

Mariana Macedo Alvim¹, Lidiane Ayres da Silva¹,
Isabel Cristina Gonçalves Leite¹, Marcelo Silva
Silvério¹

Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino

Adverse events caused by potential drug-drug interactions in an intensive care unit of a teaching hospital

1. Universidade Federal de Juiz de Fora - Juiz de Fora (MG), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a existência de interações medicamentosas potenciais na unidade de terapia intensiva de um hospital, com foco nos antimicrobianos.

Métodos: Estudo transversal, que analisou prescrições eletrônicas de pacientes da unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino, avaliando potenciais interações medicamentosas relacionadas aos antimicrobianos, entre 1º de janeiro e 31 de março de 2014. O consumo dos antimicrobianos foi expresso em dose diária definida por 100 pacientes-dia. A busca e a classificação das interações foram realizadas com base no sistema Micromedex[®].

Resultados: Foram analisadas prescrições diárias de 82 pacientes, totalizando 656 prescrições. Do total de medicamentos prescritos, 25% eram antimicrobianos, sendo meropenem, vancomicina e ceftriaxona os mais prescritos. Os antimicrobianos mais consumidos, segundo

a metodologia de dose diária definida por 100 pacientes-dia, foram cefepime, meropenem, sulfametoxazol + trimetoprima e ciprofloxacino. A média de interações por paciente foi de 2,6. Entre as interações, 51% foram classificadas como contraindicadas ou de gravidade importante. Destacaram-se as interações altamente significativas (valor clínico 1 e 2), com prevalência de 98%.

Conclusão: Com o presente trabalho verifica-se que os antimicrobianos são uma classe frequentemente prescrita na unidade de terapia intensiva, apresentando elevada quantidade de interações medicamentosas potenciais, sendo a maior parte das interações considerada altamente significativa.

Descritores: Interações de medicamentos; Anti-infecciosos; Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Preparações farmacêuticas; Uso de medicamentos; Hospitais de ensino; Terapia intensiva

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 17 de agosto de 2015

Aceito em 6 de novembro de 2015

Autor correspondente:

Mariana Macedo Alvim
Núcleo de Assessoria, Treinamentos e Estudos em Saúde
Campus Universitário, s/nº - Martelos
CEP: 36036-900 - Juiz de Fora (MG), Brasil
E-mail: marianalvim_5@hotmail.com

Editor responsável: Felipe Dal Pizzol

DOI: 10.5935/0103-507X.20150060

INTRODUÇÃO

Eventos adversos a medicamentos (EAM) são considerados de interesse mundial para os formuladores de políticas públicas, os profissionais de saúde e a população, pois possuem elevada frequência e aumentam a morbimortalidade dos pacientes, constituindo um problema de saúde pública.^(1,2) As complicações relacionadas ao uso de medicamentos são o tipo de evento adverso mais comum na internação, representando 3 a 5% das reações adversas a medicamentos que podem ser prevenidas em hospitais.⁽³⁾ Apenas 25% dos EAM são imprevisíveis ou causados por uma reação alérgica; na maioria dos casos (> 70%), o EAM está relacionado com a dose do medicamento administrado.⁽⁴⁾

EAM abrange as reações adversas a medicamentos e os erros de medicação (EM).⁽¹⁾ A reação adversa a medicamentos é definida pela Organização Mundial

da Saúde como qualquer acontecimento danoso, não intencional e indesejado, ocorrido durante o uso de um medicamento empregado com doses terapêuticas habituais para tratamento, profilaxia ou diagnóstico.⁽⁵⁾ De acordo com Iyer et al., mais de 30% de todas as reações adversas a medicamentos são devidas a interações medicamentosas, sendo consideradas potencialmente evitáveis se detectadas precocemente, o que torna a identificação precoce vital.⁽⁶⁾

Apesar da preocupação cada vez maior dos profissionais de saúde em relação à segurança do paciente, erros evitáveis ainda ocorrem com frequência, principalmente em ambientes complexos, como as unidades de terapia intensiva (UTI).⁽⁴⁾ Devido à gravidade de suas doenças, que muitas vezes requerem a administração de medicamentos com um alto risco de reações adversas, os pacientes de UTI em estado grave são mais vulneráveis a EAM. Além disso, a administração de múltiplos fármacos, um evento comum na UTI, leva a um aumento da incidência de EAM.⁽⁴⁾

A UTI é o setor hospitalar caracterizado pela complexidade do tratamento ao paciente em estado grave, com necessidade de cuidados intensivos. O consumo de medicamentos na UTI é elevado, sendo que a média de itens prescritos por paciente pode atingir um patamar de 15 medicamentos.⁽⁷⁾ Pacientes internados nesse setor são expostos a protocolos de tratamento prolongados, e a maioria desses pacientes receberá algum antimicrobiano durante seu período de permanência.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Atualmente os antimicrobianos estão entre os fármacos mais prescritos em hospitais, tanto para indicações terapêuticas como profiláticas. Considera-se que cerca de 30% dos custos da farmácia hospitalar estejam relacionados com o uso desses medicamentos.^(10,11) No ambiente hospitalar, principalmente nas UTI, a ocorrência de infecções por microrganismos resistentes vem se tornando cada vez mais frequente.⁽¹²⁾

Uma interação medicamentosa ocorre quando os efeitos e/ou toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro. Independente de resultar em efeitos positivos (aumento da eficácia) ou negativos (diminuição da eficácia, toxicidade ou idiosincrasia), as interações são geralmente imprevisíveis e indesejáveis na farmacoterapia.⁽¹³⁾ “Interação medicamentosa potencial” é o termo usado para se referir à possibilidade de um fármaco alterar o efeito de outro administrado simultaneamente e pode ocorrer antes da administração (interação físico-química ou incompatibilidade) ou após a sua administração.⁽⁷⁾

O potencial para a ocorrência e a gravidade das interações medicamentosas depende de vários fatores. O risco de interação fármaco-fármaco aumenta com o número

de medicamentos usados e com alterações fisiológicas da idade. Além disso, a presença de interações medicamentosas potenciais (IMP) se relaciona diretamente com o aumento no tempo de internação em UTI.^(7,13,14)

Os estudos de utilização de medicamentos nascem de preocupações sanitárias, que procuram gerar informações que possam ser usadas para transformar positivamente a realidade observada, sendo imprescindíveis para a detecção, análise e solução dos problemas advindos da utilização inadequada dos medicamentos.^(15,16)

O objetivo do presente estudo foi avaliar a existência de interações medicamentosas potenciais na unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino, com foco nos antimicrobianos.

MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido no Serviço de Farmácia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora (MG), centro de referência ao atendimento de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), que disponibilizava uma capacidade instalada e ocupacional de 140 leitos. O Serviço de Farmácia do hospital estudado ainda não fazia avaliação clínica dos pacientes internados, pois esse serviço estava em fase de reestruturação.

O estudo, de caráter transversal, avaliou a prescrição de medicamentos com foco nas interações potenciais na UTI do hospital. A pesquisa foi desenvolvida por meio da análise de prescrições eletrônicas diárias (total de prescrições analisadas = média de tempo de permanência x total de pacientes internados no período analisado) realizadas pelo sistema Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários, de pacientes internados na UTI do hospital, cuja capacidade era de nove leitos. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital, com parecer número 711.426. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi dispensado por se tratar de revisão de dados.

Foram selecionadas as prescrições relativas a pacientes internados na UTI entre 1º de janeiro a 31 de março de 2014, que atendiam os seguintes critérios de inclusão: conter dois ou mais medicamentos, sendo pelo menos um deles um antimicrobiano; idade do paciente acima de 18 anos e com tempo de permanência na UTI de pelo menos 24 horas. Foram analisadas todas as prescrições da UTI entregues diariamente à farmácia que atendiam esses critérios. Não houve critérios de exclusão.

O consumo de antimicrobianos foi expresso em dose diária definida (DDD) por 100 pacientes-dia, por 3 meses. Utilizou-se a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses* (ATC/DDD)

da Organização Mundial de Saúde,⁽¹⁷⁾ versão 2015, para calcular o número de DDD para cada antimicrobiano. A DDD difere para cada fármaco e representa a “dose média diária suposta do fármaco quando utilizado para sua principal indicação”.⁽¹⁶⁾ A DDD constitui uma unidade de medida única, independente do preço e da forma farmacêutica, permitindo avaliar as tendências no consumo de medicamentos.⁽¹⁸⁾ Ressalta-se que a DDD não se trata de uma dose recomendada, mas de uma unidade de medida que permite comparação entre resultados.⁽¹⁶⁾ A DDD/100 pacientes-dia possibilita estimar o consumo porcentual de dado medicamento em determinado período, assim como sugestão da probabilidade de uso de determinado fármaco por um paciente.⁽¹⁶⁾

O cálculo da quantidade de medicamentos utilizada, em DDD, foi realizado de acordo com a fórmula: número de DDD = número de unidades vendidas ou dispensadas x número de formas farmacêuticas por unidade x quantidade de princípio por forma farmacêutica/valor da DDD.

Já para o cálculo da DDD/100 pacientes-dia, foi utilizada a fórmula: DDD por 100 pacientes-dia = número de DDD x 100/taxa de ocupação x número de leitos disponíveis x tempo em dias.

A busca e a classificação, quanto à gravidade e à documentação das IMP, foram realizadas com base no sistema Micromedex®.⁽¹⁹⁾ As IMP encontradas também foram classificadas de acordo com o valor clínico, que relaciona a gravidade do efeito e a documentação das interações. Classificou-se o valor clínico de 1 a 5, conforme apresentado no quadro 1S - material eletrônico suplementar. Além disso, para indicação do valor clínico das IMP, foram utilizadas as seguintes recomendações: (1) evitar combinações; (2) usualmente evitar combinações; (3) minimizar o risco; (4) nenhuma ação é requerida; e (5) não há interação. Foram consideradas IMP altamente significativas as que atendiam a condição de valores clínicos 1 ou 2. Essa classificação foi realizada baseando-se na classificação descrita por Tatro com modificações.⁽²⁰⁾

Os dados foram coletados e transcritos para planilha eletrônica, submetidos à análise estatística descritiva no *Microsoft Office Excel*®. Para comparação entre especialidades (clínica responsável pelo paciente) e ocorrência de IMP, a análise de proporções foi realizada pelo teste qui quadrado e ajustada pelo teste de Fischer. Para comparação do tempo de permanência na UTI com o número médio de IMP, o tempo de permanência foi estratificado em dois grupos, segundo sua média, e foi realizado o teste de Mann Whitney. A significância estatística adotada foi de 5%.

RESULTADOS

A amostra estudada compreendeu prescrições diárias de 82 pacientes ao longo do tempo de permanência na UTI, totalizando 656 prescrições analisadas. Em relação aos pacientes, 54% eram do sexo masculino. A faixa etária variou de 18 a 89 anos, com média de 60 ± 18 anos, sendo que 50% dos pacientes tinham 60 anos de idade ou mais. Considerando toda a amostra, foi dispensado um total de 864 medicamentos, havendo 131 fármacos diferentes. Os pacientes avaliados receberam entre 3 e 24 medicamentos, com média de $10,5 \pm 4,7$. O período de permanência dos pacientes na UTI foi de 2 a 48 dias, com média de $8 \pm 7,85$.

No período estudado, a admissão na UTI por procedência foi de 30 (37%) pacientes do serviço de cirurgia, 29 (35%) dos serviços clínicos e 23 (28%) de procedência externa. Dentre as especialidades, a pneumologia foi responsável pela maior parte das internações (17%), seguida pela cirurgia (incluindo cirurgia geral, torácica, vascular, plástica e cabeça e pescoço) (15%), gastroenterologia (12%), nefrologia/urologia (11%), neurologia (7%) e medicina interna (7%).

Os fármacos mais comumente prescritos, considerando o número de pacientes que utilizaram, foram: omeprazol injetável (71%), heparina subcutânea (63%), noradrenalina injetável (50%), bromoprida injetável (43%) e meropenem injetável (38%). A via de administração mais utilizada foi a endovenosa (71%), seguida da via oral/sonda nasoesofágica (24%), subcutânea (4%) e intramuscular (1%). Os agentes antimicrobianos representaram 25% do total de medicamentos prescritos, sendo meropenem (38%), vancomicina (29%), ceftriaxona (20%) e metronidazol (18%) os mais prescritos (Tabela 1S - material eletrônico suplementar). Em relação aos antimicrobianos, a via de administração mais utilizada foi a endovenosa (92%), seguida da oral (7%) e sonda nasoesofágica (1%). A tabela 2S - material eletrônico suplementar indica o consumo de antimicrobianos, expresso em DDD/100 paciente-dia, calculado para cada um dos antimicrobianos utilizados no período em estudo. Os antimicrobianos mais consumidos, de acordo com a metodologia DDD, foram cefepime, meropenem, sulfametoxazol + trimetoprima e ciprofloxacino, correspondendo a 24,01 DDD/100 pacientes-dia, 21,95 DDD/100 pacientes-dia, 12,64 DDD/100 pacientes-dia, e 12,47 DDD/100 pacientes-dia, respectivamente.

Em relação às interações medicamentosas relacionadas aos antimicrobianos, foram encontradas 98 ocorrências em 46% (36) dos pacientes avaliados. Destas 98 IMP, 58 foram de tipos diferentes. O número de interação por paciente variou de 1 a 13, com média de 2,6 ocorrências de

IMP por paciente. Os pacientes com menor ocorrência de IMP (abaixo de 2.6) tiveram tempo de internação na UTI semelhante aqueles com maior ocorrência de IMP ($9,04 \pm 7,2$ dias e $15,08 \pm 13,75$ dias, $p = 0,191$).

As dez interações mais frequentes estão representadas na tabela 1. As interações potenciais mais frequentes ocorreram com fluconazol-omeprazol (nove pacientes apresentaram a interação pelo menos uma vez) e ampicilina + sulbactam-omeprazol (sete pacientes apresentaram a interação pelo menos uma vez).

Já a ocorrência de IMP, de acordo com a especialidade, está apresentada na tabela 2. Não houve diferença estatística significativa entre a ocorrência de IMP por especialidade ($p = 0,622$), ou seja, a ocorrência de IMP aconteceu de forma similar entre os pacientes da UTI estudada.

As frequências das ocorrências de IMP de acordo com a classificação de gravidade, documentação e valor clínico estão representadas na tabela 3. Ressalta-se que cerca de 51% das IMP registradas foram classificadas como contraindicadas ou de gravidade importante, e cerca de 98% foram classificadas com valor clínico 1 ou 2, consideradas altamente significativas.

DISCUSSÃO

No presente estudo, as IMP relacionadas aos antimicrobianos ocorreram em 46% dos pacientes, sendo 51% classificadas como contraindicadas ou de gravidade importante. Destacam-se as interações altamente significativas (valor clínico 1 e 2), com prevalência de 98%, cujo uso concomitante dos medicamentos deve ser evitado ao máximo.

Tabela 1 - Interações medicamentosas potenciais mais frequentes, classificadas de acordo com o valor clínico, gravidade e documentação

Interações medicamentosas potenciais	Valor clínico*	Gravidade	Documentação	N
Fluconazol - omeprazol	2	Moderada	Excelente	9
Ampicilina + sulbactam - omeprazol	2	Moderada	Razoável	7
Moxifloxacino - hidrocortisona	2	Moderada	Excelente	4
Ciprofloxacino - fentanil	1	Maior	Razoável	3
Ciprofloxacino - haloperidol	1	Maior	Razoável	3
Fluconazol - amiodarona	1	Contraindicada	Razoável	3
Fluconazol - fentanil	1	Maior	Razoável	3
Fluconazol - midazolam	2	Moderada	Excelente	3
Fluconazol - prednisona	2	Moderada	Boa	3

N - número de pacientes que apresentaram pelo menos uma vez a interação. * 1: evitar combinações; 2: usualmente evitar combinações.

Tabela 2 - Interações medicamentosas potenciais e número de pacientes que apresentaram interação por especialidade

Especialidade	Pacientes internados na UTI	Pacientes que apresentaram IMP	Número de IMP	Valor de p
Pneumologia	17% (14)	16% (6)	18	0,622
Infectologia	5% (4)	8% (3)	17	
Neurologia	7% (6)	11% (4)	12	
Cirurgia*	15% (12)	11% (4)	9	
Nefrologia/urologia	11% (9)	16% (6)	8	
Gastrenterologia	12% (10)	11% (4)	8	
Hematologia	5% (4)	5% (2)	8	
Reumatologia	4% (3)	5% (2)	5	
Medicina interna	7% (6)	8% (3)	4	
Cardiologia	2% (2)	3% (1)	4	
Terapia intensiva	4% (3)	5% (2)	3	
Proctologia	6% (5)	3% (1)	2	
Outras	4% (4)	-	-	
Total	82	38	98	

UTI - unidade de terapia intensiva; IMP - interações medicamentosas potenciais. * Geral, plástica, torácica, cabeça e pescoço.

Tabela 3 - Interações medicamentosas potenciais de acordo com a classificação de gravidade, documentação e valor clínico

	Frequência (%)
Gravidade	
Contraindicada	9 (9,18)
Importante	41 (41,84)
Moderada	46 (46,94)
Secundária	2 (2,04)
Documentação	
Excelente	26 (26,53)
Boa	21 (21,43)
Razoável	51 (52,04)
Valor clínico*	
1	50 (51,02)
2	46 (46,94)
3	2 (2,04)

* 1: evitar combinações; 2: usualmente evitar combinações; 3: minimizar o risco.

No estudo, foi encontrada a média de 10,5 medicamentos prescritos por paciente, resultado equivalente ao encontrado por Cedraz et al., em estudo realizado em um hospital público no município de Feira de Santana (BA), cuja média foi de 11,96. A alta quantidade de medicamentos prescritos para pacientes internados em UTI é um indicador de risco, pois o aumento do número de medicamentos prescritos é diretamente proporcional ao desenvolvimento de interações medicamentosas e efeitos adversos, aumentando o tempo de internação.⁽²¹⁾

A via de administração endovenosa foi utilizada em 71% dos medicamentos administrados, chegando a 92% ao se considerarem apenas os antimicrobianos. A via endovenosa é notoriamente a mais usada em UTI, devido à gravidade do estado clínico dos pacientes, sendo necessária uma via rápida para obtenção de efeitos clínicos imediatos.⁽¹⁰⁾ Além do efeito rápido, do acesso imediato ao sistema circulatório e permitir administrar altas doses e altas concentrações por meio da via central, a via endovenosa também possui desvantagens, associadas ao risco de infiltração tecidual ou extravasamento, interações medicamentosas por contato direto, risco de contaminação e pirogenicidade.⁽⁷⁾

O omeprazol foi o medicamento que mais demonstrou interações potenciais com os antimicrobianos estudados e foi responsável por 16,32% das IMP, sendo essas interações consideradas altamente significativas (nível clínico 2), demonstrando a necessidade do uso racional desse medicamento na prevenção de eventos adversos. Além disso, foi o medicamento mais prescrito, presente em 71% das prescrições. O amplo uso pode ser explicado pelo número

elevado e a variedade de medicamentos utilizados em pacientes da UTI, acarretando sintomas que envolvem o trato gastrointestinal observados em pacientes que apresentam reações adversas a medicamentos.⁽²²⁾ Em UTI, o uso de inibidores da bomba de prótons já demonstrou efetividade no tratamento da úlcera péptica.⁽²³⁾

A UTI é caracterizada por apresentar elevado consumo de antimicrobianos, refletindo a gravidade dos pacientes e as elevadas taxas de infecção.⁽¹¹⁾ O resultado encontrado no estudo comprova este fato, sendo 25% da medicação prescrita composta por antimicrobianos. Considerando os antimicrobianos mais prescritos, estudo realizado por Curcio et al., que investigaram a prescrição de antibióticos em 43 UTI na América Latina, encontrou resultados semelhantes aos do presente estudo: carbapenêmicos (imipenem ou meropenem) foram os antimicrobianos mais frequentemente prescritos (22%), seguidos da vancomicina (15%), piperacilina-tazobactam (12,5%) e cefalosporinas de amplo espectro (12%).⁽²⁴⁾

Em relação ao consumo de antimicrobianos expresso em DDD/100 paciente-dia, por 3 meses, foram calculadas as DDD para cada antimicrobiano utilizado no período da coleta de dados, possibilitando uma melhor visualização do que foi consumido pelo hospital. A maioria dos estudos que utilizam a metodologia DDD realizou os cálculos por grupo de antimicrobianos, e utilizou a DDD por leito-dia. Os termos “leito-dia” e “paciente-dia” são distintos, já que leito-dia é “cama à disposição do paciente durante 1 dia”, e paciente-dia é “doente ocupando leito durante 1 dia”. Atualmente, estudos que avaliam o consumo de antimicrobianos em UTI optam por utilizar DDD por paciente-dia por obter estimativa de uso de determinado medicamento por um paciente.⁽¹⁶⁾

No presente estudo, os antimicrobianos mais consumidos foram cefepime, meropenem, sulfametoxazol + trimetoprima e ciprofloxacino. Estudo realizado por Santos et al. também utilizou a metodologia DDD por paciente-dia, porém o resultado foi expresso por grupo de antimicrobianos. O estudo referido avaliou o consumo em duas UTI públicas e uma privada, não especializadas, na cidade de Brasília, Distrito Federal, sendo demonstradas diferenças importantes entre o consumo dos hospitais.⁽²⁵⁾

A comparação entre diferentes estudos deixa claro que cada hospital possui suas próprias características e que tanto o tipo de antimicrobiano quanto a quantidade consumida podem ser diferenciadas, envolvendo uma série de fatores locais que contribuem para prescrições preferenciais de um ou outro antimicrobiano.⁽¹⁸⁾ Apesar da metodologia ATC/DDD ter sido criada para permitir comparações entre os medicamentos utilizados, devemos

levar em conta que cada local de estudo possui características próprias, que devem ser consideradas para que as comparações tenham significado prático,⁽¹⁸⁾ por exemplo em comparações realizadas com dados do mesmo hospital em diferentes períodos, podendo indicar uma tendência de consumo de medicamentos.

As interações medicamentosas em UTI possuem incidência muito superior às taxas gerais do ambiente hospitalar como um todo, devido principalmente ao grande número de medicamentos administrados e ao perfil dos pacientes admitidos nesse setor.⁽⁷⁾ Considera-se importante o fato de cerca de 51% das IMP registradas terem sido classificadas como contraindicadas ou de gravidade importante, o que pode se associar a riscos à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar reações adversas graves.

Entre elas, atenção deve ser dada às IMP envolvendo a sinvastatina (prevalência de 10% entre as IMP de valor clínico 1), cujo uso associado com os antimicrobianos azitromicina, ciprofloxacino, claritromicina e fluconazol deve ser evitado, por aumentar o risco de miopatia ou rhabdomiólise. Em relação às formas de acometimento muscular, a miopatia é definida como qualquer desconforto muscular; a rhabdomiólise, quando há fraqueza muscular, importante elevação da enzima creatinofosfoquinase (CPK), usualmente mais que dez vezes o limite superior da normalidade, associada com o aumento da creatinina sérica, mioglobulinúria e insuficiência renal aguda.⁽²⁶⁾ A rhabdomiólise é incomum, mas é o efeito adverso mais sério observado na terapia hipolipemiante com estatinas, potencialmente fatal.⁽²⁶⁾

O uso concomitante de fluconazol-amiodarona, fluconazol-ondansetron, fluconazol-ritonavir e metronidazol-amiodarona, associações que representaram 37,5% das interações com valor clínico 1, também deve ser evitado devido ao risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT). O intervalo QT é a medida do início da despolarização ventricular ao término da onda T (repolarização ventricular) e, portanto, representa a duração total da atividade elétrica ventricular. A síndrome do prolongamento do intervalo QT é bastante comum em pacientes internados na UTI, geralmente precipitada por medicamentos e/ou distúrbios eletrolíticos, e pode afetar negativamente o resultado do paciente.⁽²⁷⁾ Pacientes de UTI com prolongamento do intervalo QT têm maior tempo de internação hospitalar e mortalidade hospitalar maior em comparação a pacientes de UTI sem prolongamento do intervalo QT.⁽²⁷⁾ É indispensável que pacientes de alto risco sejam identificados e suficientemente monitorados, para que as IMP que apresentam risco aumentado de

prolongamento do intervalo QT sejam prevenidas, para evitar óbitos hospitalares.⁽²⁷⁾

Quando indispensável a utilização de antimicrobianos que possam interagir, são recomendados a análise dos possíveis efeitos das interações medicamentosas e o acompanhamento criterioso do paciente submetido à terapêutica. Sabe-se que a maioria das IMP pode ser controlada por outros meios que não a suspensão da combinação, como ajuste de doses e monitoração dos possíveis eventos adversos, avaliando, de forma individualizada, o risco e o benefício.⁽³⁾

A qualidade das prescrições tem um papel fundamental para preservar a efetividade dos fármacos antimicrobianos disponíveis, destacando o papel dos profissionais da saúde para melhorar as condições atuais.⁽¹⁸⁾ Ressalta-se a importância do trabalho de uma equipe clínica multiprofissional com a participação do farmacêutico clínico, já que as intervenções farmacêuticas podem contribuir para a diminuição dos eventos adversos evitáveis.

Esse estudo tem uma série de limitações. Dentre os fatores de confusão existentes, alguns não foram controlados nesta pesquisa. A combinação fármaco-fármaco analisada nas prescrições de 24 horas supõe que os medicamentos estariam em uso de forma simultânea, sendo que as administrações podem ocorrer em horários diferentes dentro do dia. Apesar de o estudo ter classificado as interações de acordo com a gravidade e o nível de evidência, a real ocorrência da interação não foi investigada na pesquisa. Além disso, o número de IMP descritas é o registro da primeira prescrição durante o período de internação, não sendo computado o número de dias que essas IMP podem ter ocorrido. Por fim, trata-se de estudo em centro único, com a inclusão de pequeno número de pacientes. Além disso, a caracterização dessa população não foi feita de maneira adequada.

O elevado número de IMP em pacientes graves evidencia a necessidade de pesquisas na área, e mostra a importância da atenção dos profissionais de saúde envolvidos no processo de cuidado dos pacientes da UTI para ampliar o conhecimento a respeito dos riscos e benefícios envolvendo as interações medicamentosas, seu manejo clínico e a real ocorrência dessas interações.

CONCLUSÃO

Com o presente trabalho verifica-se que os antimicrobianos são uma classe cuja prescrição é frequente na unidade de terapia intensiva, apresentando elevada quantidade de interações medicamentosas potenciais, sendo a maior parte das interações medicamentosas potenciais considerada altamente significativa.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the incidence of potential drug-drug interactions in an intensive care unit of a hospital, focusing on antimicrobial drugs.

Methods: This cross-sectional study analyzed electronic prescriptions of patients admitted to the intensive care unit of a teaching hospital between January 1 and March 31, 2014 and assessed potential drug-drug interactions associated with antimicrobial drugs. Antimicrobial drug consumption levels were expressed in daily doses per 100 patient-days. The search and classification of the interactions were based on the Micromedex® system.

Results: The daily prescriptions of 82 patients were analyzed, totaling 656 prescriptions. Antimicrobial drugs represented 25% of all prescription drugs, with meropenem, vancomycin and ceftriaxone being the most prescribed

medications. According to the approach of daily dose per 100 patient-days, the most commonly used antimicrobial drugs were cefepime, meropenem, sulfamethoxazole + trimethoprim and ciprofloxacin. The mean number of interactions per patient was 2.6. Among the interactions, 51% were classified as contraindicated or significantly severe. Highly significant interactions (clinical value 1 and 2) were observed with a prevalence of 98%.

Conclusion: The current study demonstrated that antimicrobial drugs are frequently prescribed in intensive care units and present a very high number of potential drug-drug interactions, with most of them being considered highly significant.

Keywords: Drug interactions; Anti-infective agents; Drug-related side effects and adverse reactions; Pharmaceutical preparations; Drug utilization; Hospital, teaching; Intensive care

REFERÊNCIAS

- Silva AE, Reis AM, Miasso AI, Santos JO, Cassiani SH. Eventos adversos a medicamentos em um hospital sentinela do Estado de Goiás, Brasil. *Rev Latinoam Enferm*. 2011;19(2):378-86.
- Aljadhey H, Mahmoud MA, Mayet A, Alshaikh M, Ahmed Y, Murray MD, et al. Incidence of adverse drug events in an academic hospital: a prospective cohort study. *Int J Qual Health Care*. 2013;25(6):648-55.
- Yunes LP, Coelho TA, Almeida SM. Principais interações medicamentosas em pacientes da UTI-adulto de um hospital privado de Minas Gerais. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2011;2(3):23-6.
- Seynaeve S, Verbrugge W, Claes B, Vandenplas D, Reyntjens D, Jorens PG. Adverse drug events in intensive care units: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. *Am J Crit Care*. 2011;20(6):e131-40.
- Organização Mundial da Saúde. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da farmacovigilância: monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>
- Iyer SV, Harpaz R, LePendu P, Bauer-Mehren A, Shah NH. Mining clinical text for signals of adverse drug-drug interactions. *J Am Med Inform Assoc*. 2014;21(2):353-62.
- Almeida SM, Gama CS, Akamine N. Prevalência e classificação de interações entre medicamentos dispensados para pacientes em terapia intensiva. *Einstein (São Paulo)*. 2007;5(4):347-51.
- Lisboa T, Nagel F. Infecção por patógenos multi-resistentes na UTI: como escapar? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(2):120-4.
- Cardinal LS, Matos VT, Resende GM, Toffoli-Kadri MC. Caracterização das prescrições medicamentosas em unidade de terapia intensiva adulto. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(2):151-6.
- Nóbrega RC, Batista LM, Ribeiro NK. Perfil de utilização de anti-infecciosos e interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2012;3(3):28-32.
- Onzi PS, Hoffman SP, Camargo AL. Avaliação do consumo de antimicrobianos injetáveis de um hospital privado no ano de 2009. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2011;2(2):20-5.
- Oliveira AC, Paula AO. Descalonamento de antimicrobiano e custos do tratamento de pacientes com infecção. *Acta Paul Enferm*. 2012;25(N Esp 2):68-74.
- Hammes JA, Pfuetschreiter F, Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(4):349-54.
- Mazzola PG, Rodrigues AT, Cruz AA, Marialva M, Granja S, Battaglini SC, et al. Perfil e manejo de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições de UTI. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2011;2(2):15-9.
- Leite SN, Vieira M, Veber AP. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13(Supl):793-802.
- Melo DO, Ribeiro E, Storpirtis S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. *Rev Bras Ciênc Farm*. 2006;42(4):475-85.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification and Defined Daily Doses (DDD). Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index
- Rodrigues FA, Bertoldi AD. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2010;15(Supl 1):1239-47.
- Micromedex® Healthcare Series [Internet]. Drug Interactions. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Available from: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/8B385F/ND_AppProduct/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/DF315B/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions&isToolPage=true
- Tatro DS. Drug interaction facts. 2nd ed. St. Louis: Facts & Comparisons; 2013.
- Cedraz KN, Santos Junior MC. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014;12(2):1-7.
- Costa JM, Silva LD, Fontes LF, Santos CM, Andrade RA. Implantação de estratégia para a racionalização do uso do omeprazol injetável. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2013;4(1):12-6.
- Machado AS, Teixeira C, Furlanetto L, Tonietto T, Balzano PC, Vieira SR, et al. Profilaxia para úlcera de estresse nas unidades de terapia intensiva: estudo observacional multicêntrico. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(3):229-33.
- Curcio DJ; On behalf of the Latin American antibiotic use in intensive care unit group. Antibiotic prescription in intensive care units in Latin America. *Rev Argent Microbiol*. 2011;43(3):203-11.
- Santos EF, Lauria-Pires L. Padrões de utilização de antibacterianos em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(2):144-52.
- Magalhaes ME. Mecanismos de rabdomiólise com as estatinas. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(Supl 5): 42-4.
- Beitland S, Platou ES, Sunde K. Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(3):266-72.