

Sensibilidade e especificidade de sistemas *open access* para detecção de interações medicamentosas potenciais

Sensitivity and specificity of *open access* systems to detect potential drug-drug interactions

Sandro Ritz Alves Bezerra¹ , Danilo Donizetti Trevisan² , Maria Helena de Melo Lima³ , Silvia Regina Secoli¹ 

Modelo do estudo

Estudo transversal. **Objetivo:** avaliar a sensibilidade e especificidade de sistemas de rastreamento de acesso aberto para interações medicamentosas potenciais (IMp) em comparação com o DRUG-REAX® system e analisar o impacto clínico potencial das IMp de gravidades "Contraindicada" e "Maior" não detectadas. **Métodos:** amostra composta por 140 pacientes em acompanhamento em um ambulatório especializado no atendimento a pessoas com doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) de um hospital universitário. As IMp foram identificadas e classificadas no DRUG-REAX® System e em oito sistemas de rastreamento de acesso aberto. As IMp de gravidade "Contraindicada" e "Maior" foram analisadas segundo o impacto clínico. Utilizou-se estatística descritiva e calculou-se sensibilidade e especificidade dos sistemas de rastreamento na identificação das IMp. **Resultados:** Os sistemas de acesso aberto pertencentes as bases Drugs.com, UCLA School of Health e CVC Caremark apresentaram sensibilidade e especificidade > 70%. A totalidade dos sistemas de acesso aberto não detectou os pares ciprofibrato + estatinas e metformina + sitagliptina, cujos impactos clínicos incluíram risco de miopatia e rabdomiólise e hipoglicemia, respectivamente. Cerca de um terço (37,5%) dos sistemas de acesso aberto não detectou a IMp ácido acetilsalicílico + hidroclorotiazida, capaz de ocasionar nefrotoxicidade. **Conclusão:** A maioria dos pares de IMp integra o rol terapêutico de pacientes com DCNT e cujos impactos clínicos são tempo-dependentes. A combinação de julgamento clínico, revisão periódica do plano terapêutico e os atributos de precisão (sensibilidade e especificidade) são fundamentais para garantir a segurança do paciente, sobretudo no contexto ambulatorial.

Palavras-chave: Interações medicamentosas, Doenças não transmissíveis, Sistemas de apoio à decisão clínica, Acesso à informação, Segurança do paciente.

ABSTRACT

This study aims to evaluate the sensitivity and specificity of open-access screening systems in detecting potential drug-drug interactions (PDDIs) compared to the DRUG-REAX® system and analyze the potential clinical impact of PDDIs of "Contraindicated" and "Major" severities not detected. A cross-sectional study was conducted in an outpatient clinic specialized in caring for patients with noncommunicable diseases (NCDs) of a university hospital. PDDIs were identified and classified in the DRUG-REAX® System and eight open-access screening systems. The "Contraindicated" and "Major" severity PDDIs were analyzed according to clinical impact. Descriptive statistics were used and the sensitivity and specificity of the screening systems were calculated to identify the PDDIs. **Results:** The open-access systems Drugs.com, UCLA School of Health and CVC Caremark showed sensitivity and specificity > 70%. All open access systems did not detect the pairs ciprofibrate + statins and metformin + sitagliptin, whose clinical impacts included the risk of myopathy/ rhabdomyolysis and hypoglycemia, respectively. About a third (37.5%) of open-access systems did not detect PDDI acetylsalicylic acid + hydrochlorothiazide, which is capable of causing nephrotoxicity. **Conclusion:** Most pairs of PDDIs are part of the therapeutic role of patients with NCDs and whose clinical impacts are time-dependent. The combination of clinical judgment, periodic review of the therapeutic plan and the attributes of precision (sensitivity and specificity) are essential to ensure patient safety, especially in the outpatient setting.

Keywords: Drug interaction, Noncommunicable diseases, Clinical decision support systems, Access to information, Patient safety.

1. Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem. São Paulo, (SP), Brasil.

2. Universidade Federal de São João del Rei, Divinópolis, (MG), Brasil

3. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Enfermagem. (FENF-UNICAMP), Campinas, (SP), Brasil.



INTRODUÇÃO

Sistemas de alerta e de rastreamento para Interações Medicamentosas Potenciais (IMp) são cada vez mais usados como ferramentas de suporte à segurança na assistência ao paciente. A finalidade principal desta tecnologia é oferecer apoio à tomada de decisão clínica por meio da identificação de IMp, respectivas gravidades e potenciais impactos clínicos. As IMp podem ocorrer na vigência do uso de dois ou mais medicamentos, independente da via de administração; é um fenômeno em que as ações de um medicamento (objeto ou substrato) são alteradas na presença de outro (precipitante ou interagente)¹⁻³.

A magnitude e relevância encontram-se relacionadas ao tipo específico dos medicamentos combinados e as variáveis clínicas dos pacientes. As IMp indesejáveis podem acarretar diminuição da eficácia (com consequente fracasso terapêutico) ou aumento de toxicidade^{1,2}. A identificação deste fenômeno, sobretudo daquelas de maior relevância clínica (por exemplo, de gravidades “Contraindicada” e “Maior”), bem como o seu monitoramento em conjunto com julgamento clínico podem prevenir e reduzir eventos adversos⁴⁻⁶.

Na atualidade, vários sistemas de rastreamento de IMp estão disponíveis aos profissionais e usuários, sendo alguns de acesso restrito e outros de acesso aberto⁷⁻¹². Estes sistemas são distintos em relação à sensibilidade e especificidade na identificação das IMp e respectivas gravidades; aspecto que pode afetar na predição do impacto da coadministração de medicamentos, no monitoramento clínico e na segurança dos pacientes^{9,12}.

Embora não exista um sistema de alerta para IMp que possa prescindir um julgamento clínico fundamentado em evidências¹³⁻¹⁵, o *DRUG-REAX® system*, ferramenta para identificação de IMp da base de dados *Micromedex* é considerado um sistema de alerta padrão^{7,9}. Ainda que muitos estudos utilizem este sistema, o caráter de acesso restrito e o alto custo de aquisição limitam a ampla utilização na clínica, especialmente em contextos menos abastados e distantes dos grandes centros. Em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, muitos serviços se utilizam de sistemas *online* disponíveis gratuitamente⁸.

A escolha dos sistemas de rastreamento *online*, em muitos casos, é realizada com base em elementos

subjetivos, como histórico de uso, familiaridade ou disponibilidade¹⁶. Embora, teoricamente, qualquer um dos sistemas de rastreamento seja capaz de identificar IMp, há diferenças entre eles no que tange às suas características intrínsecas (por exemplo, facilidade de compreensão e uso, interações com fitoterápicos, tabaco e álcool, interferências em exames laboratoriais, lactação e gestação) e podem tornar a escolha mais adequada ou não para um suporte à decisão clínica.

Assim, os objetivos deste estudo foram avaliar a sensibilidade e especificidade de sistemas de rastreamento de acesso aberto (*open access*) para interações medicamentosas potenciais em comparação com o *DRUG-REAX® system* e analisar o impacto clínico potencial das interações de gravidades “Contraindicada” e “Maior” não detectadas por estes sistemas de acesso aberto.

MÉTODO

Desenho do Estudo

Estudo transversal que utilizou banco de dados de pesquisa prévia⁶ que avaliou a prevalência de IMp em pacientes com DCNT. Seguiu-se recomendações da Declaração STROBE na elaboração¹⁷. Os dados foram coletados em ambulatório especializado no atendimento a pessoas com condições crônicas de um hospital universitário de alta complexidade do interior de São Paulo, Brasil. Os atendimentos realizados neste hospital são integralmente executados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro e pagos com recursos públicos. Pessoas com DCNT e que utilizavam, no mínimo, dois medicamentos de modo contínuo foram incluídas.

O estudo foi conduzido em três etapas: identificação e inserção dos medicamentos nos programas de acesso aberto e no *DRUG-REAX® System* para identificação e rastreamento das IMp, análise das IMp de gravidade “Contraindicada” e “Maior” bem como do impacto clínico potencial na amostra analisada e, por fim, avaliação da sensibilidade e especificidade na identificação das IMp nos sistemas de rastreamento.

Seleção dos Sistemas de Rastreamento de Interações Medicamentosas Potenciais

Os medicamentos identificados nas prescrições foram inseridos em nove sistemas de rastreamento para identificação dos pares de IMp, os quais foram acessados entre novembro de 2018 e janeiro de 2019. As informações acerca das bases de dados, editores e sistema de classificação de gravidade estão listadas na Tabela 1. Os critérios para inclusão dos sistemas *online* foram: ter interface amigável, ou seja, que permite ao usuário uma interação fácil e classificar as gravidades das IMp. O sistema de rastreamento *DRUG-REAX® System*, que integra a base de dados *Micromedex*, foi o único sistema de acesso restrito. Foram consideradas apenas as IMp de gravidades “Contraindicada” e “Maior”.

Análise dos Dados

Utilizou-se estatística descritiva com frequência absoluta e relativa e medidas de tendência central. No cálculo de sensibilidade, utilizou-se a seguinte fórmula: $VP/(VP+FN)$, em que VP é Verdadeiro Positivo quando os sistemas *open access* detectam as IMp identificadas previamente pelo *DRUG-REAX® system*; e FN é Falso-Negativo quando os sistemas *open access* não identificam as IMp detectadas pelo *DRUG-REAX® system*. Para calcular a especificidade, utilizou-se a seguinte fórmula: $VN/(FP+VN)$, em que VN é Verdadeiro Negativo quando o sistema padrão não aponta IMp dos medicamentos e FP é Falso-Positivo, isto significa que os sistemas *open access* apresentam IMp não detectadas pelo *DRUG-REAX® system*⁹.

Tabela 1: Sistemas de rastreamento utilizados para identificação de interações medicamentosas potenciais de acordo sistema de rastreamento.

Base (Sistema de rastreamento) Homepage	Editor/fonte de dados	Classificação de gravidade
<i>Micromedex (DRUG-REAX® System)</i> http://www.micromedex.com	<i>Thomson MICROMEDEX</i>	Contraindicada Maior Moderada Menor
<i>Drugs.com (Drug Interaction Checker)</i> https://www.drugs.com/drug_interactions.html	<i>Drugsite Trust</i>	
<i>Medscape (Drug Interaction Checker)</i> https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker	<i>Medscape Drug Reference</i>	
<i>RXList (Drug Interaction Checker)</i> https://www.rxlist.com/drug-interaction-checker.htm	<i>Internet Drug Index. (Adquirida pela WebMD em 2004)</i>	
<i>WebMD (Drug Interaction Checker)</i> https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm	<i>Internet Drug Index</i>	
<i>RXISK (Drug Interaction Checker)</i> https://rxisk.org/tools/drug-interaction-checker/	<i>Data Based Medicine Americas Ltd. (DBM)</i>	Maior Moderada Menor
<i>AARP Medicare Plans (Drug Interactions)</i> http://healthtools.aarp.org/drug-interactions	<i>National Retired Teachers Association</i>	
<i>CVS Caremark.com (Drug Interactions)</i> http://cpref.goldstandard.com/inter.asp?r=8084	<i>CVS Health</i>	
<i>UCLA Health School (Drug Interaction Checker)</i> http://healthinfo.uclahealth.org/Library/DrugReference/DrugInteraction/	<i>UCLA School of Medicine</i>	

Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local e atendeu à resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, bem como os princípios contidos na Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial.

RESULTADOS

Características Demográfico-Clínicas dos Participantes

Foram avaliadas 140 prescrições de medicamentos de pacientes com DCNT, cuja média de idade foi 60,5 ($\pm$ 9,4) anos, que utilizaram em média 6,3 ($\pm$ 2,0) medicamentos/dia, e

apresentaram índice de massa corpórea médio de 29,5 ($\pm$ 6,1). A maioria dos pacientes (79,3%) utilizava cinco ou mais medicamentos e as principais condições de saúde foram: diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (100,0%), hipertensão arterial sistêmica (HAS) (86,4%), dislipidemia (66,4%) e obesidade (47,5%).

Prevalência de Exposição às Interações Medicamentosas Potenciais

De acordo com o *DRUG-REAX® system* foram identificadas 145 IMp distintas. Entre os 140 participantes, 132 foram expostos a pelo menos uma IMp independente da gravidade, resultando na prevalência de 94%. Nos sistemas *open access*, a prevalência total de IMp variou de 55,8% (*RxList*) a 78,4% (*Drugs.com* e *RXISK*).

A totalidade dos sistemas disponíveis *open access* não apresentou informações relativas ao tempo de início da IMp, nível de evidência (qualidade da documentação), interferência em exames laboratoriais, gestação e lactação. A Figura 1 apresenta a prevalência de IMp detectadas em relação ao nível de gravidade no sistema padrão

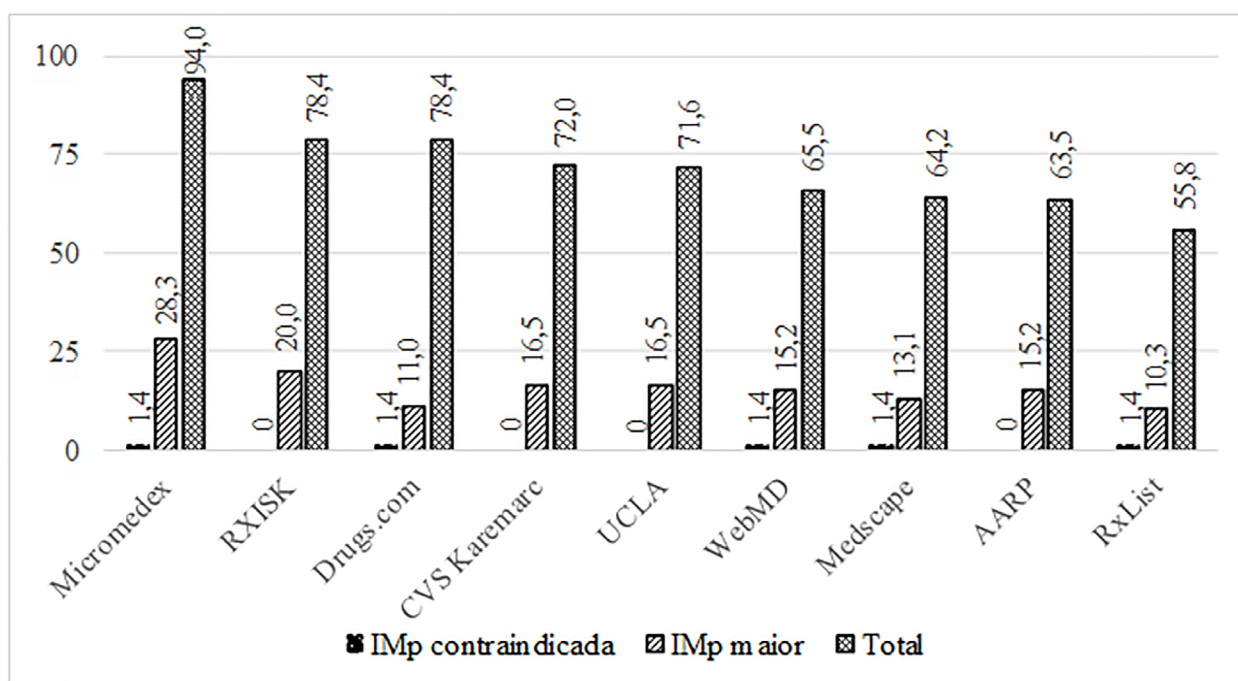
(*DRUG-REAX®*) e nos oito sistemas de acesso aberto.

Impacto Clínico Potencial da Não Detecção de Interações Medicamentosas Potenciais de Gravidade "Contraindicada" e "Maior"

Como no *DRUG-REAX® system*, a maioria dos sistemas de acesso aberto (87,5%) identificou apenas duas IMp "Contraindicadas" (alisquireno/anlodipino + captopril e ciclosporina + sinvastatina). As bases *RXISK* e *UCLA Health School* apresentaram divergência na classificação da gravidade do par alisquireno/anlodipino + captopril e atribuíram a gravidade "Maior". As bases *CVS Caremark* e *AARP Medical Plans* não identificaram esta IMp. Em relação ao par ciclosporina + sinvastatina, as bases *AARP* e *CVS Caremark* e *RXISK* atribuíram gravidade "Maior" e na *UCLA School of Health*, a mesma não foi identificada.

O ácido acetilsalicílico (AAS) foi o medicamento mais frequentemente (31,7%) incluído nas IMp de gravidade "Maior". Todos os sistemas de acesso aberto identificaram e classificaram os pares clopidogrel + omeprazol; amiodarona + digoxina; AAS + metotrexato como uma IMp de gravidade "Maior".

Figura 1: Prevalência de interações medicamentosas potenciais detectadas.



^aPacientes expostos a mais de uma IMp foram considerados apenas uma vez, ou seja, pela IMp de maior relevância.

Em 91% das bases, os pares de IMp amiodarona + sinvastatina; digoxina + espironolactona; enalapril + espironolactona; hidroclorotiazida + lítio; amitriptilina + fluoxetina foram detectados e classificados como IMp "Maior". Observou-se que a totalidade das ferramentas não detectou os pares ciprofibrato + atorvastatina e ciprofibrato + sinvastatina, que oferecem risco de miopatia e rabdomiólise; e metformina + sitagliptina, que tem potencial de aumentar o risco de hipoglicemia.

Segundo o DRUG-REAX® system, a IMp mais prevalente de gravidade "Maior" foi AAS + metformina (39,2%). Na Tabela 2 é possível identificar que mais da metade dos sistemas *open access* (62,5%) não identificou esta IMp, cujo desfecho pode ser o aumento do risco de hipoglicemia. Mais de um terço dos sistemas (37,5%) não detectou a IMp AAS + hidroclorotiazida, que teoricamente, pode causar nefrotoxicidade. A IMp alisquireno/ anlodipino + captopril capaz de ocasionar complicações cardio-renais não foi detectada por 25,0% dos sistemas.

CI = Contraindicado; M = Maior; Mod = Moderada; Men = Menor; ND = Não Detectada. Observou-se que 37,5%, ou seja, três dos sistemas de acesso aberto apresentou, simultaneamente, sensibilidade e especificidade >70%. O RXISK expressou melhor desempenho no quesito sensibilidade (88,4%) e pior especificidade (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Sistemas de rastreamento de IMp são amplamente utilizados para identificação de potenciais eventos adversos advindos de combinações de medicamentos inapropriadas. Informações incompletas ou de baixa acurácia dos sistemas podem ocasionar falhas na prevenção de adversidades. A análise de pares de medicamentos, usados de modo contínuo por pessoas com DCNT, mostrou que a maioria dos sistemas de acesso aberto identificou IMp de gravidade "Contraindicada" e "Maior". O AAS foi o principal medicamento implicado nas IMp, cujos potenciais impactos clínicos foram nefrotoxicidade, hipoglicemia e miopatia/rabdomiólise.

Metade dos sistemas de acesso aberto apresentou alta sensibilidade, conferindo boa capacidade na detecção de IMp em relação ao DRUG-REAX® System de acesso restrito. Este valor de sensibilidade superior a 70% dos sistemas de acesso aberto obtido nesta amostra, ainda que haja

diferença nos pares analisados, foi semelhante aos estudos prévios, em que foram usados distintos sistemas de identificação de IMp^{7-10,12,18}. Além disso, os achados Falso-Negativos, que representam a não identificação de IMp, foram clinicamente mais importantes que os Falso-Positivos, apoiando a importância da sensibilidade sobre a especificidade na escolha de programas de identificação de IMp¹⁸.

Os sistemas de acesso aberto encontram-se vinculados a diversos provedores e administradores. O *UCLA School of Health* está alocado em uma universidade americana e o *Drugs.com* vinculado a um site com informações de saúde, por exemplo. Além da facilidade de acesso pela internet, os quais podem ser encontrados via site de buscas *Google*, possuem interface amigável, cuja inclusão da lista de medicamentos é muito semelhante ao DRUG-REAX® System. Todavia, estes sistemas apresentam algumas limitações. A maioria não disponibiliza informações sobre a qualidade da evidência, tempo de início e mecanismo da IMp. A descrição do impacto clínico é, de modo geral, bastante restrita. Todos os sistemas de acesso aberto apresentaram alguma falha na detecção de IMp importantes.

O *Drug Interaction Checker* apresentou alta sensibilidade e alta especificidade, aos moldes de estudos prévios conduzidos na área de oncologia e emergência^{9,12}. Trata-se de um dos sistemas para identificação de IMp mais explorados na literatura, aspecto que pode ser atribuído a facilidade de identificação na busca livre via *Google*, bem como o fato de reunir informações de fontes como *Cerner Multum*, *Micromedex* da *Thomson Reuters* e *Wolters Kluwer Health* e *FDA (U.S. Food and Drug Administration)*⁸.

Por outro lado, o RXISK, apesar da alta sensibilidade, apresentou baixa especificidade, o que representa pior performance na comparação com o DRUG-REAX® system. Na prática, este indicador aponta para um maior número de detecção de IMp Falso-Positivas, aspecto que pode gerar a emissão de alertas excessivos, confundindo o profissional no processo de tomada de decisão clínica. *AARP Medicare Plans* apresentou baixa sensibilidade, aspecto que pode gerar prejuízo na condução terapêutica do paciente, na medida em que o prescriptor deixa de ser alertado em relação aos riscos da combinação de medicamentos, impossibilitando a tomada de medidas corretivas necessárias. O RXISK e *AARP Medicare Plans*, ainda que de acesso fácil,

Tabela 2. Interações medicamentosas potenciais prevalentes na amostra segundo programas de rastreamento de acesso aberto, classificação de gravidade e impacto clínico.

Imp segundo Micromedex n(%)	Micromedex	AARP Medcare Plans	CVS Caremark	Drug.com	Medscape	RXISK	RXList	UCLA School of Health	WebMD
AAS + Metformina ↑ risco de hipoglicemia (n=55; 39,2%)	M	ND	Mod	ND	ND	Mod	ND	Mod	ND
AAS + Hidroclorotiazida ↑ risco de nefrotoxicidade (n=32; 22,8%)	M	ND	Mod	ND	Mod	Mod	ND	Mod	Mod
AAS + Glibenclâmida ↑ risco de hipoglicemia (n=24; 17,1%)	M	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod
AAS + Furosemida ↑ risco de nefrotoxicidade (n=19; 13,6%)	M	Mod	Mod	Men	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod
AAS + Espironolactona ↑ risco de nefrotoxicidade (n=10; 7,1%)	M	Mod	Mod	Men	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod
Anlodipino + Sinvastatina ↑ risco de miopatia/ rabdomiólise (n=8; 5,7%)	M	ND	M	M	M	Mod	M	M	M
AAS + Clopidogrel ↑ risco de sangramento (n=7; 5,0%)	M	Mod	Mod	Mod	Mod	ND	Mod	Mod	Mod
Atorvastatina + Ciprofibrato ↑ risco de miopatia/ rabdomiólise (n=4; 2,8%)	M	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Alisquireno/Anlodipino + Captopril ↑ risco de hipercalcemia, nefrotoxicidade e hipotensão (n=1; 0,7%)	CI	ND	ND	CI	CI	M	CI	M	CI
Ciclosporina + Sinvastatina ↑ risco de rabdomiólise/ miopatia (n=1; 0,7%)	CI	M	M	CI	CI	M	CI	ND	CI

Tabela 3. Análise de precisão dos sistemas de rastreamento de acesso aberto.

Sistemas de acesso aberto	Sensibilidade (%)	Especificidade(%)
AARP Medicare Plans	67,6	70,1
CVS Caremark	76,5	76,8
Drugs.com	83,3	71,3
Medscape	68,3	73,1
RXISK	88,4	30,5
RXLIST	59,3	74,4
UCLA School of Health	76,5	77,7
WebMD	69,7	70,1

permanecem, inexplorados por pesquisadores, de modo que são necessários outros estudos, a fim de estabelecer comparações acerca do desempenho.

Em consonância com outros autores, a principal limitação do uso dos programas para IMp de acesso aberto consistiu na divergência das classificações de gravidade^{7,19,20}. Distinções no nível de gravidade podem ser atribuídas às diferenças no julgamento clínico dos revisores e editores destes programas²⁰. No entanto, discrepâncias em relação a essa variável, particularmente quando o nível de gravidade é inferior àquele expresso pelo sistema padrão, pode consistir em impedimento para a decisão terapêutica mais apropriada à condição clínica do paciente. A classificação de gravidade da IMp, em conjunto com plausibilidade biológica do impacto clínico potencial, frequência do uso simultâneo dos medicamentos e o aviso dos produtos sobre os riscos potenciais são variáveis complementares²¹. No caso específico de pacientes com DCNT, considera-se também o padrão da dieta e os comportamentos do paciente (prática de atividades físicas, tabagismo, uso de fitoterápico e álcool) para determinar os rumos da terapêutica e, com isso, estimar os riscos acerca da IMp.

A vulnerabilidade da amostra, ainda que a análise das IMp não detectadas pelos sistemas de acesso aberto seja circunscrita aos impactos clínicos potenciais, sinaliza uma situação clínica rotineira. A maioria dos pares identificados integram o rol terapêutico clássico de pacientes com DCNT, principalmente DM2, HAS e dislipidemia²². Combinações como AAS + metformina, AAS + hidroclorotiazida, ciprofibrato + estatinas, ainda que não detectadas por inúmeros sistemas de rastreamento, são esperadas neste grupo de pessoas. Surpreende o fato de que mais da metade dos sistemas de acesso aberto (62,5%) não tenha identificado o par AAS + metformina, IMp de maior

prevalência na amostra. Essa combinação, pela importância clínica, requer uma explanação mais alongada. Metformina representa, na atualidade, o agente de primeira linha para o tratamento de hiperglicemia em DM2, devido não somente à eficácia na redução dos níveis elevados de glicemia, mas sobretudo pelos efeitos na redução de eventos cardiovasculares e mortalidade^{23,24}. O AAS, por sua vez, representa o antiagregante plaquetário de escolha para prevenção primária de eventos ateroscleróticos de pacientes com DM2^{25,26}. Adicionalmente, encontra-se recomendado como agente protetor nos pacientes com risco aumentado de eventos vasculares oclusivos, incluindo aqueles com IAM ou acidente vascular cerebral isquêmico, angina instável ou estável, doença arterial periférica ou atrial fibrilação²⁶. Deste modo, a não detecção, por parte de sistemas de acesso aberto, deste tipo particular de IMp, pode restringir o monitoramento acerca da hipoglicemia^{22,27}.

Cerca de um terço (37,5%) dos sistemas de acesso aberto não detectou a IMp AAS + hidroclorotiazida, que pode aumentar o risco para nefrotoxicidade. A hidroclorotiazida tem o potencial de aumentar os níveis plasmáticos e os efeitos do AAS por mecanismo de competição com medicamentos ácidos (competição aniônica) para remoção tubular renal. A sobreposição do déficit de função renal associado com IMp pode agravar a condição, especialmente na vigência de polifarmácia e de outras IMp com o impacto clínico similar²⁸.

Os pares ciprofibrato + estatinas (atorvastatina e sinvastatina), capazes de acarretar miopatia/rabdomiólise, apesar de tratar-se de uma IMp com boa documentação de acordo com o *DRUG-REAX® System*, não foram detectados por algumas das ferramentas gratuitas. As estatinas, em conjunto com fibratos, são largamente prescritas a pessoas

com DCNT, especialmente nos indivíduos em que ocorre intolerância a doses mais elevadas das estatinas e nas situações de hipertrigliceridemia²⁶.

A prevalência de IMp, independente da gravidade, divergiu amplamente, variando de 78,4% no *Drugs.com* e *RXISK* a 55,8% observada no sistema *RXList* em relação ao *DRUG-REAX® system* (94,0%). Estudos prévios também evidenciaram subestimação de IMp em bases gratuitas em diferentes cenários assistenciais^{8,29,30}. Prevalência é um indicador importante não apenas para apontar a proporção de pessoas que poderiam desenvolver desfechos clínicos relacionados a IMp em um dado momento, mas também para identificar possíveis fatores de risco. Deste modo, a divergência na leitura deste indicador, ocasionada pelo instrumento usado na avaliação do evento, pode gerar desvios, sobretudo na comparação entre estudos farmacoepidemiológicos. Os achados foram oriundos de uma amostra de pessoas com DCNT, aspecto que aumentou a complexidade do regime e elevou a prevalência de IMp.

Como pontos fortes, o estudo avaliou a exposição de pessoas com DCNT a IMp. Com isso, fornece uma medida real da performance dos distintos sistemas de rastreamento de IMp. Os achados podem ser consultados pelos profissionais da saúde para auxiliar na escolha destes e, também, serem utilizados pelos editores ou administradores responsáveis pelos sistemas de acesso aberto para atualizar e melhorar as informações disponíveis³¹. Oito sistemas de acesso aberto foram comparados, aspecto que proporciona liberdade de escolha dos profissionais, desde que assegurada a sensibilidade e especificidade adequadas dos sistemas.

As limitações são mencionadas a fim de que futuros estudos possam superá-las. Os achados acerca do impacto clínico apresentam uma perspectiva eminentemente teórica, uma vez que não foi possível a verificação da ocorrência dos desfechos por tratar-se de uma análise transversal. Os pacientes com DCNT foram oriundos de um serviço especializado de um hospital universitário, aspecto que pode restringir a generalização dos achados para outros cenários, ainda que o regime terapêutico usado siga diretrizes internacionais. A análise limitou-se aos medicamentos prescritos de modo crônico, não incluindo aqueles usados na forma de automedicação (sejam alopáticos, homeopáticos ou fitoterápicos), fato que poderia elevar ainda mais o número de IMp. A inexistência de informações

acerca da atualização dos sistemas de acesso aberto sugere que estes achados representam um retrato da qualidade da informação somente no período do estudo.

CONCLUSÕES

A sensibilidade e especificidade dos sistemas de acesso aberto pertencentes às bases *CVS Caremark*, *UCLA School of Health* e o *Drugs.com* apresentaram performance similar ao sistema padrão na avaliação de IMp de pessoas com DCNT (acima de 70%). No entanto, a não detecção de IMp “Contraindicada” e “Maior”, cujos impactos clínicos incluem nefrotoxicidade, miopatia e rabdomiólise, que, geralmente, são tempo-dependentes, apontam que o julgamento clínico, a revisão periódica do plano terapêutico e os atributos de precisão (sensibilidade e especificidade) são fundamentais para garantir a segurança do plano terapêutico, especialmente no contexto ambulatorial.

Os achados podem orientar profissionais da saúde na escolha dos sistemas de livre acesso para rastreamento de IMp, especialmente nos contextos em que os sistemas *open access* gratuitos são as únicas opções de consulta. Nos casos em que há acesso aos sistemas restritos, os achados podem ter uma utilidade complementar a fim de aumentar e garantir segurança e qualidade na terapêutica medicamentosa. Sensibilidade e especificidade são indicadores úteis no auxílio à escolha do sistema de rastreamento para IMp e cuja precisão retrata, indiretamente, a segurança do plano terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Uijtendaal E, Van Harssel LLM, Hugenholtz GWK, Kuck EM, Zwart-Van Rijkom JEF, Cremer OL, et al. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy*. 2014;34(3):213–9.
2. Hennessy S, Leonard C, Gagne JJ, Flory JH, Han X, Brensinger CM, et al. Pharmacoepidemiologic Methods for Studying the Health Effects of Drug-Drug Interactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2016;99(1):92–100.
3. Rekić D, Reynolds KS, Zhao P, Zhang L, Yoshida K, Sachar M, et al. Clinical Drug-Drug Interaction Evaluations to Inform Drug Use and Enable Drug Access. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;106(9):2214–8.

4. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreishculte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Medicine*. 2015;13:74.
5. Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, Dongelmans DA, Kuiper RA, et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2013;22(4):430-7.
6. Trevisan DD, Silva JB, Póvoa VC, Araujo CP, Oliveira HC, Araújo EP, et al. Prevalence and clinical significance of potential drug-drug interactions in diabetic patients attended in a tertiary care outpatient center, Brazil. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2016;36(3):283-9.
7. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: A systematic review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;71(2):131-42.
8. Ramos G V, Guaraldo L, Japiassú AM, Bozza FA. Comparison of two databases to detect potential drug-drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2015;40(1):63-7.
9. Muhič N, Mrhar A, Brvar M. Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;73:875-882.
10. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *Journal of Research in Pharmacy Practice*. 2016;5(4):257-63.
11. Leão DFL, Moura CS, Medeiros DS. Evaluation of potential drug interactions in primary health care prescriptions in Vitória da Conquista, Bahia (Brazil). *Ciencia e Saude Coletiva*. 2014;19(1):311-8.
12. Bossaer JB, Thomas CM. Drug interaction database sensitivity with oral antineoplastics: An exploratory analysis. *Journal of Oncology Practice*. 2017;13(3):e217-22.
13. Nanji KC, Seger DL, Slight SP, Amato MG, Beeler PE, Her QL, et al. Medication-related clinical decision support alert overrides in inpatients. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*. 2018;25(5):476-81.
14. Wong A, Wright A, Seger DL, Amato MG, Fiskio JM, Bates D. Comparison of overridden medication-related clinical decision support in the intensive care unit between a commercial system and a legacy system. *Applied Clinical Informatics*. 2017;8(3):866-79.
15. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: An analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug Safety*. 2010;33(10):879-88.
16. Clauson KA, Marsh WA, Polen HH, Seamon MJ, Ortiz BI. Clinical decision support tools: Analysis of online drug information databases. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2007;7:7.
17. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*. 2014;12(12):1495-9.
18. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharmacy World and Science*. 2008;30(4):367-74.
19. Wang LM, Wong M, Lightwood JM, Cheng CM. Black box warning contraindicated comedications: Concordance among three major drug interaction screening programs. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(1):28-34.
20. Espinosa MAFP, Carrasco MSD, Soler JLF, Merino GR, Nieto MAR, Miró AE. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2014;36(6):1160-9.
21. Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD, Horn JR. Performance of community pharmacy drug interaction software. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington, DC : 1996)*. 2001;41(2):200-4.
22. American Diabetes Association. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S37-47.
23. Ito H, Ishida H, Takeuchi Y, Antoku S, Abe M, Mifune M, et al. Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition and Metabolism*. 2010;7(83).
24. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998;34(352):854-65.
25. Xie M, Shan Z, Zhang Y, Chen S, Yang W, Bao W, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: Meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status. *PLoS ONE*. 2014;9:e90286.
26. Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: A position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2017;9(53):1-36.
27. Micromedex® Healthcare Series. Greenwood Village (US): Thomson Reuters (Healthcare) [Internet]. [cited 2019 Nov 5]. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ez32.periodicos.capes.gov.br>
28. Cho I, Slight SP, Nanji KC, Seger DL, Maniam N, Dykes PC, et al. Understanding physicians' behavior toward

- alerts about nephrotoxic medications in outpatients: A cross-sectional analysis. *BMC Nephrology*. 2014;15:200.
29. Oshikoya KA, Oreagba IA, Ogunleye OO, Lawal S, Senbanjo IO. Clinically significant interactions between antiretroviral and co-prescribed drugs for HIV-infected children: profiling and comparison of two drug databases. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2013;9:215–21.
30. Catisti DG, Cruciol-Souza JM. Comparação de fontes bibliográficas para o diagnóstico farmacoterapêutico de interações medicamentosas. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2009;28(5):682–7.
31. Smith WD, Karpinski JP, Timpe EM, Hatton RC. Evaluation of seven i.v. drug compatibility references by using requests from a drug information center. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2009;66(15):1369–75.

Contribuições dos autores:

SRAB e DDT: trabalharam na coleta e tabulação dos dados e na redação do artigo;

SRAB e SRS: trabalharam na concepção e delineamento do estudo e realizaram a análise dos dados;

DDT, MHML, SRAB e SRS: trabalharam na redação e revisão crítica do manuscrito.

Todos os autores leram e aprovaram a versão final enviada.

Autor Correspondente:

Danilo Donizetti Trevisan

ddtrevisan@ufsj.edu.br

Editor:

Prof. Dr Felipe Villela Gomes

Recebido: 21/10/2020

Aprovado: 10/12/2020
