

UNDERGRADUATE RESEARCH

Prevalência de interações medicamentosas potenciais em pacientes neopediátricos internados em unidades de terapia intensiva de um Hospital e Pronto Socorro da cidade de Manaus

DANIEL BARROS FAGUNDES

JOCILEIDE XISTO DE ALENCAR

Acadêmicos de farmácia | Faculdade Estácio do Amazonas

Manaus, AM, Brasil

MAURÍCIO LEANDRO F. GONÇALVES

Docente do curso de farmácia | Faculdade Estácio do Amazonas

Manaus, AM, Brasil

Abstract

Polypharmacy is a common practice in intensive care units, being identified as an important risk factor for the patient due to potential drug interactions and adverse drug events. Thus, the implementation of support systems for clinical decisions is very important in the hospital environment and aims to increase the safety of drug therapy, assisting the multidisciplinary team in decision making. Thus, the study aimed to identify and classify possible drug interactions, determining the prevalence of exposure of neopediatric patients to serious interactions, correlating with the possible clinical impacts. For this, the medical prescriptions of patients in two pediatric intensive care units of a hospital and emergency room in the city of Manaus / AM were analyzed. The retrospective analysis of the prescriptions dispensed by the hospital pharmacy covered the period from June 1 to November 30, 2019. In this procedure of analysis of prescriptions, the online database Drug Interactions Checker ([https://www.drugs.com / interaction / list /](https://www.drugs.com/interaction/list/)) and specialized literature, which enabled the identification of drug interactions; the degree of severity of these interactions and the possible consequences for the patient's health. In total, 94 patients were admitted to intensive care

units, with an average stay ranging from 5 to 96 days. In the six months evaluated, 1888 prescriptions were received at the hospital pharmacy. In total, 13591 drugs were dispensed, corresponding to 125 different drugs used, with an average of 14.3 drugs per patient. The most prescribed medications include KCl, Ondansetron, Fentanyl and Furosemide. Potential drug interactions were identified in the prescriptions of 90 patients, with 2218 possible interactions between drugs being 16% major; 73% moderate and 11% minor. We can conclude that the most frequent interactions occurred after the association of Fentanyl with CNS depressant drugs and that “deep sedation, respiratory depression, coma and death” was the most prevalent possible clinical consequence.

Keywords: ICU; Pediatrics; Pharmacological interaction; Adverse event to the medication.

Resumo

A polifarmácia é prática comum em unidades de terapia intensiva, sendo identificada como um importante fator de risco para o paciente em decorrência das interações medicamentosas potenciais e eventos adversos aos medicamentos. Deste modo, a implementação de sistemas de suporte para decisões clínicas é muito importante no ambiente hospitalar e tem como finalidade aumentar a segurança da terapia medicamentosa, auxiliando a equipe multidisciplinar na tomada de decisões. Sendo assim, o estudo teve como objetivos identificar e classificar as possíveis interações medicamentosas, determinando a prevalência da exposição dos pacientes neopediátricos às interações graves, correlacionando com os possíveis impactos clínicos decorrentes. Para isto, foram analisadas as prescrições médicas dos pacientes de duas unidades pediátricas de terapia intensiva de um hospital e pronto socorro da cidade de Manaus/AM. A análise retrospectiva das prescrições dispensadas pela farmácia hospitalar compreendeu o período de 01 de junho a 30 de novembro de 2019. Neste procedimento de análise das prescrições foi usado o banco de dados online Drug Interactions Checker (<https://www.drugs.com/interaction/list/>) e literatura especializada, que possibilitaram a identificação das interações medicamentosas; o grau de severidade

dessas interações e as possíveis consequências à saúde do paciente. No total, 94 pacientes foram internados nas unidades de terapia intensiva, com média de permanência variando de 5 a 96 dias. Nos seis meses avaliados foram recebidas na farmácia hospitalar 1888 prescrições. No total, 13591 fármacos foram dispensados, correspondendo a 125 medicamentos diferentes utilizados, com média de 14,3 medicamentos por paciente. Os medicamentos mais prescritos incluem KCl, Ondansetrona, Fentanil e Furosemida. Foram identificadas interações medicamentosas potenciais nas prescrições de 90 pacientes, sendo 2218 possíveis interações entre fármacos sendo 16% graves; 73% moderadas e 11% leves. Podemos concluir que as interações mais frequentes ocorreram após associação do Fentanil com fármacos depressores do SNC e que a “sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte” foi a consequência clínica possível, mais prevalente.

Palavras-chave: UTI; Pediatria; Interação farmacológica; Evento adverso ao medicamento.

1 INTRODUÇÃO

Pacientes críticos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) se encontram em estado grave, necessitando de suporte à vida. Em consequência recebem grande volume de medicamentos o que torna essas unidades uma das mais onerosas no ambiente hospitalar, chegando a consumir 30% dos recursos financeiros (BRILLI, SPERVETZ, BRANSON, 2001).

Essa terapêutica baseada na polifarmácia é caracterizada pelo uso necessário de pelo menos cinco ou mais fármacos associados (Souza et al., 2008) e traz aos pacientes internados, o risco potencial de interação entre os medicamentos utilizados (MARCOLIN et al., 2004). A interação medicamentosa (IM), também denominada de interação farmacológica é um fenômeno que ocorre quando a farmacocinética e/ou farmacodinâmica, de uma droga, são alteradas pela administração prévia ou concomitante de um segundo fármaco ou alimento, resultando na diminuição, anulação ou aumento do efeito esperado (BALEN et al., 2017).

De modo geral, as IM fármaco-fármaco ou fármaco-alimento podem ser benéficas ou desejáveis quando utilizadas: (I) no tratamento de comorbidades; (II) para diminuir o efeito adverso de um medicamento e aumentar a adesão ao tratamento prescrito; (III) para prolongar a duração do efeito farmacoterapêutico; (IV) para prevenir ou adiar a resistência bacteriana; e (V) para potencializar a eficácia farmacológica, permitindo a redução da dose (DITADI; COLET, 2013).

Entretanto, são as interações indesejáveis que trazem risco ao paciente, sendo consideradas iniquidades e um grave problema de saúde pública. Estas interações medicamentosas indesejadas podem resultar: (I) na diminuição do efeito terapêutico e acréscimo do tempo de tratamento; (II) na elevação do custo da terapia, sem incrementar o benefício terapêutico; (III) no aumento na incidência de eventos adversos à medicamentos (EAM); e (IV) em alguns casos, o óbito (VARALLO, 2013).

Estudo realizado em 11 hospitais norte-americanos, no período de 6 meses, foram detectados 334 erros que resultaram em 264 EAM. O desconhecimento do fármaco e das IM foram responsáveis por 29% dos erros. Além disso, 12% dos erros estavam relacionados ao desconhecimento das condições do paciente que poderiam contra indicar o uso do fármaco, como alergias e doenças pré-existentes (LEAPE et al., 1995). Em hospital universitário de média complexidade em Londrina, ao estudar a frequência de IM potenciais entre os pacientes das clínicas de cuidado não intensivo adulto, Cruciol-Souza e colaboradores (2008) observaram que 49,7% das 1785 prescrições estudadas apresentavam pelo menos uma interação medicamentosa indesejada.

Com base no que foi citado acima, justificamos este estudo com os argumentos a seguir. A assistência prestada nos serviços de saúde e o uso de medicamentos têm como meta a recuperação do paciente (SILVA; ALVES; PRADO, 2000). No entanto, durante este processo do cuidar estão envolvidos riscos que podem determinar eventos adversos a medicamentos (EAM) e a redução da segurança terapêutica (LEITE; VIEIRA; VEBER, 2008). Tal fato se agrava quando analisada a assistência prestada aos pacientes críticos, internados em unidade de terapia intensiva. Nestes pacientes as comorbidades e a prática da polifarmácia são frequentes, aumentando a probabilidade de interações

farmacológicas indesejadas e o risco de EAM (CAMARGO et al., 2003; LIMA, 2003; CRUZIOL-SOUZA).

Sabendo que a segurança é componente crítico da gestão da qualidade e que as interações farmacológicas, promovidas pela polifarmácia, podem desencadear eventos adversos e insegurança terapêutica; é recomendado o levantamento farmacoepidemiológico com o objetivo de identificar a prevalência e os riscos clínicos destas interações. Isto fornecerá subsídios que possibilitarão o desenvolvimento e a implementação de ações integradas entre médicos, enfermeiros e farmacêuticos, garantindo o aprimoramento da assistência prestada e recuperação segura dos pacientes (GOMES, 2000; PESTANA; CASTRO; PEREIRA, 2006; DRESCH, 2006; MEDEIROS; MORAES, 2019).

2 OBJETIVOS

Identificar nas prescrições de pacientes neonatos e pediátricos, internados nas unidades de terapia intensiva de um hospital e pronto socorro da cidade de Manaus, quais são os medicamentos mais dispensados e quais são as interações farmacológicas potenciais (fármaco-fármaco e fármaco-alimento), para determinar a prevalência da interações graves, moderadas e leves dos medicamentos dispensados no período de seis meses. Após, apresentar os eventos adversos a medicamentos (EAM) potenciais e os possíveis impactos clínicos causados aos pacientes com interações fármaco-fármaco do tipo grave, ressaltando a importância do farmacêutico hospitalar na identificação e prevenção de interações medicamentosas indesejáveis.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo farmacoepidemiológico retrospectivo, observacional analítico, do tipo transversal, onde foi avaliado o risco potencial do desenvolvimento de EAM nos pacientes. A população de estudo compreendeu pacientes neonatos e pediátricos de duas unidades de terapia intensiva de um hospital e pronto socorro da cidade de Manaus, Amazonas, Brasil, denominadas no estudo como UTI A e UTI B. Toda a amostragem experimental foi fundamentada exclusivamente

na análise das cópias das prescrições médicas enviadas à farmácia hospitalar, no período de 1 junho a 30 de novembro de 2019. Na análise foram anotados, de forma individualizada, os medicamentos dispensados aos pacientes e seus respectivos períodos de utilização. É importante destacar que neste processo não foram coletadas ou divulgadas informações pessoais dos pacientes ou qualquer tipo de dado que viole a privacidade de todos os envolvidos no tratamento.

Após a coleta dos dados brutos foi construído um banco de dados primário, e a partir dos dados gerados foram realizadas análises estatísticas para a determinação de médias, porcentagens e construção de gráficos e tabelas, utilizando o programa Microsoft® Excel®, para Microsoft 365 MSO (versão 2004 - build 12730.20250). Foram computados os dados referentes a: (I) quantificação de pacientes e dias de internação; (II) Total de prescrições e de medicamentos dispensados; e (III) quantificação e identificação dos 20 medicamentos mais prescritos.

Para identificação das interações farmacológicas potenciais (fármaco-fármaco e fármaco alimento), para a classificação dos tipos de interação (grave, moderada ou leve) e para a verificação dos possíveis riscos clínicos decorrentes do tratamento farmacoterapêutico, foi utilizado o banco de dados online *Drug Interactions Checker* (<https://www.drugs.com/interaction/list/>).

A partir dos resultados gerais foram selecionadas as interações de maior prevalência (maior número de pacientes expostos) de 5 riscos potenciais diferentes e apresentado o número máximo de dias em que um paciente ficou exposição a estas interações. A partir dos achados foi realizada a discussão detalhada de pontos relacionados às consequências clínicas das IM e as possíveis estratégias de manejo, utilizando como base as informações textuais fornecidas após análise de cada interação no *Drug Interactions Checker*.

O estudo apresentado foi desenvolvido respeitando todas as normas éticas relacionadas à pesquisa envolvendo seres humanos, descritas na Resolução nº466/2012 e normas complementares (CNS, 2012), sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa para coleta de dados, com dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Quantificação de pacientes e dias de internação

No total, 94 pacientes foram internados nas unidades de terapia intensiva no período de junho a novembro de 2019, sendo 39 na UTI A e 55 na UTI B. Quando analisado o tempo de internação foi constatado que 53 pacientes permaneceram no leito por no máximo 10 dias (média de 5 dias de internação); 16 pacientes permaneceram de 11 a 20 dias (média de 15 dias de internação); 9 pacientes permaneceram por 22, 24, 29 e 30 dias (média de 25 dias de internação); 6 pacientes permaneceram por 31, 32, 34 e 39 dias (média de 35 dias de internação) e 10 pacientes permaneceram por 46, 52, 55, 61, 62, 63, 72 e 182 dias (média de 96 dias de internação) (Figura 1).

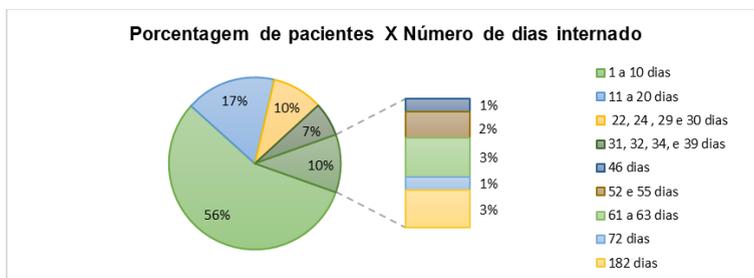


Figura 1 - Correlação entre a porcentagem de pacientes e o número de dias internados nas unidades de terapia intensiva.

Com base nos dados acima podemos afirmar que a média ponderada do tempo de internação em UTI neopediátrica, no período de 6 meses, foi igual a 35 dias (média de permanência variando de 5 a 96 dias), valor muito superior aos relatados por: Lanetzki e colaboradores (2012), onde a média de permanência variou de 9,7 a 19,1 dias; Mendonça e colaboradores (2019), onde a média de internação foi de 14,4 dias; e Benetti e colaboradores (2020), onde o tempo médio de permanência na UTI foi de 7,5 dias.

4.2 Total de prescrições e medicamentos dispensados.

Nos seis meses avaliados foram recebidas na farmácia hospitalar 1888 prescrições, com média de 20 por paciente, sendo 1 o número mínimo de prescrições e 182 o máximo. No total, 13591 fármacos foram

dispensados, correspondendo a 125 medicamentos diferentes utilizados. Em média, foram prescritos 14,3 medicamentos por paciente, sendo 2 o número mínimo de medicamentos dispensados no período de internação e 28 o número máximo.

Estudos realizados em UTIs brasileiras detectaram uma média de medicamentos prescritos, na mesma ordem de grandeza do presente estudo (ROSSIGNOLI et.al., 2006; LIMA; CASSIANI, 2009). No trabalho de Paula (2015), as médias de prescrições e medicamentos por paciente encontradas foram, respectivamente, 12,3 e 6,5, apresentando valores de médias inferiores ao deste estudo. Isso também foi observado no artigo de Costa e colaboradores (2020) Costa e colaboradores (2020), onde as médias das prescrições e medicamentos por paciente foram 17,9 e 8,2.

Os resultados ainda demonstraram que dos 94 pacientes, 28,7% utilizaram menos de 10 medicamentos por prescrição durante a internação, 53,2% de 10 a 19 medicamentos e 18,1% de 20 a 28 medicamentos (Figura 2). Além disso, foi observado, na maioria dos pacientes, uma relação diretamente proporcional entre o número de dias internado e a quantidade de medicamentos utilizado. Isto significa que quanto maior o tempo de internação, maior foi o número de medicamentos diferentes utilizados por paciente, e vice versa.

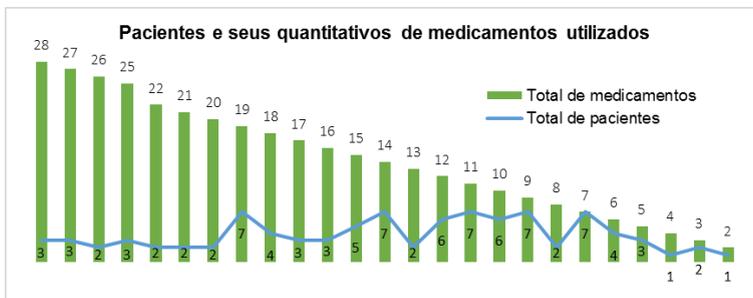


Figura 2 - Correlação do quantitativo máximo de medicamentos utilizado por paciente no período de internação (verde) com o somatório do número de pacientes que fizeram uso do respectivo número de medicamentos (azul).

O resultado acima alerta para um possível aumento na incidência e no risco das interações farmacológicas indesejadas uma vez que o número de fármacos utilizados é elevado. Dos 94 pacientes, 90 fizeram uso de

politerapia, caracterizada pelo uso necessário de cinco ou mais fármacos em associação (SOUZA et al., 2008).

Isto faz dos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva os mais expostos às IM e aos EAM, já que a politerapia é frequente, assim como a administração simultânea de medicamentos, possibilitando erros de prescrição e administração. Esses eventos de IM variam entre 3 e 5% em pacientes com uso reduzido de medicamentos, e aumenta para 10 a 20% em pacientes que usam de 10 a 20 fármacos (CAMARGO et al., 2003; LIMA, 2003; CRUZIOL-SOUZA; THOMSON 2006; LIMA; CASSIANI 2009; PEREIRA 2014; ARAUJO et.al., 2017).

Porém, é importante afirmar, que em alguns casos a politerapia é benéfica e necessária para tratamento de patologias coexistentes, no controle de reações medicamentosas indesejadas ou para potencializar o efeito farmacológico em condições refratárias e pouco responsivas (MARCOLIN et al., 2004).

4.3 Quantificação e identificação dos 20 medicamentos mais prescritos.

Dos medicamentos usados durante a terapêutica, o Cloreto de Potássio e o Omeprazol foram os mais prescritos, correspondendo cada um a 4,69% do total de medicamentos dispensados, seguidos pela Ondansetrona, com 4,55%; pelo Fentanil, com 4,21%; pelo Midazolam, com 4,02%; e pela Furosemida, com 3,94%. Estes mesmos medicamentos foram utilizados, respectivamente, por: 80,9%. 64,9%; 63,8%; 67,0%; 60,6%; 57,4% dos pacientes em tratamento.

Os 20 medicamentos mais prescritos somam aproximadamente 51% dos 13591 fármacos dispensados durante a internação dos pacientes, lembrando que estes 20 medicamentos equivalem a 16% dos 125 medicamentos diferentes utilizados no período de internação.

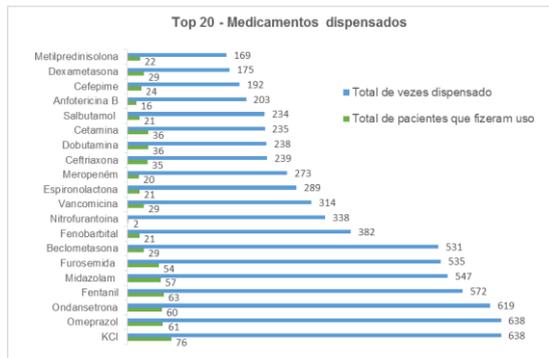


Figura 3 - Top 20 medicamentos mais dispensados pela farmácia hospitalar, no período de junho a novembro de 2019 e seus respectivos valores do número vezes em que foram dispensados (cinza) e número de pacientes que fizeram uso (verde)

4.4 Interações medicamentosas

Para Carvalho e Barrabas (2019), a IM é decorrente da alteração do efeito farmacológico de um medicamento provocado pela administração simultânea de outro fármaco ou alimento, ocasionando a diminuição, anulação ou exacerbação dos efeitos terapêuticos, intoxicação e em alguns casos, a morte. As IM podem ser classificadas de acordo com a intensidade da gravidade, sendo graves, quando houver dano irreversível à saúde ou risco eminente à vida; moderadas, quando levam a uma piora no estado clínico do paciente, podendo requer um tratamento adicional frente a terapia já utilizada; e leves, quando as interações causam pequenos efeitos clínicos, sem que haja necessidade de alterações importantes na terapia medicamentosa (MAZZOLA PG, et.al., 2010).

Após análise dos medicamentos no *Drug Interactions Checker* foram identificadas interações medicamentosas potenciais nas prescrições de 90 pacientes, sendo 2218 possíveis interações entre fármacos e 372 possíveis interações entre fármacos e alimentos. Nas interações fármaco-fármaco foram constatadas 355 (16%) interações potenciais do tipo grave; 1627 (73%) do tipo moderada e 236 (11%) do tipo leve. Nas interações fármaco-alimento foram constatadas 96 (26%) interações potenciais do tipo grave; 260 (70%) do tipo moderada; e 16 (4%) do tipo leve.

Mesquita e colaboradores (2020), ao avaliarem as interações medicamen-tosas (fármaco-fármaco) predominantes em unidade de

terapia intensiva de um hospital privado, constataram que 8% eram graves, 67% moderadas e 25% leves. Costa e colaboradores (2020) ao estudarem as interações medica-mentosas em terapia intensiva neonatal perceberam uma frequência 2.096 IM potenciais, com predomínio de interações do tipo leve (1.038; 49,5%), seguido pelas interações graves (786; 37,5%) e moderados (272; 13,0%).

Foram identificadas interações medicamentosas potenciais do tipo grave nas prescrições de 74 pacientes, onde, dos 125 medicamentos utilizados ao longo dos seis meses, 56 estão neste tipo de interação. O medicamento que apresentou maior potencial de interação medicamentosa com outros fármacos foi o Fentanil, interagindo com 16 fármacos; seguido pela Metadona com 13; Cloreto de potássio (KCl) e Ondansetrona com 6; Linezolida e Morfina com 5; e interagindo com 4 fármacos o Ciprofloxacino, a Clorpromazina, a Dexametasona, a Fenitoína e o Fluconazol. Destes, 4 medicamentos estão na lista (Figura 3) dos mais dispensados (Fentanil, Cloreto de potássio, Ondansetrona, Dexametasona).

Foi observado que dos 74 pacientes, 25 apresentaram 1 interação medicamentosa potencial entre fármacos do tipo grave e que 10 pacientes apresentaram 10 ou mais interações potenciais graves ao longo do tempo de internação, chegando a ser encontrado um paciente com 22 interações potenciais graves durante a terapêutica (Figura 5).

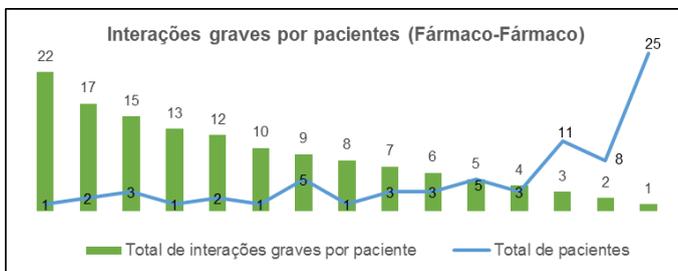


Figura 5 – Total de interações grave por paciente no período de seis meses.

No total foram identificados 77 tipos de interações medicamentosas potenciais do tipo grave entre fármacos. No quadro 1 foram listadas as interações mais frequentes, onde o número de pacientes associados a cada uma delas varia de 32 a 3 indivíduos. Entre os riscos potenciais apresentados, a “sedação profunda, depressão respiratória, coma e

Daniel Barros Fagundes, Jocileide Xisto de Alencar, Maurício Leandro F. Gonçalves-
Prevalência de interações medicamentosas potenciais em pacientes neopediátricos internados em unidades de terapia intensiva de um Hospital e Pronto Socorro da cidade de Manaus

morte” é a consequência clínica mais prevalente, presente em 11 interações medicamentosas diferentes.

Interação medicamentosa potencial		N	Riscos potenciais de:	MI
Fentanil	Ondansetrona	36	síndrome da serotonina.	FD
Fentanil	Dexametasona	22	redução das concentrações plasmáticas do Fentanil.	FC
Metadona	Lorazepam	19	sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte.	FD
Fentanil	Penobarbital	17	sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte.	FD
Fentanil	Lorazepam	16	sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte.	FD
Fentanil	Metadona	16	sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte.	FD
KCl	Espironolactona	14	desenvolvimento de hipercalcemia que ameaça a vida.	FD
Metadona	Dexametasona	14	redução das concentrações plasmáticas da Metadona.	FC
Furosemida	Amicacina	12	oto ou nefrotoxicidade.	FD
Fentanil	Clorpromazina	11	sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte.	FD
Piperacilina	Vancomicina	11	efeitos nefrotóxicos aditivos.	FD
Fentanil	Fluconazol	9	aumento das concentrações plasmáticas do Fentanil.	FC
Midazolam	Fluconazol	9	aumento das concentrações plasmáticas do Midazolam.	FC
Clorpromazina	KCl	8	lesão gastrointestinal alta associada a formulações orais de KCl	FC
Metadona	Ondansetrona	7	prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares e morte súbita.	FD
Fentanil	Morfina	6	sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte.	FD
Metadona	Penobarbital	6	sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte.	FD
Ondansetrona	Tramadol	6	síndrome da serotonina.	FD
Captopril	KCl	5	desenvolvimento de hipercalcemia que ameaça a vida.	FD
Fentanil	Fenitoína	5	redução das concentrações plasmáticas do Fentanil.	FC
Amicacina	Atracúrio	4	depressão respiratória grave e/ou prolongada.	FD
Fentanil	Hidroxizina	4	sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte.	FD
Gentamicina	Furosemida	4	oto ou nefrotoxicidade.	FD
Metadona	Clorpromazina	4	prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares e morte súbita.	FD
Metadona	Fenitoína	4	redução das concentrações plasmáticas da metadona.	FC
Captopril	Espironolactona	3	desenvolvimento de hipercalcemia que ameaça a vida.	FD
Clarithromicina	Metilprednisolona	3	aumento das concentrações plasmáticas de Metilprednisolona.	FC
KCl	Hidroxizina	3	lesão gastrointestinal alta associada a formulações orais de KCl	FC
Fentanil	Baclofeno	3	sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte.	FD
Lorazepam	Morfina	3	sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte.	FD
Metadona	Fluconazol	3	prolongamento do intervalo QT, arritmias ventriculares e morte súbita.	FD
Metadona	Morfina	3	sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte.	FD
Trimetoprima	Espironolactona	3	desenvolvimento de hipercalcemia que ameaça a vida.	FD

Quadro 1 – Descrição dos medicamentos e características do mecanismo de ação e risco potenciais grave em pacientes internados unidade de terapia intensiva de um hospital e pronto socorro da cidade de Manaus. N = número de pacientes expostos à interação medicamentosa. MI = Mecanismo de interação. FC = Farmacocinético. FD = Farmacodinâmico.

Com relação aos mecanismos de interação entre os medicamentos da tabela, foi observado que os mecanismos farmacodinâmicos superam os farmacocinéticos. Os mecanismos de interação farmacodinâmicos ocorrem entre dois ou mais fármacos levando a mudanças no perfil bioquímico ou fisiológico do medicamento, onde uma droga modifica a atividade de outra em um local diferente do seu sítio de ação; ou quando uma droga modifica a atividade de outra, seja por meio de seus próprios

mecanismos de ação ou competindo pelos mesmos receptores, produzindo efeitos antagônicos ou sinérgicos (SECOLI, 2001).

Já os mecanismos de interação farmacocinético interferem no padrão de absorção, distribuição, metabolização e excreção. Assim ocorrem variações quantitativas do fármaco no organismo, seja para o aumento ou a diminuição de sua biodisponibilidade, meia vida e velocidade e de excreção. Em resumo, as interações farmacocinéticas alteram a magnitude e a duração do efeito de um fármaco, porém potencializando ou diminuindo a resposta final (efeito) (SILVA, 2010).

A seguir estão os resultados das interações medicamentosas que apresentaram maior prevalência e que estão relacionadas a síndrome da serotonina; redução das concentrações plasmáticas do Fentanil; sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte; desenvolvimento de hipercalemia que ameaça a vida; e oto ou nefrotoxicidade; bem como o número de dias máximo de exposição dos pacientes a cada risco potencial apresentado.

Foi observado que a maior prevalência de pacientes expostos a uma interação potencial do tipo grave, está relacionada a administração conjunta de Fentanil e Ondansetrona. Nesta IM 36 pacientes ficaram em risco eminente, sendo 38 o número máximo de dias a que um paciente ficou exposto. Esta interação leva a síndrome da serotonina, uma condição caracterizada pelo excesso de estímulo serotoninérgico no sistema nervoso central (SNC), situação que pode ocasionar a morte em sobre dosagem (PEREIRA 2014).

Sendo assim, o uso concomitante de antagonistas do receptor 5-HT₃ (Ondansetrona) com agentes que possuem ou aumentam a atividade serotoninérgica (Fentanil) deve ser evitado. Para o manejo recomenda-se ter cuidado especial ao iniciar ou aumentar as dosagens desses agentes (risco de morte). O risco potencial de síndrome da serotonina deve ser considerado mesmo ao administrar agentes serotoninérgicos sequencialmente, pois alguns agentes podem demonstrar meia-vida de eliminação prolongada (*Drug Interactions Checker*, acesso em 2020).

Na interação entre fentanil e dexametasona 22 pacientes ficaram em risco durante a terapêutica, sendo 26 o número máximo de dias a que um deles ficou exposto. O uso simultâneo de Fentanil ou Metadona com um indutor do citocromo P450 3A4 (Dexametasona)

pode diminuir as concentrações plasmáticas do opioide que são metabolizadas no fígado. A eficácia reduzida do Fentanil ou sintomas de abstinência podem ocorrer em pacientes mantidos em seu regime de dor narcótica após a adição de um indutor do CYP450 3A4. Por outro lado, a descontinuação do indutor pode aumentar as concentrações plasmáticas de opioides e potencializar o risco de sobredosagem e depressão respiratória fatal. Para o manejo recomenda-se monitorar de perto sempre que um indutor CYP450 3A4 for adicionado ou retirado da terapia, ajustando a dosagem do opioide conforme necessário (*Drug Interactions Checker*, acesso em 2020).

Quando Opioides (ex: Fentanil, Metadona e Morfina) e depressores do sistema nervoso central (SNC) (ex, Fenobarbital, Lorazepam, Metadona, Morfina, Clorpromazina, Hidroxizina, Baclofeno) são utilizados concomitantemente, podem resultar em sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte (*Drug Interactions Checker*, acesso em 2020).

Na interação entre Fentanil e Fenobarbital, 17 pacientes ficaram em risco, sendo 19 o número máximo de dias a que um paciente ficou exposto a essa interação. É importante destacar que alguns barbitúricos também podem induzir o metabolismo hepático de opioides, resultando em aumento da depuração, reduzindo a eficácia analgésica ou provocando sintomas de abstinência. Leva-se em consideração que a descontinuação do barbitúrico pode aumentar as concentrações plasmáticas do opioide e potencializar o risco de sobredosagem e depressão respiratória fatal. Para o manejo, recomenda-se que o uso de opioides em conjunto com outros depressores do SNC, como barbitúricos, seja evitado, a menos que as opções de tratamento alternativas sejam inadequadas. Se a coadministração for necessária, a dosagem e a duração de cada medicamento devem ser limitadas ao mínimo necessário para atingir o efeito clínico desejado, e os pacientes devem ser monitorados de perto quanto a sinais e sintomas do SNC e depressão respiratória (*Drug Interactions Checker*, acesso em 2020).

A interação entre Cloreto de Potássio e Espironolactona resultou em 14 pacientes em risco, sendo 18 o número máximo de dias a que um paciente ficou exposto. Nesta interação, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio e preparações de potássio pode

resultar em hipercalemia (risco de morte). Para o manejo é sugerido cautela se a coadministração for necessária, principalmente em pacientes com insuficiência renal, diabetes, idade avançada, agravamento da insuficiência cardíaca e/ou risco de desidratação. O potássio sérico e a função renal devem ser verificados regularmente, e a suplementação oral de potássio deve ser evitada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave (*Drug Interactions Checker*, acesso em 2020).

A coadministração de antibióticos aminoglicosídeos (Amicacina) inalatórios ou parenterais ou neomicina oral em combinação com diuréticos de alça (Furosemida) pode potencializar o risco de oto ou nefrotoxicidade devido aos efeitos farmacológicos aditivos ou sinérgicos dessas drogas e/ou níveis séricos e teciduais de aminoglicosídeos alterados. O risco pode ser maior com altas dosagens de qualquer um dos medicamentos, insuficiência renal preexistente, idade avançada, desidratação ou a presença de outros medicamentos oto ou nefrotóxicos. O início da ototoxicidade pode ser muito retardado e o dano coclear pode inicialmente ser assintomático. Perdas auditivas reversíveis e irreversíveis foram relatadas com aminoglicosídeos e diuréticos de alça. Para o manejo não é recomendado o uso de antibióticos aminoglicosídeos em combinação com diuréticos de alça ou manitol intravenoso. Testes de função renal e testes seriados, vestibulares e audiométricos devem ser realizados conforme apropriado para o tipo de diurético antes e durante a terapia, se a coadministração for necessária (*Drug Interactions Checker*, acesso em 2020).

É importante ressaltar, que em várias prescrições analisadas, foi observado que quando um paciente apresenta duas ou mais interações, ele pode estar exposto a duas ou mais interações simultâneas. Entre as situações observadas podemos exemplificar o caso de um paciente que ficou exposto por 17 dias a interações simultâneas entre Fentanil + Ondansetrona e Fentanil + Fenobarbital. Isto destaca ainda mais a importância de um maior cuidado por parte da equipe de saúde sobre os riscos associados às interações medicamentosas.

4.5 Importância do farmacêutico no ambiente hospitalar

A segurança do paciente é um componente fundamental na assistência em saúde, em especial para aqueles em tratamento intensivo. A UTI é altamente dependente de uma equipe multiprofissional altamente treinada e com boa performance, que dá suporte em tempo integral, garantindo cuidado seguro e assistência de alta qualidade (STOCKWELL; SLONIM, 2006).

Nesse sentido, o profissional farmacêutico no ambiente hospitalar se tornou figura indispensável, assumindo atividades clínicas e assistenciais, de forma a auxiliar a equipe de saúde e oferecer um serviço eficiente e de excelência que possibilite o reestabelecimento da saúde e melhorar na qualidade de vida do paciente, no menor tempo possível (GOMES, 2000).

Assim, o farmacêutico especializado pode ajudar com seu direcionamento clínico na obtenção de melhores resultados farmacoterapêuticos, seja por meio de consultorias, fornecendo apoio a equipe de saúde e informações sobre indicações terapêuticas, farmacocinética, mecanismo de ação e reações adversas; ou na elaboração de protocolos baseados em evidências clínicas comprovadas, oferecendo aos pacientes atendimento individualizado (atenção farmacêutica), focado no efeito terapêutico máximo, com o mínimo de eventos indesejados. (MEDEIROS; MORAES, 2019).

Somado a isso, o farmacêutico deve realizar e participar de estudos farmacoepidemiológicos relacionados à farmacovigilância, com o objetivo de pesquisar informações relacionadas, por exemplo, aos eventos adversos decorrentes das interações farmacológicas, verificando a prevalência, a gravidade dessas interações e as possíveis consequências clínicas para o paciente (PESTANA; CASTRO; PEREIRA, 2006). Deste modo, o profissional farmacêutico, atuando na farmacovigilância, tem a possibilidade de garantir o uso racional dos medicamentos durante conversas com a equipe multidisciplinar e evitar os eventos adversos decorrente do uso de medicamentos, principalmente daqueles fármacos com potencial perigoso para a administração (DRESCH, 2006).

5 CONCLUSÃO

Podemos concluir que mais de 50% dos pacientes neopediátricos em terapia intensiva permaneceram internados em média por 5 dias. Durante a terapêutica, os pacientes utilizaram em média 14,4 medicamentos diferentes, sendo que 53,2% dos pacientes fizeram uso de 10 a 19 fármacos. Entre os medicamentos mais prescritos (Cloreto de Potássio, Omeprazol, Ondansetrona, Fentanil, Midazolam, e Furosemida) estão fármacos envolvidos nos processos de interações medicamentosas mais prevalentes.

Das 2218 possíveis interações entre fármacos e das 372 possíveis interações entre fármacos e alimentos, as interações moderadas são as mais frequentes, seguidas pelas interações graves e leves. Nas interações do tipo grave, os medicamentos que apresentaram maior prevalência e potencial de interação medicamentosa com outros fármacos foram o Fentanil, a Metadona; Cloreto de potássio; a Ondansetrona; a Morfina; a Clorpromazina, e a Dexametasona.

As interações possíveis, mais prevalentes ocorreram após associação do Fentanil com Ondansetrona, Dexametasona, Fenobarbital, Lorazepam e Metadona; da associação da Metadona com Lorazepam e Dexametasona e da associação do Cloreto de Potássio com Espironolactona. Os riscos potenciais associados a estas interações são: síndrome da serotonina; redução das concentrações plasmáticas do Fentanil e Metadona; desenvolvimento de hipercalemia que ameaça a vida; oto ou nefrotoxicidade, e sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte, sendo este último o possível impacto clínico mais prevalente entre os riscos associados às IM.

Além disso, podemos concluir que todas as interações potenciais são evitáveis. Isto deixa evidente a necessidade de haver um acompanhamento mais especializado aos pacientes da UTI, caracterizado pela figura do profissional farmacêutico.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, E.O, VIAPIANA M, DOMINGUES E.A.M, et al. Intervenções Farmacêuticas em uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Universitário. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, 8(3): 25-30, 2017
- BENETTI, M. B. *et al.* Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica: perfil das internações e mortalidade. **Saúde (Santa Maria); Revista Saúde (Santa Maria)**, Vol.46, n.1, jan.-abr. 2020.
- BRILLI, A SPEVETZ, RD BRANSON. Prestação de cuidados intensivos na unidade de terapia intensiva: Definindo clínica funções e o modelo de melhores práticas. **Revista Crit Care Med**, Vol. 29, No. 10, 2001.
- BÁLEN, E. et al. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados . **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. [S.l.]: scielo . 2017.
- CARVALHO AR, BARRABAS XSTF. Interações Medicamentosas no Âmbito Hospitalar e a Atuação do Farmacêutico nesse Cenário. **Revista Saúde e Desenvolvimentox**, 12(13): 84-101, 2001
- CAMARGO, A.L. et al. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Revista Infarma**, v. 15, p. 9-10, 2003.
- COSTA, H. T. *et al.* Drug–drug interactions in neonatal intensive care: A prospective cohort study. **Pediatrics & Neonatology**. [S. l.], 2020.
- CRUZIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. A. Pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. **Clinics**, v. 61, n. 6, p. 515-520, 2006
- CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C.; CATISTI, D. G. Avaliação de prescrições medicamentosas de um hospital universitário brasileiro. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 32, n. 2, p. 188-196, 2008.
- DITADI, A.; COLET, C. Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar: Uma Revisão Bibliográfica. **Revista Contexto & Saúde**, v. 10, n. 18 SE-Artigos, 2013.
- DRESCH, C. A Farmacovigilância e a atenção primária à saúde: Diálogo possível e necessário. **Revista APS**, v. 9, n. 1, p. 73–82, 2006.
- DRUG INTERACTION CHECKER - <https://www.drugs.com/interaction/list/>. Acesso em outubro de 2020.
- GOMES, M.J.V.M., REIS, A.M.M. Farmácia Hospitalar: Histórico, Objetivos e Funções. In: GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Editora Atheneu. 2000.
- LANETZKI C.S, OLIVEIRA C.A.C.O, BASS, L.M, et al. O perfil epidemiológico do Centro de Terapia Intensiva.Pediátrico do Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo (SP), Brasil. **einstein**. 2012;10(1):16-21, 2011.
- LEAPE , DW BATES , DJ CULLEN, J COOPER et.al. Incidência de eventos adversos a medicamentos e potenciais eventos adversos a medicamentos.Implicações para a prevenção. **jama**, 274 (1): 29-34, 1995.
- LEITE, S.N.; VIEIRA. M.; VEBER, A.P. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. **Ciência & Saúde Coletiva**. [serial online]. 2008.

Daniel Barros Fagundes, Jocileide Xisto de Alencar, Maurício Leandro F. Gonçalves-
Prevalência de interações medicamentosas potenciais em pacientes neopediátricos internados em unidades de terapia intensiva de um Hospital e Pronto Socorro da cidade de Manaus

- LIMA, R. E.; CASSIANI, S. H. B. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. **Rev. Lat. Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.17, n.2, p.222-227, 2009.
- LIMA, R. D. **Manual de farmacologia clínica, terapêutica e toxicologia**. Rio de Janeiro: Medsi, Vol. 1. 2003.
- MARCOLIN, M. A.; CANTARELLI, M. D. G.; JUNIOR, M. G. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 31, n. 51, p. 70–81, 2004.
- MAZZOLA PG. Avaliação de potenciais interações medicamentosa sem prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da Muller em Campinas-SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 31(2): 171-176, 2010.
- MEDEIROS. R.D.A. de; MORAES, J.P. Pharmaceutical intervention in drug prescriptions in the intensive care unit. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 5, n. 2 se-artigos publicados, 2019.
- MESQUITA, J. C. DE; FEITOSA, C. L. P.; MACÊDO, K. P. C.; et al. Análise e identificação das principais interações medicamentosas predominantes em unidade de terapia intensiva de um hospital privado. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 45, p. e994, 27 ago. 2020.
- MENDONÇA, J. G. et al. Perfil das internações em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica do Sistema Único de Saúde no estado de Pernambuco, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva [online]**. v. 24, n. 3 pp. 907-916. 2019.
- PAULA, V. C. de. **Avaliação dos possíveis eventos clínicos adversos decorrentes de interações medicamentosas potenciais em pacientes internados na UTI de um hospital universitário da cidade do Recife**. 2015. 105f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de PósGraduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, 2015.
- PEREIRA, R.S. Clínica e prescrição farmacêutica / Ricardo de Souza Pereira. – Belo Horizonte: Rona, 236p: ISBN: 978-85-917770-0-6, 2014.
- PESTANA, J.O.M; CASTRO, M.C.R de; PEREIRA, W.A. Manual de orientação em Pesquisa Clínica e Farmacovigilância. São Paulo: [s.n.], 2006.
- STOCKWELL, D.C.; SLONIM, A.D. Quality and safety in the intensive care unit. **J.Intensive Care Med**, Crambridge, v.21, n.4, p.199-210, 2006.
- ROSSIGNOLI, P. S.; GUARIDO, C. F.; CESTARI, I. M. Ocorrência interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva: avaliação de prescrições médicas. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 87, n 4, p. 104-107, 2006.
- SECOLI, Regina Silva. interações medicamentosas: fundamentos para a pratica clínica da enfermagem. **Rev.Esc.Enf. USP**, v. 35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.
- SILVA, P. Farmacologia I. 8.ed.- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, il.Inclui bibliografia ISBN 978-85-277-1593-5l, 2010.
- SILVA, T.H.A.; ALVES, R.J. PRADO, M.A.F. Gênese dos Fármacos. In: Gomes, M.J.V.M.; Reis, A.M.M. Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Atheneu, p. 3-31, 2000.
- SOUZA, P. M. DE; SANTOS, L. L. S.; SILVEIRA, C. A. N. Fármacos em idosos. Brasília, 2008.

Daniel Barros Fagundes, Jocileide Xisto de Alencar, Maurício Leandro F. Gonçalves-
Prevalência de interações medicamentosas potenciais em pacientes neopediátricos internados em unidades de terapia intensiva de um Hospital e Pronto Socorro da cidade de Manaus

VARALLO, F.R.; COSTA, M.A.; MASTROIANNI, P.C. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 1, p. 79-85, 2013.