

Medicamentos utilizados em transplante de medula óssea: um estudo sobre combinações dos antimicrobianos potencialmente interativos*

DRUGS USED IN BONE MARROW TRANSPLANTATION: A STUDY ABOUT COMBINATIONS OF ANTIMICROBIAL POTENTIALLY INTERACTIVES

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN CASOS DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA: UN ESTUDIO SOBRE COMBINACIONES ANTIMICROBIANAS POTENCIALMENTE INTERACTIVAS

Rosimeire Barbosa Fonseca¹, Silvia Regina Secoli²

RESUMO

O objetivo do estudo foi caracterizar o perfil dos medicamentos e identificar combinações decorrentes da co-administração de antimicrobianos potencialmente interativos e outros agentes. 70 prescrições médicas de pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO), todos internados no Instituto do Coração, São Paulo, Brasil, foram analisadas. Os medicamentos foram classificados de acordo com o sistema Alfa, e o potencial de interação e as características farmacológicas foram listados a partir da literatura. Na análise dos dados utilizou-se estatística descritiva. Verificou-se que 72,7% dos medicamentos apresentaram potencial interativo, destacando-se os precipitadores (79,2%) e o fluconazol (85,7%) como o antimicrobiano mais envolvido nas combinações, associado ao omeprazol em 40% da amostra. Nos pacientes de TMO, a co-administração de medicamentos potencialmente interativos foi frequente, condição que, associada à polifarmácia e ao aprazamento simultâneo de horários na administração desses agentes, poderia predispor o paciente a eventos indesejados, afetando, deste modo, a segurança da terapia.

DESCRITORES

Transplante de medula óssea.
Interações de medicamentos.
Enfermagem oncológica.

ABSTRACT

The study aimed at characterizing the profile of the drugs and identify combinations between potentially interactive anti-microbial drugs used in patients who underwent bone marrow transplantation (BMT). The analysis covered 70 prescription medications for BMT patients hospitalized at Instituto do Coração, São Paulo, Brazil. Medications were classified according to the Alpha system, listing their interactive potential and pharmacological characteristics according to literature. Data were analyzed through descriptive statistics. Results showed that 72.7% of drugs presented an interactive potential, with precipitators (79.2%) and fluconazole (85.7%), highlighted as the most involved anti-microbial in the combinations, associated to omeprazole in 40% of the samples. BMT patients were frequently administered combinations of potentially interactive drugs. This condition, when associated with simultaneous schedules, could predispose patients to undesirable events, thus affecting the security of the therapy.

KEY WORDS

Bone marrow transplantation.
Drug interactions.
Oncologic nursing.

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar el perfil de medicamentos e identificar combinaciones por administración conjunta de antimicrobianos potencialmente interactivos y otros agentes. Fueron analizadas 70 prescripciones médicas de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TMO), todos internados en el Instituto del Corazón, São Paulo, Brasil. Los medicamentos fueron clasificados según el sistema Alfa. El potencial de interacción y las características farmacológicas fueron establecidas según la bibliografía. El análisis de datos a través de estadística descriptiva. El 72,7% de los medicamentos mostró potencial interativo, destacándose los precipitadores (79,2%) y como antimicrobiano más utilizado en las combinaciones el fluconazol (85,7%), siendo asociado al omeprazol en 40% de la muestra. La combinación de medicamentos potencialmente interactivos fue frecuente en estos pacientes, condición que asociada a la polifarmacia y a la distribución simultánea de horarios en su administración podría predisponer al paciente a efectos adversos, afectando la seguridad en el tratamiento.

DESCRIPTORES

Trasplante de medula ósea.
Interacciones de drogas.
Enfermería oncológica.

* Extraído da dissertação "Interações medicamentosas potenciais: um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea", Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, 2006. ¹ Enfermeira. Especialista em Enfermagem Oncológica. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto da Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo (EEUSP). São Paulo, SP, Brasil. meire.2310@ig.com.br ² Enfermeira. Professora Doutora do Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica da Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo (EEUSP). São Paulo, SP, Brasil. secolisi@usp.br

INTRODUÇÃO

O Transplante de medula óssea (TMO) representa uma das principais modalidades terapêuticas, para os pacientes com diagnósticos de doenças oncológicas, hematológicas e congênitas, que oferece a possibilidade de ampliar o período de vida. Neste tipo de terapia é, inicialmente, realizada aplasia medular do receptor e posteriormente infusão venosa de células do tecido hematopoiético, previamente tratadas ou de doador compatível, com a finalidade de restabelecimento da hematopoiese⁽¹⁻²⁾.

Na atualidade, o procedimento de TMO tem crescido de modo expressivo, especialmente em países desenvolvidos. Estima-se que 30 a 50 mil transplantes sejam realizados anualmente por todo o mundo, e este número aumenta de 10 a 15% por ano. O registro europeu de TMO apontou que de 2000 a 2001 foram realizados cerca de 5000 TMO autólogos, aumentando para 7000, em 2002⁽³⁾.

O procedimento do TMO é dividido nas fases pré-transplante e transplante (condicionamento e infusão)⁽¹⁾. Na fase pré-transplante avalia-se o paciente, define-se o tipo de transplante e o doador, orientando-se ambos quanto aos procedimentos.

A fase do transplante é subdividida em duas etapas: condicionamento e infusão da medula óssea. O condicionamento consiste na administração de altas doses de quimioterápicos antineoplásicos e/ou irradiação corpórea total, cuja finalidade é a indução de aplasia medular. Nesta fase inicia-se, também, a terapia farmacológica com antieméticos, analgésicos, imunossuppressores, antimicrobianos, entre outros. Esses agentes têm o propósito de evitar, reduzir ou aliviar efeitos indesejados ou ainda, prevenir complicações decorrentes da quimioterapia antineoplásica^(2,4-6). A infusão da medula óssea é realizada por meio de um cateter venoso central e nesta fase são introduzidos medicamentos como corticosteróides, anti-histamínicos e ansiolíticos, administrados por via intravenosa, que visam à prevenção de intercorrências transfusionais.

Deste modo, pacientes transplantados são expostos a protocolos de tratamentos prolongados, com inúmeros medicamentos, principalmente antimicrobianos, muitos, inclusive, com potencial interativo⁽⁴⁾. Verifica-se que, no que diz respeito a esses agentes, a questão das interações é pouco discutida pelas equipes profissionais, apesar de todos os pacientes utilizarem essa classe terapêutica.

No TMO, a terapia antimicrobiana é utilizada para evitar e tratar os quadros infecciosos, uma complicação freqüente responsável pela grave morbidade e por altas taxas de mortalidade nessa especialidade^(2,5-6). Os antimicrobianos são prescritos em regimes combinados, ou seja, são associados agentes com diferentes modos de ação, além de muitas vezes, serem administrados de modo simultâneo com medica-

mentos de ação em vários sistemas orgânicos. Esta estratégia que, invariavelmente, é adotada em muitos serviços, amplia as ações terapêuticas; todavia a administração concomitante de agentes com potencial interativo pode desencadear problemas relativos a interações, especialmente em pacientes expostos a polifarmácia.

A interação medicamentosa (IM), ocorre quando um medicamento (precipitante) interfere na ação do outro (objeto)⁽⁷⁻⁹⁾. A ocorrência de IM depende de vários fatores, mas, sobretudo das características dos medicamentos que apresentam potencial interativo, os quais são denominados precipitadores e objetos, dependendo das suas propriedades farmacocinéticas⁽⁸⁻¹⁰⁾.

São chamados precipitadores aqueles agentes que possuem alta ligação às proteínas plasmáticas (PP), que deslocam os medicamentos objeto dos sítios de ligação às PP. O deslocamento de um agente do seu sítio de ligação às PP por outro, eleva seu nível sérico; modificam (induzem ou inibem) o metabolismo de outros. A indução do metabolismo de um agente objeto por um precipitador pode diminuir o nível sérico do primeiro, enquanto a inibição do metabolismo de um agente objeto por um precipitador pode aumentar o nível sérico do primeiro; alteram a função renal e a depuração de medicamentos objeto⁽⁹⁾.

Os medicamentos chamados objeto são aqueles que apresentam uma curva dose-resposta com inclinação abrupta, ou seja, cuja alteração da dose, por menor que seja, causa modificação expressiva no efeito farmacológico⁽⁹⁾.

Considerando-se que para os pacientes submetidos a TMO, a terapia farmacológica, principalmente antimicrobiana representa um dos principais pontos para o sucesso do procedimento, que aprazar diversos medicamentos num único horário é uma prática freqüente dos enfermeiros, e que a despeito das combinações entre medicamentos serem utilizadas como importante estratégia terapêutica podem acarretar em IM, apresentando impacto na terapia e expondo, muitas vezes, o indivíduo a risco de vida, concebeu-se o presente estudo.

OBJETIVOS

Caracterizar o perfil dos medicamentos quanto ao aprazamento dos horários de administração e potencial interativo, e identificar as combinações existentes entre antimicrobianos potencialmente interativos e outros medicamentos decorrentes da co-administração nos pacientes submetidos a TMO.

MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa descritiva exploratória realizada no setor do transplante de medula óssea do Instituto

do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A casuística foi composta por 70 prescrições de medicamentos de pacientes internados no período de janeiro a junho de 2005, que se encontravam no dia anterior à infusão da medula (-1), independente de raça, diagnóstico, idade ou sexo, hospitalizados no período de janeiro a julho de 2005. A escolha do dia -1 deveu-se ao fato de que a introdução dos antimicrobianos profiláticos inicia-se nesta data específica. Foram excluídos os pacientes transferidos para a unidade de terapia intensiva (UTI) ou aqueles que evoluíram para óbito no dia do estudo. Ressalta-se que cada paciente possuía apenas uma prescrição médica diária.

No que se diz respeito às características demográfico-clínicas da casuística verificou-se que houve predomínio de pacientes masculinos (52,9%), com diagnóstico de linfoma (38,6%) e submetidos a TMO do tipo autólogo (65,7%). A média de idade foi de 37,31 (DP 15,95) e de medicamentos administrados nas 24h foi 7,97(DP 2,34). O número de agentes utilizados por paciente variou de 4 a 16, sendo que 35,7% (n=25) dos pacientes receberam entre 6 e 7 medicamentos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital em foco (Protocolo nº 1107/04). Para coleta de dados do prontuário utilizou-se uma ficha contendo variáveis relativas à identificação do paciente (sexo, idade, diagnóstico e tipo de TMO), e aos medicamentos prescritos no dia -1 (nome genérico, via e horário de administração). Esse instrumento foi previamente testado e ajustado de acordo com os objetivos do estudo.

Para traçar o perfil terapêutico dos medicamentos utilizou-se a classificação Alfa do GUIAMED⁽¹¹⁾, que contempla os aspectos alfabéticos, terapêuticos e mnemônicos. Deste modo, os medicamentos foram classificados em categorias. O potencial de interação foi analisado segundo autores⁽⁹⁾, que classificam os medicamentos em precipitadores e objetos. As características farmacológicas foram listadas a partir dos dados de farmacocinética existentes nas monografias presentes na base de dados *Micromedex*⁽¹²⁾, a qual foi consultada através do portal de periódicos CAPES, com acesso *on line* restrito. Nesta base composta por inúmeros compêndios específicos de farmacologia, utilizou-se o *Martindale – The complete drug reference* e o *USP DI® Drug information for the health care professional*.

Os dados obtidos foram armazenados em banco eletrônico - Microsoft Excel versão XP, e para a análise descritiva utilizou-se o programa SPSS versão 13.0.

RESULTADOS

Quanto ao perfil do aprazamento dos medicamentos observou-se que no período da manhã e da noite a totalidade da amostra (N=70) foi medicada às 10h e às 22h, respectivamente. À tarde verificou-se que 95,7% (N=67) dos pacientes tiveram os medicamentos aprazados às 18h (Figura 1).

A despeito de haver para todos os horários, nas 24 h, aprazamento dos horários de medicamentos, as Figuras 1 e 2 e o Quadro 1 ilustram apenas aqueles em que houve uma média acima de 0,10 de medicamentos aprazados.

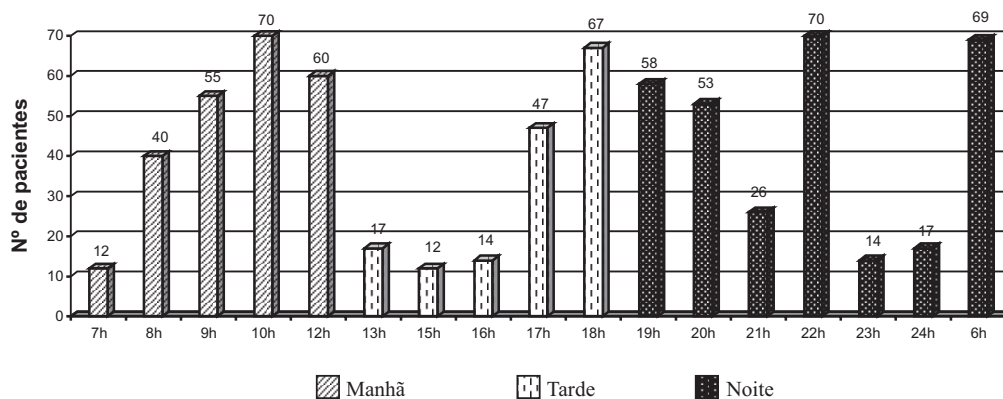


Figura 1 - Distribuição dos pacientes segundo horários de medicamentos aprazados - São Paulo - 2005

As médias de medicamentos aprazados, nos horários das 10 h (3,14) e 22 h (2,90) foram superiores a outros, havendo

inclusive nesses horários o maior numero de medicamentos aprazados de modo simultâneo (n=12) (Tabela 1 e Figura 2).

Tabela 1 - Análise descritiva dos medicamentos utilizados pelos pacientes submetidos a transplante de medula óssea, segundo respectivos horários de aprazamento - São Paulo - 2005

HORÁRIO	MEDICAMENTOS				
	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
07	0,23	0	0,54	0	2
08	0,94	1,00	0,93	0	3
09	1,41	2,00	1,00	0	5
10	3,14	3,00	1,26	1	9
12	1,26	1,00	0,79	0	4
13	0,24	0	0,43	0	1
15	0,17	0	0,38	0	1
16	0,24	0	0,52	0	2
17	1,19	1,00	1,32	0	6
18	2,63	3,00	1,29	0	6
19	1,53	2,00	0,92	0	3
20	1,36	1,00	0,99	0	3
21	0,63	0	0,95	0	3
22	2,90	2,00	1,70	1	12
23	0,33	0	0,75	0	3
24	1,51	2,00	0,79	0	3
06	2,51	2,00	0,92	0	6

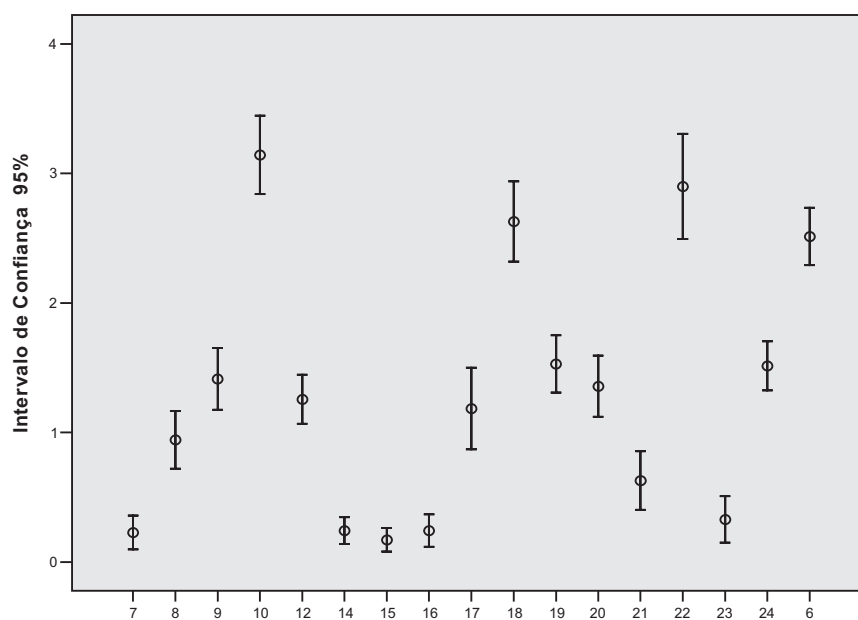


Figura 2 - Média de medicamentos aprazados nos horários de administração - São Paulo - 2005

No perfil da terapia farmacológica utilizada pelos pacientes, na fase de condicionamento do TMO, foram identificados 33 medicamentos distintos pertencentes a 8 classes terapêu-

ticas. As classes dos quimioterápicos (34,0%), da analgesia (21,0%) e dos agentes que atuam no sistema digestório (15,0%) foram as que apresentaram maiores frequências (Figura 3).

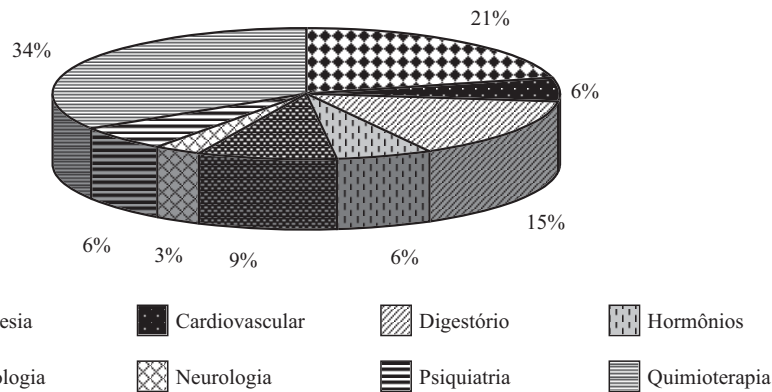


Figura 3 - Medicamentos utilizados por pacientes submetidos a transplante de medula óssea segundo classificação terapêutica Alfa - São Paulo - 2005

Observou-se que 72,7% (n=24) dos agentes utilizados pela amostra apresentaram potencial interativo, ou seja, características que predispunham a ocorrência de IM (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos medicamentos utilizados por pacientes submetidos a transplante de medula óssea segundo potencial interativo - São Paulo - 2005

Potencial interativo	Medicamentos	
	N	%
Sim alopurinol, naproxeno, morfina, fentanil, furosemida, omeprazol, atenolol, ondansetrona, metoclopramida, ranitidina, hidrocortisona, dexametasona, ciclosporina, fenitoína, diazepam, sertralina, fluconazol, levofloxacina, sulfametoxazol+trimetoprima, teicoplanina, vancomicina, ciprofloxacina, ciclofosfamida e melfalano.	24	72,7
Não dipirona, paracetamol, difenidramina, dimenidrinato, cefepima, hidroxizina, hioscina, aciclovir, meropenem	9	27,3
Total	33	100,0

Dentre os medicamentos que apresentaram potencial interativo (N=24), verificou-se que 79,2% (n=19) foram classificados como precipitadores (alopurinol, antieméticos, corticosteróides, diazepam, furosemida, fenitoína, naproxeno, quimioterápicos antineoplásicos e antimicrobianos, ranitidina, omeprazol e sertralina) e 20,8% (n=5) como objeto (morfina, fentanil, atenolol, ciclosporina e melfalano).

Dentre estes, 16,7% (n=4) apresentaram características de precipitadores e objeto (vancomicina, ciclofosfamida, metoclopramida e fenitoína).

Na análise dos medicamentos potencialmente interativos (N=24), verificou-se que 66,8% (N=16) deles possuíam características que afetavam o metabolismo hepático, inibindo-o (46,0%) ou estimulando-o (20,8%) (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos medicamentos potencialmente interativos utilizados por pacientes submetidos a transplante de medula óssea, segundo características farmacológicas - São Paulo - 2005

Características farmacológicas	Medicamentos	
	N	%
Inibidores enzimáticos alopurinol, omeprazol, ciprofloxacina, diazepam, fluconazol, sertralina, levofloxacina, metoclopramida, ondansetrona, ranitidina, sulfametoxazol+trimetoprima	11	46,0
Indutores enzimáticos dexametasona, hidrocortisona, omeprazol, fenitoína e ciclofosfamida.	5	20,8
Alta ligação à proteína plasmática naproxeno, teicoplanina	2	8,3
Afeta clearance renal furosemida, vancomicina	2	8,3
Ação no sistema nervoso central morfina, fentanil	2	8,3
Índice terapêutico estreito atenolol, ciclosporina	2	8,3
Total	24	100,0

Entre os quimioterápicos antimicrobianos 66,7% (n=6) apresentaram características potencialmente interativas (fluconazol, sulfametoxazol+trimetoprima, teicoplanina, vancomicina, levofloxacina e ciprofloxacina), enquanto 33,3% (n=3) não (cefepima, aciclovir, meropenem).

Quanto às características farmacológicas dos antimicrobianos que poderiam propiciar a ocorrência de IM, 66,6% eram inibidores enzimáticos (ciprofloxacina, fluconazol, levofloxacina, sulfametoxazol+trimetoprima).

Dentre os antimicrobianos destacou-se o fluconazol com o maior número de combinações (85,7%), chegando inclusive a combinar-se com 5 medicamentos distintos. A ciprofloxacina combinou-se com 3 medicamentos distintos, apesar de ter ocorrido num único paciente. No que se refere ao fluconazol, observou-se que do total de pacientes (n=32) que usaram 93,7% (n=30) apresentou combinações que resultaram em IM. Verificou-se que metade da amostra (n=35) foi exposta a combinações potencialmente interativas (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea, segundo exposição às combinações existentes entre antimicrobianos potencialmente interativos e outros medicamentos - São Paulo - 2005

Combinações dos antimicrobianos	N	Pacientes (n=35)	
			%
Fluconazol + diazepam + omeprazol	8		22,9
Fluconazol + dexametasona + omeprazol	4		11,4
Fluconazol + ciclosporina + omeprazol	4		11,4
Fluconazol + ciclosporina + fenitoína + dexametasona + omeprazol	3		8,5
Fluconazol + omeprazol	3		8,5
Fluconazol + diazepam + ciclosporina + omeprazol	2		5,7
Fluconazol + diazepam + dexametasona + omeprazol	2		5,7
Fluconazol + diazepam + ciclosporina + dexametasona + sertralina + omeprazol	1		2,9
Fluconazol + dexametasona + omeprazol + ciclosporina	1		2,9
Fluconazol + ciclofosfamida	1		2,9
Fluconazol + sertralina	1		2,9
Sub-Total 1 (Fluconazol)	30		
Sulfametoxazol+trimetoprima + ciclosporina	2		5,7
Sulfametoxazol+trimetoprima + fenitoína	2		5,7
Sub-Total 2 (Sulfametoxazol+trimetoprima)	4		
Ciprofloxacina + dexametasona + diazepam + ciclofosfamida	1		2,9
Sub-Total 3 (Ciprofloxacina)	1		
Total (1+2+3)	35		100,0

Observou-se que o fluconazol apresentou 7 combinações distintas (fluconazol+ omeprazol, fluconazol+diazepam, fluconazol+ciclosporina, fluconazol+dexametasona, fluconazol+ fenitoína, fluconazol+sertralina, e fluconazol + ciclofosfamida), destacando-se que 40,0% da amostra recebeu fluconazol + omeprazol e 18,5% fluconazol + diazepam (Tabela 5).

zól+ fenitoína, fluconazol+sertralina, e fluconazol + ciclofosfamida), destacando-se que 40,0% da amostra recebeu fluconazol + omeprazol e 18,5% fluconazol + diazepam (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea segundo exposição às combinações potencialmente interativas do fluconazol - São Paulo - 2005

Combinação potencialmente interativa	N	Pacientes	
			%
Fluconazol + omeprazol	28		40,0
Fluconazol + diazepam	13		18,5
Fluconazol + ciclosporina	11		15,7
Fluconazol + dexametasona	10		14,2
Fluconazol + fenitoína	3		4,2
Fluconazol + sertralina	2		2,8
Fluconazol + ciclofosfamida	1		1,4

Para a ciprofloxacina, foram identificadas as seguintes combinações: ciprofloxacina+ciclosporina (1,4%), ciprofloxacina + ciclofosfamida (1,4%), ciprofloxacina + diazepam (1,4%) e ciprofloxacina + dexametasona (1,4%).

Para o sulfametoxazol+trimetoprima foram verificadas 2 combinações potencialmente interativas sulfametoxazol + trimetoprima + ciclosporina (2,9%) e sulfametoxazol + trimetoprima + fenitoína (2,9%).

DISCUSSÃO

Quanto ao perfil de aprazamento dos horários de administração de medicamentos verificou-se que os resultados obtidos no presente estudo foram semelhantes a outro realizado, também, com pacientes onco-hematológicos, quando se observou que 74,4% das doses administradas concentraram-se em dois horários, às 10h e às 22h⁽¹³⁾. Esta concentração de vários medicamentos em determinados horários encontra-se, muitas vezes, relacionada a normas da instituição, bem como a hábitos de trabalho da equipe de enfermagem, que não aprazam medicamentos em horários específicos, no intuito de evitar esquecimentos ou interferências na atividade de administrar medicamentos.

Verificou-se que a média de medicamentos administrados nos horários das 7 h (0,23), 13 h (0,24) e 19 h (1,53), que correspondem à troca de plantão, e 15 h (0,17) e 16 h (0,24) (Tabela 3) que representam período de visita de familiares, foi menor, permitindo inferir que neste estudo, a equipe de enfermagem evitou utilizar determinados horários, repetindo uma prática que ocorre em vários serviços, que visa muito mais atender as rotinas institucionais do que as necessidades dos pacientes⁽¹³⁾. Além disso, cabe destacar que o aprazamento simultâneo de medicamentos representa um fator de risco para ocorrência de IM prejudiciais ao paciente, especialmente quando esses agentes apresentam potencial interativo⁽¹⁰⁾.

Com relação a perfil farmacológico, verificou-se que, a despeito da polifarmácia (média de 7,97 medicamentos/paciente) as classes identificadas foram compatíveis com as necessidades terapêuticas dos pacientes, pois os medicamentos introduzidos na fase do condicionamento visaram evitar, reduzir ou aliviar problemas frequentes como náusea, vômito, dor, sangramentos, mucosite, decorrentes da quimioterapia antineoplásica^(1-2,4).

Os agentes que atuam no sistema digestório são considerados essenciais e administrados em altas doses para a prevenção e alívio das náuseas, vômitos e epigastria. A classe dos analgésicos, a despeito da baixa frequência, é importante no controle da dor relacionada a mucosite e no controle da febre, comumente associada a neutropenia ou febres tumorais. Além disso, quando o paciente não sente dor, apresenta melhor aceitação alimentar e maior tolerância aos medicamentos administrados por via oral.

A ampla utilização da classe terapêutica dos quimioterápicos justifica-se pela necessidade de prevenir e tratar

infecções virais, bacterianas, fúngicas e helmínticas frequentes nos pacientes submetidos ao TMO. Os antimicrobianos que apresentaram maior frequência foram aqueles recomendados por especialistas, e que estão de acordo com o protocolo do *Centers for Disease Control and Prevention* (2000)^(5,14). Deste modo, o aciclovir utilizado por todos os pacientes (N=70) é o antiviral de primeira escolha para a profilaxia de infecções oportunistas (vírus do herpes simples e varicela-zoster) típicas da fase de condicionamento do TMO^(2,5,14).

Na clínica, as infecções fúngicas dos pacientes submetidos ao TMO são causadas principalmente por *Cândida spp* e *Aspergillus spp*^(2,6,15), e estão relacionada a fatores como tempo prolongado de pancitopenia, uso de antibióticos de amplo espectro, acesso venoso central, quimioterapia, radioterapia e protocolos que utilizam imunossupressão para prevenção de doença do enxerto versus hospedeiro. Para estes casos, o fluconazol tem mostrado uma atividade significativa na prevenção e tratamento das infecções, além de ser o antifúngico de escolha para os pacientes de TMO e o único utilizado no presente estudo⁽¹⁶⁾. Um estudo que investigou candidemia relacionada ao cateter central, em pacientes submetidos a TMO alogênico, mostrou que muitos fungos foram suscetíveis ao fluconazol⁽¹⁷⁾.

A despeito das indicações clínicas serem adequadas, e plenamente justificadas pelas necessidades dos pacientes, parte expressiva dos medicamentos (72,7%) apresentou características potencialmente interativas, fator que predisponha a ocorrência de IM, e que poderia comprometer o sucesso terapêutico dependendo da combinação adotada no regime.

Entre os medicamentos com potencial interativo, a maioria (79,2%) foi classificada como precipitador, ou seja, agentes que atuam, principalmente através dos processos de inibição e indução enzimática, podendo afetar as respostas farmacológicas dos medicamentos objeto⁽⁷⁻⁸⁾. Dentre os precipitadores houve destaque para os inibidores enzimáticos (45,8%).

Quando foram analisados os quimioterápicos antimicrobianos, também, verificou-se que 66,7% deles apresentaram características de precipitador e, com exceção da vancomicina e teicoplanina, todos os outros eram inibidores enzimáticos, que poderiam causar inibição do metabolismo de um agente objeto, elevando o nível sérico deste, conseqüentemente a toxicidade^(7-9,12).

Deste modo, a análise das combinações potencialmente interativas desta classe terapêutica incluiu o fluconazol, a ciprofloxacina, o levofloxacina e o sulfametoxazol + trimetoprima, uma vez que a vancomicina e a teicoplanina, apesar de serem potencialmente interativas, não apresentaram combinações que poderiam resultar em IM.

Metade dos pacientes (n=35) foi exposta a combinações que poderiam incidir em IM potenciais, independente do antimicrobiano envolvido. O fluconazol combinou-se com

até cinco agentes que apresentaram, também, potencial interativo, porém apenas um paciente foi exposto a esta situação. A combinação com três agentes ocorreu em 26,7% dos pacientes que receberam o antifúngico. Essas associações múltiplas poderiam repercutir em reações adversas importantes, porém de difícil correlação com a terapia, uma vez que a análise das IM, na literatura e nos programas de computador, é feita duas a duas.

Para o fluconazol algumas das combinações potencialmente interativas (fluconazol + omeprazol, fluconazol + ciclofosfamida) poderiam alterar o padrão de absorção, afetando a biodisponibilidade do antimicrobiano azólico. Nestes casos, dever-se-ia evitar o aprazamento simultâneo dos horários, uma vez que pode haver redução da dissolução do fluconazol na presença de aumento de pH gástrico⁽⁷⁻⁸⁾. A implicação clínica potencial, numa situação em que os azólicos são cronicamente co-administrados com agentes que afetam a sua absorção, é a diminuição de níveis séricos efetivos e, conseqüentemente, redução da eficácia terapêutica. Em pacientes de TMO, devido ao alto risco de infecções fúngicas, essa alteração na biodisponibilidade, certamente, aumentaria a taxa de morbimortalidade.

As outras combinações identificadas poderiam afetar o padrão de metabolização do agente objeto. O fluconazol é um inibidor enzimático (CYP₄₅₀) das isoenzimas CYP2C8/9, CYP2C19 e CYP3A4 responsáveis pela biotransformação de inúmeros medicamentos, a co-administração deste inibidor com os medicamentos utilizados pela amostra deste estudo, do ponto de vista de implicação clínica, poderiam acarretar aumento dos níveis séricos do agente combinado ao fluconazol, elevando o potencial de toxicidade⁽⁷⁻⁸⁾.

Na prática diária os pacientes submetidos a TMO utilizam o sulfametoxazol + trimetoprima desde o início do condicionamento como profilaxia de *Pneumocystis carinii*, sendo a terapia interrompida no dia -1 (dia que antecede a infusão da medula óssea). Porém, a ciclosporina é introduzida, também, no dia -1, situação que certamente, predispõe a ocorrência de IM entre esses agentes. Esta combinação pode afetar o metabolismo e resultar em aumento de nefrotoxicidade e redução dos níveis séricos da ciclosporina, elevando o risco de rejeição do enxerto⁽¹²⁾. O processo de inibição enzimática desencadeado pelo sulfametoxazol+trimetoprima é lento, e mesmo com a sua suspensão no dia -1, os efeitos decorrentes deste regime combinado devem ser monitorados com cautela, principal-

mente naqueles pacientes com fatores de risco para nefrotoxicidade. Na prática, faz-se necessário estabelecer o ajuste posológico de acordo com os níveis séricos da ciclosporina para garantir sucesso terapêutico, quando houver regime combinado^(8-9,12)

CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu extrair as seguintes conclusões: os pacientes, de modo geral, tiveram os medicamentos aprazados em horários *padrão*, ou seja, as 10 h (100%), as 18 h (95,7%) e as 22 h (100%), nos diferentes turnos de trabalho da equipe de enfermagem; a maioria dos medicamentos (72,7%) utilizados pelos pacientes apresentou potencial interativo, destacando-se os precipitadores (79,2%), que têm a capacidade de afetar o metabolismo hepático (66,8%). ; metade da amostra foi exposta a co-administração de antimicrobianos potencialmente interativos, sendo o fluconazol o agente mais envolvido (85,7%), e responsável pela exposição de 40% dos pacientes a combinação fluconazol+omeprazol.

Portanto, nos pacientes de TMO foi freqüente a co-administração de medicamentos potencialmente interativos, condição que, associada a polifarmácia complexa e ao aprazamento simultâneo de horários na administração desses agentes, poderia predispor o paciente a eventos indesejados, afetando, deste modo, a segurança da terapia.

As autoras acreditam que na prevenção de problemas relacionados a combinações terapêuticas necessárias, como ocorreu no presente estudo, a enfermeira tem papel fundamental. Ela pode: buscar informações detalhadas (características farmacocinéticas, efeitos adversos e interações) acerca dos medicamentos, evitar aprazamento simultâneo de medicamentos potencialmente interativos e monitorizar as respostas do paciente a terapia, comunicando ao clínico qualquer alteração,

Em pacientes de TMO, cuja condição clínica, especialmente na fase de condicionamento, é crítica, e cuja alteração da biodisponibilidade dos medicamentos, causada, muitas vezes, pela co-administração de agentes, pode representar o sucesso ou falha terapêutica, é fundamental que a enfermeira reconheça a importância de estabelecer, na prescrição diária do paciente, intervenções de enfermagem, também, direcionadas a terapia farmacológica.

REFERÊNCIAS

1. Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. Hematopoietic cell transplantation. Oxford: Blackwell Science; 2000.
2. Wingard JR, Vogelsang GB, Deeg HJ. Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [serial on the Internet]. 2002. [cited 2005 Sept. 15]. Available from: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/reprint/2002/1/422>
3. Goldman JM, Horowitz MM. The international bone marrow transplant registry. Int J Hematol. 2002;76 Suppl 1:393-7.
4. Fonseca RB, Secoli SR. Terapia farmacológica em transplante de medula óssea: contribuição para a prática de enfermagem. Rev Bras Oncol Clín. 2006;3(8):13-8.

5. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [serial on the Internet]. 2001 [cited 2005 Sept. 15]. Available from: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/cgi/reprint/2001/1/392>
6. Barros JC. Transplante de células hematopoiéticas. In: Guimarães JRQ, organizador. *Manual de oncologia*. 2ª ed. São Paulo: BBS; 2006. p. 219-35.
7. Tatro DS. *Drug interactions facts*. Saint Louis: Facts and Comparisons; 2005.
8. Bachmann KA. *Drug interactions handbook*. Hudson: Lexi-Comp; 2003.
9. Grahame-Smith DG, Aronson JK. Interações medicamentosas. In: Grahame-Smith DG, editor. *Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 98-109.
10. Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enferm USP*. 2001;35(1):20-6.
11. Zanini AC, Basile AC, Follador W, Oga S. *Guia de medicamentos*. 2ª ed. São Roque: IPEX; 1997.
12. MICROMEDEX® Healthcare Series [database on the Internet]. Greenwood Village; 2007. [cited 2005 Sept. 5] Available from: https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?login.username_index_0=capes77hcs&login.password_index_0=jlmvzazhipju&ND_CPR=Login
13. Secoli SR, Padilha KG. Polifarmácia em leucemia mielóide aguda: administração e interação de medicamentos. *Prat Hosp*. 2005;7(17):78-85.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Disease Society of America. American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49(RR-10):1-125, CE1-7.
15. Rocha IFD. Infecção no local da saída e túnel subcutâneo de cateteres tipo Hickman em pacientes de TMO alogênico, relacionado aos anti-sépticos a base de polivinilpirrolidona-iodo e gluconato de clorhexidina [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2000.
16. Oliveira JSR, Kerbauy FR, Colombo AL, Bahia DMM, Pinheiro GS, Silva MRR, et al. Fungal infections in marrow transplant recipients under antifungal prophylaxis with fluconazole. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35(7):789-98.
17. D'Antonio D, Romano F, Pontieri E, Fioritoni G, Caracciolo C, Bianchini S, et al. Catheter-related candidemia caused by candida lipolytica in a patient receiving allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Microbiol*. 2002;40(4):1381-6.