

Concordância entre bases de dados sobre interações medicamentosas entre varfarina e antimicrobianos: uma análise descritiva.

Concordance rate amongst electronic databases about drug interactions between warfarin and antimicrobials: a descriptive analysis.

Rosana Thalia Meregalli¹, Tatiane da Silva Dal Pizzol², Luciana Mello de Oliveira³

¹ Farmacêutica, Especialista em Saúde da Família e Comunidade. Farmacêutica na Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

² Farmacêutica, Doutora em Epidemiologia. Professora Associada no Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia – UFRGS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

³ Farmacêutica, Doutora em Ciências Médicas. Professora Adjunta na Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor correspondente:
meregallirosana@gmail.com

Como citar este artigo:
Meregalli RT, Dal Pizzol TS, Oliveira LM. Concordância entre bases de dados sobre interações medicamentosas entre varfarina e antimicrobianos: uma análise descritiva. JAFF[Internet];9(2).2024. doi: 10.22563/2525-7323.2024.v9.n.2.p.5-15

Recebido em 14/10/2023
Aceito para publicação em 19/02/2024

RESUMO:

Interações medicamentosas (IM) são eventos adversos que podem comprometer a efetividade terapêutica e a segurança do paciente. A varfarina está associada à IM relevantes com diversos medicamentos, incluindo antimicrobianos (AM). **Objetivo:** analisar concordância entre informações sobre mecanismo provável, classificação de gravidade e manejo sugerido de IM potenciais entre varfarina e AM presentes na Relação Municipal de Medicamentos de Porto Alegre (REMUME/POA), nas bases de dados eletrônicas (BDE) UpToDate®, Drugs.com®, Medscape® e Micromedex®. **Metodologia:** análise descritiva de acordo com os *Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies*. **Resultados:** Dos 15 AM, 13 apresentaram IM com varfarina em ao menos 01 das 04 BDE. Para a classificação da IM, a taxa de concordância total obtida nas 04 BDE consultadas foi de 33%; a concordância parcial entre 02 BDE foi de 33% e entre 03, também de 33%, e as BDE mais concordantes entre si foram UpToDate® e Drugs.com® (87%). Quanto ao mecanismo provável da IM, não houve concordância total entre as 04 BDE; a parcial entre 02 BDE foi de 38% e entre 03, de 23%, e as BDE mais concordantes entre si foram UpToDate® e Medscape® (38%). Para a sugestão de manejo clínico, a concordância total foi de 23%; a parcial entre 02 BDE foi de 38%, e entre 03, também de 38%. As BDE mais concordantes entre si foram UpToDate® e Drugs.com® (85%). **Conclusões:** As taxas de concordância total entre as BDE são relativamente baixas, mas a parcial é maior.

Palavras-chave: Interações medicamentosas; bases de dados eletrônicas; varfarina; Medicamentos Essenciais; Política Nacional de Medicamentos; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Drug interactions (DI) are adverse events that may compromise therapeutic effectiveness and patient safety. Warfarin is associated with relevant DI with several drugs, including antimicrobials (AM). **Objective:** to analyze the degree of agreement between information on the probable mechanism, classification of severity and suggested management of potential DI between warfarin and AM present in the Municipal List of Medications of Porto Alegre (REMUME/POA), in the electronic databases (EDB) UpToDate®, Drugs.com®, Medscape® and Micromedex®. **Methodology:** descriptive analysis in accordance with the *Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies*. **Results:** Of the fifteen AM, 13 had reported DI with warfarin in at least one of the four EDB. For the DI classification, the total concordance rate obtained in the four consulted EDB was 33%; Partial agreement between two EDB was 33% and between three, 33% either, and the EDB most in agreement with each other were UpToDate® and Drugs.com® (87%). As for the probable mechanism of the DI, there was no complete agreement between the four EDB; partial agreement between two EDB was 38% and between three, 23%, and the EDB that most agreed with each other were UpToDate® and Medscape® (38%). For the suggestion of clinical management, the total agreement was 23%; partial agreement between two EDB was 38%, and between three, 38%. The most concordant EDB were UpToDate® and Drugs.com® (85%). **Conclusions:** Total concordance rates between the EDB are relatively low; however, partial agreement is higher.

Key words: Drug-drug interactions; electronic databasis; warfarin; Essential Drugs; National Drug Policy; Single Health System.

Introdução

Diversos países, como o Brasil, adotam listas de medicamentos essenciais, que são, por definição, aqueles que satisfazem as necessidades prioritárias de cuidados de saúde de uma população, tendo sido selecionados considerando eficácia, segurança e relação custo-efetividade em determinados agravos à saúde e a relevância para a saúde pública¹⁻³.

Interações medicamentosas (IM) são Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM)⁴ e caracterizadas como eventos clínicos em que um fármaco tem sua ação ou efeito aumentado, reduzido ou modificado em função da presença de outro fármaco, quando no uso concomitante^[5]. Podem ser classificadas, de forma geral, em interações medicamentosas farmacodinâmicas (IM-PD) e interações medicamentosas farmacocinéticas (IM-PK). IM-PD ocorrem nos sítios de ação dos fármacos, onde o efeito é resultante da ação de fármacos relacionados ao mesmo receptor ou enzima, ou receptores ou enzimas diferentes, produzindo efeitos semelhantes ou opostos. Quanto às IM-PK, estas são normalmente mais frequentes que as IM-PD, e ocorrem quando um fármaco altera a velocidade ou extensão de absorção, distribuição, metabolização ou excreção de outro fármaco⁵.

O anticoagulante oral disponível na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) brasileira é a varfarina, um dos mais prescritos e usados em todo o mundo⁶, com mecanismo de ação baseado na inibição dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K (II – protrombina -, VII, IX e X). Indicada para profilaxia e tratamento de distúrbios pró-trombóticos, seu efeito é monitorado através da Razão Normalizada Internacional (RNI), relação calculada entre o tempo de protrombina que o paciente anticoagulado apresenta e o tempo médio normal de protrombina⁷.

A varfarina é um medicamento de baixo índice terapêutico e, na atenção primária à saúde, está entre os mais associados a erros de medicação fatais⁸ que, em muitos casos, são resultantes de monitoramento laboratorial inadequado, IM relevantes não detectadas ou negligenciadas, lacunas no conhecimento técnico dos profissionais e falhas na orientação ao paciente acerca do tratamento⁹. O risco de morte aumenta proporcionalmente ao valor de RNI¹⁰, portanto, o paciente em uso necessita de acompanha-

mento clínico e laboratorial, com avaliação de equipe multidisciplinar¹¹. A varfarina apresenta IM com diversos medicamentos, incluindo antimicrobianos (AM), com os quais apresenta IM significativas, através de diferentes mecanismos: inibição ou indução de isoenzimas do citocromo P450, competição por sítios de ligação a proteínas, ou redução da absorção de vitamina K, devido a alteração de microbiota intestinal, o que pode levar à falha terapêutica ou toxicidade^{7,12}.

O farmacêutico clínico é um profissional capaz de prevenir, detectar e manejar PRM^{13,14}. Uma das ferramentas empregadas na atuação do farmacêutico clínico são as bases de dados eletrônicas (BDE), consideradas fontes seguras de informações sobre medicamentos e doenças para apoiar decisões clínicas, convenientemente acessadas por computador ou via aplicativos para celular¹⁵. Algumas das BDE mais comumente utilizadas para identificar IM potenciais, por meio da análise teórica dos perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos de cada medicamento em uso, são UpToDate^{®16}, Drugs.com Drug Interactions Checker^{®17}, Medscape Drug Interaction Checker^{®18} e Micromedex[®] Drug Interactions¹⁹. Uma IM potencial pode ou não resultar em IM real, identificadas a partir de sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Na literatura, a prevalência de IM reais é consistentemente menor do que a de IM potenciais^{20,21}.

Uma das dificuldades no uso das BDE é a discrepância entre os resultados fornecidos pelas diferentes bases, muitas vezes pelo uso de diferentes evidências, nem sempre confiáveis e robustas, bem como recentes e/ou atualizadas. Em 2021, de Oliveira e colaboradores publicaram revisão sistemática que verificou taxas de prevalência de IM em idosos hospitalizados entre 8,34% a 100%. Dentre as possíveis causas levantadas pelos autores para explicar essa grande variação está, entre outros fatores, o emprego de diferentes métodos e BDE usados para detectar IM²², o que pode implicar em baixa confiabilidade nos dados obtidos para uma tomada de decisão clínica adequada. Embora nos últimos anos tenham sido publicados mais estudos em relação a bases de dados e interações medicamentosas, poucos estudos comparam a presença de IM em duas ou mais BDE²³. Desta forma, compreendemos que são necessários estudos de comparação das informações fornecidas sobre IM entre três ou mais BDE.

Objetivo

Analisar as taxas de concordância das informações sobre IM entre varfarina e antimicrobianos presentes na Relação Municipal de Medicamentos de Porto Alegre (REMUME/POA) em diferentes bases de dados eletrônicas quanto à presença de IM potenciais, mecanismo provável da interação, classificação quanto à gravidade e risco e manejo sugerido.

Metodologia

Análise descritiva conduzida de acordo com *Guidelines for Reporting Reliability and Agreement*

*Studies*²⁴, do grau de concordância entre informações sobre presença, mecanismo provável da interação, classificação quanto à gravidade e risco e manejo sugerido para IM potenciais entre varfarina e AM listados na REMUME/POA, sendo utilizada a versão com revisão datada de 30/09/2020. O critério de inclusão dos antimicrobianos avaliados foi possuir apresentação via oral ou injetável (ou seja, uso sistêmico); tratar-se de medicamentos para infecções agudas, em geral, não tendo indicação principal para agravos que envolvam tratamentos de longa duração; e apresentar indicação de uso em adultos, considerando que a varfarina é predominantemente prescrita e utilizada por pacientes adultos (Tabela 1).

Tabela 1. Medicamentos antimicrobianos presentes na REMUME/POA avaliados.

Medicamento antimicrobiano
Aciclovir 200 mg, comprimido
Amoxicilina 250 mg + Clavulanato de Potássio 62,5 mg / 5mL, suspensão oral
Amoxicilina 500 mg + Clavulanato de Potássio 125 mg, comprimido
Amoxicilina 250 mg / 5 mL, suspensão oral
Amoxicilina 500 mg, cápsula
Azitromicina 500 mg, comprimido
Azitromicina 600 mg / 15mL, suspensão oral
Benzilpenicilina Benzatina 1.200.000 UI, pó para solução injetável
Benzilpenicilina G Procaína + Potássica 300.000 + 100.000 UI, pó para solução injetável
Cefalexina 50 mg/mL, suspensão oral
Cefalexina 500 mg, cápsula
Ceftriaxona 500mg + diluente IM
Ciprofloxacino 500 mg, comprimido
Doxiciclina, Cloridrato 100mg, comprimido
Eritromicina, Estolato 250 mg / 5mL, suspensão oral
Fluconazol 150 mg, cápsula
Metronidazol 400 mg, comprimido
Benzoilmetronidazol 40 mg/mL, suspensão oral
Nitrofurantoína 100 mg, cápsula
Sulfametoxazol 400mg + Trimetoprima 80 mg, comprimido
Sulfametoxazol 40mg + Trimetoprima 8 mg/mL, suspensão oral

As BDE utilizadas para a avaliação de IM potenciais entre a varfarina e os AM constantes na REMUME/POA foram: UpToDate^{®16}, Drugs.com Drug Interactions Checker^{®17}, Medscape Drug Interaction Checker^{®18} e Micromedex^{® Drug Interactions}¹⁹.

Estas BDE foram selecionadas por características específicas: o UpToDate[®] é uma das ferramentas de primeira escolha dos estudantes e profissionais de saúde²⁵, e o Micromedex[®] tem sido considerado um “padrão-ouro” para a informação, e é uma das ferramentas que apresenta literatura mais robusta²⁶. O Medscape[®], por ser uma ferramenta gratuita, disponível a qualquer profissional de saúde, e por último, Drugs.com[®], por também ser gratuito e fornecer informações relevantes a profissionais de saúde e também pacientes. Nestas BDE foram compilados e analisados os dados referentes à a) classificação de gravidade da interação, b) ao mecanismo provável da interação e c) manejo clínico sugerido. Estes itens foram compilados em planilha específica no período entre março de 2021 e novembro de 2021. Foram assumidas e interpretadas como equivalentes as classificações das IM entre as BDE de acordo com a validação realizada por Shariff *et. al.* (2021), descritas na Tabela 2²⁷.

Quinze AM de uso sistêmico presentes na REMUME/POA foram incluídos. Dados sobre a presença de IM potencial, mecanismo provável da interação, classificação quanto à gravidade e risco e manejo sugerido foram coletados por uma farmacêutica com dois anos de experiência clínica (RTM) e avaliados por profissional farmacêutica com quinze anos de experiência clínica e seis em avaliação de BDE (LMO).

A título de definição, taxa de concordância total significa que as 04 BDE utilizadas apresentaram resultados convergentes quanto ao mesmo parâmetro

(presença ou não de IM, classificação e respectivo manejo da IM). Taxa de concordância parcial significa concordância de resultados quanto ao mesmo parâmetro entre 02 ou 03 BDE, mas não entre todas as bases testadas.

Resultados

Foram reportadas treze IM pelas BDE UpToDate[®], Drugs.com Drug Interactions Checker[®] e Micromedex^{® Drug Interactions}, respectivamente. A BDE Micromedex^{® Drug Interactions} reportou nove IM.

Treze AM apresentaram IM com varfarina em ao menos uma das BDE testadas (Tabela 3). Os antimicrobianos aciclovir e nitrofurantoína não tiveram IM com varfarina reportada em nenhuma das 04 BDE. Cinco das quinze (33%) combinações de AM com varfarina testadas apresentaram concordância total entre as bases testadas quanto à classificação da IM. Cinco das quinze (33%) combinações de AM com varfarina apresentaram concordância quanto à classificação de IM entre duas bases de dados somente; um exemplo peculiar é IM entre azitromicina e varfarina, em que há uma classificação concordante entre UpToDate[®] e Drugs.com Drug Interactions Checker[®], e outra entre Medscape Drug Interaction Checker[®] e Micromedex^{® Drug Interactions}. Para outras cinco das quinze combinações de AM com varfarina testadas, houve concordância quanto à classificação de IM entre três das quatro BDE consultadas (33%).

Quanto à classificação das IM, as BDE que mais concordaram entre si foram UpToDate[®] e Drugs.com Drug Interactions Checker[®] (87%) e as que menos concordaram entre si foram UpToDate[®] e Medscape Drug Interaction Checker[®] (40%).





Tabela 2. Interpretação de equivalência das classificações de IM entre as BDE utilizadas.

Classificação/BDE	UpToDate [®]	Drugs.com Drug Interactions Checker [®]	Medscape Drug Interaction Checker [®]	Micromedex ^{® Drug Interactions}
Nenhuma interação encontrada	A	No drug interactions found	No interactions found	No interactions have been identified for this selected drug list
Interação leve/menor	B	Minor	Minor	Minor
Interação moderada	C	Moderate	Monitor Closely	Moderate
Interação grave	D	Major	Serious/Use Alternative	Major

Tabela 3. Classificação das interações medicamentosas entre a varfarina e os antimicrobianos.

Medicamento	UpToDate®	Drugs®	Medscape®	Micromedex®
Amoxicilina/Clavulanato de Potássio				
Amoxicilina				
Azitromicina				
Benzilpenicilina Benzatina				
Benzilpenicilina G Procaína + Potássica				
Cefalexina				
Ceftriaxona				
Ciprofloxacino				
Doxiciclina				
Eritromicina				
Fluconazol				
Metronidazol				
Sulfametoxazol/Trimetoprim				

Legendas:

	Nenhuma interação encontrada
	Interação leve/menor
	Interação moderada
	Interação grave

Observaram-se discrepâncias importantes quanto à classificação de IM entre as diferentes BDE: para uma mesma combinação de AM com varfarina, em uma base há a informação de que não foram identificadas IM, enquanto em outra reporta interação grave.

Discordâncias também foram observadas nas classificações de gravidade da IM com varfarina para AM de mesma classe farmacológica. Beta-lactâmicos, como amoxicilina, benzilpenicilina e cefalexina, ao inibirem a flora intestinal, potencialmente podem reduzir a síntese de vitamina K, levando à elevação do RNI. Os resultados obtidos nas bases foram variáveis.

A Tabela 4 descreve o mecanismo provável (um ou mais) em que a IM entre AM e varfarina ocorre, se descrita. As BDE avaliadas apresentaram propostas de mecanismo de IM para treze das quinze combinações de AM e varfarina. Quanto à descrição do

mecanismo provável das IM entre AM e varfarina, não houve concordância total entre as quatro BDE para nenhuma das combinações testadas. Houve concordância parcial entre duas das quatro bases de dados testadas, de 38%, e entre três das quatro BDE, de 23%. As bases que mais concordaram entre si quanto às informações sobre o mecanismo provável de IM foram UpToDate® e Medscape Drug Interaction Checker® (38%).

A taxa de concordância total para o manejo clínico proposto das IM foi de 23%. Houve concordância entre duas das quatro bases de dados testadas, de 38%, e entre três das quatro BDE também houve concordância, de 38%. As bases que mais concordaram entre si foram UpToDate® e Drugs.com Drug Interactions Checker® (85%) e as que menos concordaram para o manejo da IM entre si foram UpToDate® e Medscape Drug Interaction Checker® (30%).

Tabela 4. Descrição do mecanismo provável das interações medicamentosas entre antimicrobianos e varfarina.

Medicamento	UpToDate®	Drugs®	Medscape®	Micromedex®
Amoxicilina/Clavulanato de Potássio	1;3	5	0	1
Amoxicilina	1;3	5	0	1
Azitromicina	3	7	3	1
Benzilpenicilina Benzatina	1;3	5	0	1
Benzilpenicilina G Procaína + Potássica	1;3	5	0	1
Cefalexina	1;5	1;5	0	1
Ceftriaxona	1;5	1;5	1;5	7
Ciprofloxacina	7	3;5	3	1
Doxiciclina	7	1;5	5	7
Eritromicina	3	7	3	1;3
Fluconazol	3	3	3	1;3
Metronidazol	3	3	3	5
Sulfametoxazol/Trimetoprim	1;2;5	2;3	2;3	1;3

Legendas:





0: nenhuma interação encontrada. 1: interação farmacocinética – absorção. 2: interação farmacocinética - distribuição.

3: interação farmacocinética – metabolização. 5: interação farmacodinâmica - agonismo. 7: mecanismo de interação desconhecido

Tabela 5. Sugestões de manejo de interações medicamentosas entre antimicrobianos e varfarina.

Medicamento	Uptodate®	Drugs®	Medscape®	Micromedex®
Amoxicilina/Clavulanato de Potássio				
Amoxicilina				
Azitromicina				
Benzilpenicilina Benzatina				
Benzilpenicilina G Procaína + Potássica				
Cefalexina				
Ceftriaxona				
Ciprofloxacina				
Doxiciclina				
Eritromicina				
Fluconazol				
Metronidazol				
Sulfametoxazol/Trimetoprim				

Legendas:

	Nenhuma interação encontrada
	Nenhuma ação é necessária
	Monitorar RNI
	Considerar alternativa de antimicrobiano

Discussão

Informações sobre IM em BDE devem ser interpretadas como potenciais, caracterizando risco ao paciente, e não uma sentença de que, uma vez descrita, irá ocorrer terminantemente. De modo geral, a ocorrência de IM depende, entre outros fatores, do metabolismo do paciente, da sua condição de saúde, da exposição aos medicamentos envolvidos, da idade, e também de outros fatores igualmente importantes, como a posologia prescrita, considerando horários de administração, dose e período de uso²⁸. Para a varfarina, além destes fatores, devem ser considerados os polimorfismos genéticos que determinam o efeito²⁹, alimentação e estado nutricional³⁰.

Diversas BDE para análise e triagem de IM estão disponíveis comercialmente. Os algoritmos utilizados permitem a interconectividade entre diferentes fontes de conhecimento, que podem ser expandidas e atualizadas facilmente, extraindo a informação entre pares de medicamentos selecionados³¹. A BDE informa se a IM identificada ocorreu devido ao mecanismo IM-PK e/ou IM-PD, classificação de gravidade e manejo da IM, além de fornecer literatura de referência. No entanto, algumas das BDE não contêm todos estes componentes¹⁵.

UpToDate[®] é muito utilizado por diversos profissionais e instituições no Brasil e no mundo, em que as informações são publicadas com base em especificações de fabricantes e bulas dos medicamentos, informações provenientes de agências reguladoras e literatura médica primária¹⁶. As informações fornecidas pelo Drugs.com[®] são provenientes de diversos fornecedores independentes de informação sobre medicamentos, como American Society of Health-System Pharmacists e Micromedex^{®17}. O Medscape[®] foi desenvolvido por especialistas clínicos que compilam as monografias e informações sobre interações medicamentosas, com base principalmente nas aprovações e aplicações de medicamentos nos EUA, sendo atualizado periodicamente¹⁸. O Micromedex[®] tem um processo editorial bem delineado e documentado, baseado em uma avaliação crítica da literatura médica primária, incluindo classificações para embasar a decisão clínica, bem como a robustez das evidências¹⁹.

Discrepâncias entre as informações acerca de IM são possivelmente resultantes da complexidade das fontes – literatura publicada, documentos regulatórios, bulas de medicamentos e relatos de caso³². São necessários mais estudos sobre a concordância, acurácia e robustez das informações fornecidas pelas BDE. Pode-se inferir que, quanto maior a concordância entre BDE em relação à classificação, descrição e manejo de IM, maior seria a confiabilidade da informação fornecida, uma vez que o dado apresentado pela BDE deveria ser um reflexo da consistência dos dados da literatura sobre a IM descrita. Neste estudo, por exemplo, os manejos sugeridos nas quatro BDE estão diretamente relacionados à classificação das IM, então seriam esperadas taxas semelhantes.

Em nosso estudo encontramos diferenças consideráveis entre as quatro BDE avaliadas em relação à classificação, descrição do mecanismo e manejo clínico das IM entre AM e varfarina. A maioria das IM entre varfarina e antimicrobianos foi descrita como IM-PK a nível de metabolização, através de inibição enzimática do complexo enzimático CYP450, levando a um possível aumento nos níveis séricos da varfarina e, conseqüentemente, a eventos hemorrágicos devido ao aumento do RNI^{10,33}. A interação farmacocinética na absorção também é bastante presente, assim como a interação farmacodinâmica de agonismo.

Os antimicrobianos com maior capacidade de afetar o RNI de forma significativa são sulfametoxazol/trimetoprima, metronidazol e fluconazol; ciprofloxacino e azitromicina também podem afetar de forma clinicamente relevante o RNI³⁴. A ceftriaxona, bastante utilizada para o tratamento de infecções do trato urinário, também interage significativamente com a varfarina, levando ao aumento do RNI em pacientes anticoagulados³³. Em relação à amoxicilina/clavulanato, em altas doses, considerando pacientes anticoagulados, observa-se um risco aumentado de eventos hemorrágicos, porém, o risco de alteração no RNI pode ser associado também à polifarmácia, visto que quanto maior o número de medicamentos em uso concomitante, maiores são as chances de IM potenciais³⁵. Desta forma, os resultados encontrados nas BDE acerca da classificação de IM entre varfarina e antimicrobianos corroboram com dados já descritos na literatura.

Devemos observar que o tratamento com antimicrobianos, em geral, é de uso pontual e com duração curta, variando de 3 a 14 dias, geralmente, considerando infecções agudas. A duração normalmente é estabelecida de acordo com resultados de ensaios clínicos que avaliaram esta variável para determinada infecção, dose e intervalos de administração, bem como distribuição e eliminação, também vão afetar a duração do tratamento³⁶. A duração do tratamento permite estimar, portanto, se ocorrerá ou não IM. Um estudo que avaliou a implementação de um guia para manejo de IM entre varfarina e AM em um hospital em ambiente de internação e de transição do cuidado, adotou como critério de exclusão para a pesquisa pacientes anticoagulados com varfarina em tratamento com AM com duração menor que três dias⁶, outro sugere monitorar o RNI dentro de três a cinco dias do início do tratamento com AM, e de três a cinco dias após descontinuação do AM⁷.

Outro aspecto importante é a escassez de alternativas terapêuticas antimicrobianas, em parte pelo espectro de ação do AM, mas também pela resistência microbiana, além da dificuldade de desenvolvimento e produção de novos AM³⁶.

Na atenção primária à saúde, o monitoramento do RNI não é realizado na própria unidade de saúde, portanto os usuários devem retornar para avaliação do resultado do exame em consulta. Este aspecto, quando combinado com a lacuna de compreensão do paciente sobre a sua condição de saúde, e também com a falta de capacitação de profissionais enquanto equipe multiprofissional para o manejo e indicações da anticoagulação oral, acarreta dificuldade na monitorização adequada do RNI de pacientes anticoagulados com varfarina⁹.

Além da grande discrepância entre BDE e a falta de informações quanto à classificação, mecanismo e manejo de IM, uma importante limitação das BDE é o fato de que elas reportam um grande número de IM de baixa relevância clínica, que podem levar a uma fadiga de alertas e mascarar IM de importância clínica²³. As inconsistências entre diferentes BDE são muitas: embora a BDE possa aumentar a capacidade de detectar IM clinicamente significativas, esses sistemas estão longe de não apresentar falhas, frequentemente alertando para IM clinicamente irrelevantes, levando a um aumento de número de

alertas falso positivos, ou eventualmente falhando quanto a IM clinicamente relevantes³⁷. Especificidades e peculiaridades de cada paciente não são consideradas, o que pode ser um fator de risco para os excessivos alertas³⁸. De acordo com estudos encontrados na literatura, a única característica altamente correlacionada com a acurácia da detecção de IM é o tempo de experiência como farmacêutico³⁹. A avaliação de farmacêuticos clínicos seria considerada soberana, sendo a BDE utilizada para o reconhecimento de IM potenciais, objetivando desta forma o aumento da detecção de IM, a interpretação clínica e respectivo manejo adequado.

Como sugestões para embasar a prescrição segura de AM para pacientes anticoagulados com varfarina, destacamos a seguir: buscar em, pelo menos, três BDE diferentes, caso contrário, as discordâncias tendem a ser ignoradas²³; pacientes idosos requerem atenção redobrada, em especial devido a alterações em seu metabolismo hepático e renal, bem como à polifarmácia²⁸; em caso de IM identificada e classificada como moderada, monitorar RNI; em caso de IM identificada e classificada como grave, considerar substituir o antimicrobiano ou avaliar possíveis estratégias de administração do medicamento para minimizar o risco de IM, a depender de seu mecanismo; monitorar o RNI dentro de três a cinco dias do início do tratamento com antimicrobiano, e de três a cinco dias após descontinuação do antimicrobiano⁷.

Este estudo analisou a concordância entre BDE quanto à presença de IM potenciais envolvendo antimicrobianos presentes em relação municipal de medicamentos de um município brasileiro e o anticoagulante varfarina, que é um fármaco que apresenta significativas interações medicamentosas com diversos medicamentos. Demonstrou-se que existe variabilidade nas informações obtidas nas BDE e, considerando que as informações fornecidas pelas BDE são discrepantes, é possível avaliar estratégias para contornar este problema. Uma limitação do trabalho é a inclusão de apenas 04 BDE, embora poucos estudos comparativos utilizem mais que duas ou três BDE nas análises. Diferentes cenários de prática adotam diferentes fontes de consulta, e neste estudo optou-se por avaliar as mais utilizadas. Além disso, este trabalho se propôs a analisar a discrepância entre BDE quanto às IM potenciais, e não em descrever se estão corretas ou incorretas.

Conclusões

O uso de BDE é bastante difundido, uma vez que fornece rapidamente e de forma resumida informações sobre mecanismo e manejo de IM, no entanto, foi possível verificar significativas inconsistências nos resultados fornecidos. Nosso estudo evidenciou uma taxa de concordância total relativamente semelhante às taxas de concordância parcial, tratando da classificação das IM. Em relação às informações obtidas para os outros dois aspectos avaliados - descrição do mecanismo provável da IM e sugestão de manejo da IM -, a taxa de concordância total foi relativamente menor. As taxas de concordância parcial para os parâmetros descrição do mecanismo da IM e sugestão de manejo da IM foram relativamente maiores que as taxas de concordância total. Destaca-se a importância da busca de dados de IM em três ou mais BDE diferentes, para obter-se informações consistentes a fim de embasar a conduta clínica. Ademais, são necessários mais estudos que avaliem não apenas a concordância entre bases, como também a robustez das evidências empregadas pelas BDE.

Referências

1. World Health Organization. WHO model list of essential medicines [Internet]. World Heal. Organ. Model List Essent. Med.2021 [cited 2022 Jun 1]; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>
2. Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit: frequency of DDI in the ICU. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:430–7.
3. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-Drug Interactions among Elderly Patients Hospitalized for Drug Toxicity. *J Am Med Assoc* 2003;289(13):1652–8.
4. Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Granada: 2007.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Formulário Terapêutico Nacional 2008. Brasília: 2008.
6. Ha NB, Yang K, Hanigan S, Kurtz B, Dorsch MP, Mak H, et al. Impact of a Guideline for the Management of Antimicrobial/Warfarin Interactions in the Inpatient Setting and Across Transition of Care. *Ann Pharmacother* 2016;50(9):734–40.
7. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically relevant drug-drug interactions in primary care. *Am Fam Physician* 2019;99(9):558–64.
8. Baglin TP, Cousins D, Keeling DM, Perry DJ, Watson HG. Recommendations from the British committee for standards in haematology and national patient safety agency. *Br J Haematol* 2007;136(1):26–9.
9. Souza TF de, Colet CF, Heineck I. Nível de informação e adesão à terapia de anticoagulação oral com varfarina em pacientes acompanhados em ambulatório de atenção primária à saúde. *J Vasc Bras* 2018;7301(2):109–16.
10. Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: A medical record linkage study. *Br Med J* 2002;325(7372):1073–5.
11. Esmerio FG, Nogueira Souza E, Luz Leiria T, Lunelli R, Antonieta Moraes M. Uso Crônico de Anticoagulante oral: Implicações para o Controle de níveis Adequados. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(5):549–54.
12. Daniels LM, Barreto JN, Kuril JC, Anderson JR, Zhang B, Majka AJ, et al. Failure mode and effects analysis to reduce risk of anticoagulation levels above the target range during concurrent antimicrobial therapy. *Am J Heal Pharm* 2015;72(14):1195–203.
13. Noormandi A, Karimzadeh I, Mirjalili M, Khalili H. Clinical and economic impacts of clinical pharmacists' interventions in Iran: a systematic review. *DARU, J Pharm Sci* 2019;27(1):361–78.
14. Albassam A, Almohammed H, Alhujaili M, Koshy S, Awad A. Perspectives of primary care physicians and pharmacists on interprofessional collaboration in Kuwait: A quantitative study. *PLoS One* [Internet] 2020;15(7):1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0236114>
15. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug inte-

- reaction screening programs. *Pharm World Sci* 2008;30(4):367–74.
16. UpToDate. UpToDate [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 14]; Available from: <https://www.uptodate.com/content-not-available#di-disclaimer>
 17. Drugs.com. Drugs.com [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 17]; Available from: <https://www.drugs.com/support/about.html>
 18. Medscape. Medscape [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 17]; Available from: <https://www.medscape.com/public/editorialpolicies>
 19. Micromedex. IBM Micromedex Solutions [Internet]. Editor. Rev. Methodol. 2021 [cited 2021 Dec 14]; Available from: <https://www.ibm.com/watson-health/about/micromedex>
 20. Marusic S, Bacic-Vrca V, Obreli Neto PR, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug-drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: A prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(9):1717–24.
 21. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drugdrug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11(1):83–94.
 22. De Oliveira LM, Diel JDAC, Nunes A, Da Silva Dal Pizzol T. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: A systematic review. *Eur J Hosp Pharm* 2021;28(1):4–9.
 23. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71(2):131–42.
 24. Kottner J, Audigé L, Brorson S, Donner A, Gajewski BJ, Hróbjartsson A, et al. Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *J Clin Epidemiol* [Internet] 2011;64:96–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21130355/>
 25. Campbell R, Ash J. An evaluation of five bedside information products using a user-centered, task-oriented approach. *J Med Libr Assoc* 2006;94(4).
 26. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract* 2016;5(4):257.
 27. Shariff A, Belagodu Sridhar S, Abdullah Basha NF, Bin Taleth Alshemeil SSH, Ahmed Aljallaf Alzaabi NA. Assessing Consistency of Drug-Drug Interaction-Related Information Across Various Drug Information Resources. *Cureus* 2021;13(3).
 28. Osorio-de-Castro CGS. Interações medicamentosas. In: Fuchs FD, Wannmacher L, editors. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda; 2017. page 182–95.
 29. Cai LL, Huang WQ, Su ZY, Ye HM, Wang LS, Wu Y, et al. Identification of two novel genes SLC15A2 and SLCO1B3 associated with maintenance dose variability of warfarin in a Chinese population. *Sci Rep* [Internet] 2017;7(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-17731-1>
 30. Clark TR, Burns S. Elevated International Normalized Ratio values associated with concomitant use of warfarin and ceftriaxone. *Am J Heal Pharm* 2011;68(17):1603–5.
 31. Wongpoowarak W, Wongpoowarak P. Unified algorithm for real-time detection of drug interaction and drug allergy. *Comput Methods Programs Biomed* 2002;68(1):63–72.
 32. Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L, Empey P, Boyce RD, Hochheiser H. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak* 2017;17(1):1–9.
 33. Saum LM, Balmat RP. Ceftriaxone Potentiates Warfarin Activity Greater Than Other Antibiotics in the Treatment of Urinary Tract Infections. *J Pharm Pract* 2016;29(2):121–4.
 34. Lane MA, Zeringue A, Mcdonald JR. Serious Bleeding Events due to Warfarin and Antibiotic Co- prescription In a Cohort of Veterans. 2014;127(7):657–63.
 35. Abdel-Aziz MI, Ali MAS, Hassan AKM, El-faham TH. Warfarin-drug interactions: An emphasis on influence of polypharmacy and high doses of amoxicillin/clavulanate. *J Clin Pharmacol* 2016;56(1):39–46.

36. Fuchs FD. Farmacologia dos Processos Infeciosos. In: Fuchs FD, Wannmacher L, editors. Farmacologia Clínica e Terapêutica. Rio de Janeiro: 2017. page 315–66.
37. Saverno KR, Hines LE, Warholak TL, Grizzle AJ, Babits L, Clark C, et al. Ability of pharmacy clinical decision-support software to alert users about clinically important drug-drug interactions. *J Am Med Informatics Assoc* 2011;18(1):32–7.
38. Van De Sijpe G, Quintens C, Walgraeve K, Van Laer E, Penny J, De Vlieger G, et al. Overall performance of a drug–drug interaction clinical decision support system: quantitative evaluation and end-user survey. *BMC Med Inform Decis Mak* [Internet] 2022;22(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01783-z>
39. Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP, Cooke VV. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Heal Pharm* [Internet] 1999;56(15):1524–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29365305>

