, Silva PV. A prescrição de medicamentos em um município do Norte do Paraná. Rev Bras Epidemiol. 2006;9(2):226-34.

Gonçalves VCS, Gutiérrez MGR, Glashan RQ. Manutenção de cateteres venosos periféricos de longa permanência com infusão intermitente. Acta Paulista Enferm. 1998;11(3):79-91.

Gonzaga CC, Passarelli Jr O, Aamodeo C. Interações medicamentosas: inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina II, inibidores diretos da renina. Rev Bras Hipertens. 2009;16(4):221-5.

Guabi. Canal PET. Gatos. Produtos. TopCat. Disponível em:http://www.guabi.com.br/pet/pop_produtos.asp?codigo=37. Acesso em: 21 de fevereiro de 2011a.

Guabi. Canal PET. Gatos. Produtos. Faro. Disponível em:http://www.guabi.com.br/pet/pop_produtos.asp?codigo=10. Acesso em: 21 de fevereiro de 2011b.

Guastaldi RBF. Interações medicamentosas potenciais: um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. [Mestrado]. São Paulo, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, USP, 2006.

Hammes JA, Pfuetzenreitter F, Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2008;20(4):349-54.

Hamza M, Dionne RA. Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. Curr Mol Pharmacol. 2009;2(1):1–14.

Hardman J, Limbird L, editores. Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.

Hölsö K, Rantala M, Lillas A, Eerikäinen S, Huovinen P, Kaaetinen L. Prescribing antimicrobial agents for dogs and cats via university pharmacies in Finland – patterns and quality of information. Acta Vet Scand. 2005;46:87-93.

Jacomini LCL, Silva NA. Interações medicamentosas: uma contribuição para o uso racional de imunossupressores sintéticos e biológicos. Rev Bras Reumatol. 2011;51(2): 161-74.

Katzung BG. Farmacologia básica & clínica. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

Lee JJ, Lin HY, Liu DD, Kong M. *Emax* model and interaction index for assessing drug interaction in combination studies. NIH Public Access. 2010a;5(2):582-601.

Lee, S. Drug interaction: focusing on response surface models. Korean J Anesthesiol. 2010b;58(5):421-34.

Lima REF, Cassiani SHB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. Rev Lat Am Enferm. 2009;12 (2):81-7.

Lopez Vázquez P, Rodriguez Moreno C, Durán Parrondo C, Tato Herrero F, Rodriguez López I, Lado Lado FL. Interacciones entre medicamentos prescritos al alta en un Servicio de Medicina Interna. An Med Interna. 2005;22(2):69-75.

Loureiro CCS, Falchet PCF, Alencar F, Leandro LFL. Úlcera de stress: um risco para pacientes submetidos à cirurgia buco-maxilo-faciais. Rev Naval Odontol. 2008;2(4):5-10.

Lust EB. A Lecture about pharmaceuticals used in animal patients. Am J Pharm Educ. 2009;73(7):1-5.

Marques DC, Zuchi P. Comissões farmacoterapêuticas no Brasil: aquém das diretrizes internacionais. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health. 2006;19(1):58-63.

Mateti UV, T Rajakannan, H Nekkanti, V Rajesh, SR Mallaysamy, P Ramachandran. Drug–drug Interactions in Hospitalized Cardiac Patients. Young Pharm. 2011 Oct-Dec; 3(4):329–33.

Medscape: Free CME, Medical News, Full-text Journal Articles & More [Database Internet]. 1994-2012. Available from: http://www.medscape.com.

Miyasaka LS, Atallah AN. Risk of drug interaction: combination of antidepressants and other drugs. Rev Saúde Pública. 2003;37(2):212-15.

Moncaio ACS, Figueiredo RM. Conhecimentos e práticas no uso do cateter periférico intermitente pela equipe de enfermagem. Rev Eletr Enferm. 2009;11(3):620-7.

Monteiro C, Marques FB, Ribeiro CF. Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. Rev Port Clin. Geral, 2007;23(63):63-73.

Moreno AH, Nogueira EP, Perez MPMS, Lima LRO. Atenção farmacêutica na prevenção de interações medicamentosas em hipertensos. Rev Inst Ciênc Saúde. 2007; 25(4):373-7.

Moura CS, Ribeiro AQ, Magalhães SMS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do hospital das clínicas da universidade federal de Minas Gerais, Brasil. Lat Am J Pharm. 2007;26(4):596-601.

Oliveira FT, Silva LD. Uso da solução salina para manutenção de acessos venosos em adultos: uma revisão. Rev Bras Enferm. 2006;59(6):787-90.

Paniz C, Grotto D, Schimitt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, Garcia SC. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. J Bras Patol Med Lab. 2005;41(5):23-34.

Papini-Berto SJ, Burini RC. Causas da desnutrição pós gastrectomia. Arq Gastroenterol. 2001;38(4):272-5.

Pepe VLE, Castro CG. A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. Cad Saúde Pública. 2000;16(3):815-22.

Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2005;61(3):246-55.

P.R. Vade-Mécum [*computer program*] Brasil. 2005-2006.

Pumarola CF, Mercader RC, Plana MC, Bueno CC, Casellas SS, Vidal MF, Plazas ER. Estudio comparativo del mantenimiento de la permeabilidad de los cateteres venosos centrales de tres luces. Enferm Intensiva. 2007;18(1):25-35.

Reis AMM, Cassiani SHB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. Clinics. 2011;66(1):9-15.

Rubio TG, Oliván MU, Uzkudun AH, Bermejo BA, Díaz CC. Efectividad en la utilización de suero salino frente a suero salino heparinizado para el lavado de catéteres periféricos obturados. Enferm Clín. 2001;11(6):51-6.

Santos TOD, Estrela TG, Azevedo VL, Oliveira OEC, Oliveira Júnior G, Figueiredo GS. Uso do Tramadol Venoso e Subcutâneo em Herniorrafia Inguinal: Estudo Comparativo. Rev Bras Anestesiol. 2010;50(5):522-7.

Santos-Oliveira R. Guidance for nuclear medicine staff on radiopharmaceutical drug interaction. Braz J Pharm Sci. 2009;45(4):619-24.

Schutz V, Dopico LS, Praça BFM, Dos Santos MER. Revisión sobre la interacción entre fármacos y nutrición enteral. Enferm Global. 2011;22:1-10.

Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos clínicos para a prática da enfermagem. Rev Esc Enferm USP. 2001;35(1):28-34.

Secoli SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. Rev Bras Enferm. 2010;63(1):136-40.

Silva NMO, Bernardes ACA, Moriel P, Mazzola PG, Franchini CC. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2010;31(2):171-6.

Sinz M, Wallace G, Sahi J. Current Industrial Practices in Assessing CYP450 Enzyme Induction: Preclinical and Clinical. AAPS J. 2008;10(2):391-400.

Spénard J, Aumais C, Massicotti J, Brunet JS, Tremblay C, Grace M, Lefebvr M. Effects of food and formulation on the relative bioavailability of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given for *Helicobacter pylori* eradication. Br J Clin Pharmacol. 2005;60(4):374-7.

Valadão CAA, Duque JC, Farias A. Administração epidural de opioides em cães. Ciênc Rural. 2002;32(2):347-55.

Vidal MA, Aragón MC, Torres LM. Opiodes como coadyuvantes de la analgesia epidural en pediatria. Rev Soc Esp Dolor. 2006;2:114-23.

Yeomans ND, Svedberg LE, Naesdal J. Is ranitidine therapy sufficient for healing peptic ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use? Int J Clin Pract. 2006;60(11):1401–7.

Zhang L, Zhang YD, Zhao P, Huang SM. Predicting drug–drug interactions: an FDA perspective. Am Assoc Pharm Scient J. 2009;11(2):300-6.

Recebido em 6 de julho de 2011.

Aceito em 7 de março de 2012.