



Interações Medicamentosas Potenciais em Pacientes de Unidades de Terapia Intensiva

Liliana Batista Vieira^{1*}; Adriano Max Moreira Reis²; Rhanna Emanuela Fontenele Lima de Carvalho¹;
Leila Márcia Pereira de Faria³; Silvia Helena de Bortoli Cassiani⁴

¹Programa de Pós-graduação em Enfermagem Fundamental, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

²Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

³Hospital Geral de Goiânia (HGG), Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Brasil.

⁴Departamento de Enfermagem Geral e Especializada, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

RESUMO

O objetivo do estudo é determinar a frequência de interações fármaco-fármaco em prescrições de pacientes internados em unidades de terapia intensiva e analisar os fatores associados relativos à farmacoterapia e ao paciente. O estudo descritivo transversal foi realizado em dois hospitais de ensino da região centro oeste do Brasil. As interações medicamentosas potenciais foram identificadas nas prescrições do primeiro dia (24 horas) e do quinto dia (120 horas) de internação empregando o *software Drug Reax*. Dos 117 pacientes do estudo, 63,2% apresentaram interações medicamentosas potenciais nas primeiras 24 horas de internação e 68,4% pacientes em 120 horas. Houve associação estatisticamente significativa entre o número de medicamentos prescritos e a ocorrência de interações medicamentosas nos dois momentos de internação. O estudo demonstrou que a prevalência de interações fármaco-fármaco foi elevada nos hospitais investigados e que a chance de interação aumentou com o número de medicamentos prescritos, número de diagnósticos e idade maior que 60 anos. O conhecimento do mecanismo farmacológico e dos fatores de risco para interações medicamentosas potenciais contribuem para aumentar a segurança e efetividade do tratamento. Para ampliar a segurança da farmacoterapia, é essencial implementar estratégias que auxiliem a equipe de saúde a identificar as interações e implementar medidas de prevenção e monitorização de pacientes em riscos de desenvolver interações medicamentosas. A atuação do farmacêutico clínico na unidade de terapia intensiva é uma ferramenta importante para a prevenção, identificação e monitorização das interações medicamentosas.

Palavras-chave: Unidades de terapia intensiva. Farmacoterapia. Interações de medicamentos.

INTRODUÇÃO

Os pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI), em virtude das condições clínicas graves, geralmente recebem esquemas com múltiplos fármacos visando à cura e à oferta de suporte farmacoterápico. Esses pacientes apresentam risco de interações medicamentosas devido à complexidade da polifarmacoterapia, ao índice terapêutico dos medicamentos e outras características farmacocinéticas, e também às alterações fisiológicas decorrentes das disfunções orgânicas (Papadopoulos & Smithburger, 2010; Smithburger et al., 2010; Secoli, 2010; Spriet et al., 2009).

Interações medicamentosas (IMs) são ações recíprocas dos componentes ativos dos medicamentos, ou seja, ocorrem quando um influencia a ação do outro. Os efeitos resultantes das IMs podem ser benéficos quando melhoram a eficácia terapêutica ou reduzem seus efeitos adversos, porém podem ser prejudiciais quando aumentam, exageradamente, os efeitos farmacológicos dos princípios ativos, ou estes se antagonizam a ponto de anular seus efeitos terapêuticos (Oga, 2008).

No contexto clínico da UTI, a presença de doentes criticamente enfermos, idosos e com polipatologias aumenta o risco de reações adversas aos medicamentos devido a IMs (Papadopoulos & Smithburger, 2010; Smithburger et al., 2010). Além de causar reações adversas aos medicamentos, as IMs podem também contribuir para o insucesso do tratamento e ineficácia terapêutica (Spriet et al., 2009; Cruciol-Souza & Thomson, 2006).

As IMs são uma categoria de eventos relacionados à segurança do paciente que aumentam a morbidade e a mortalidade do paciente. Mas, infelizmente, a produção científica sobre a significância clínica das IMs, especialmente em terapia intensiva, é escassa (Smithburger et al., 2010). As consequências do amplo uso de medicamentos repercutem na segurança do paciente e provocam impacto no âmbito clínico e econômico (Spriet et al., 2009; Cruciol-Souza & Thomson, 2006).

Com o intuito de contribuir para o conhecimento sobre as IMs em terapia intensiva, o presente estudo teve como objetivo determinar a frequência de IMs potenciais

em pacientes internados em UTIs de dois hospitais de ensino da região centro oeste do Brasil e analisar os fatores associados à ocorrência de IMs relativos à farmacoterapia e ao paciente.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo quantitativo, de natureza descritiva, com delineamento transversal, desenvolvido nas UTIs de dois hospitais de ensino da cidade de Goiânia: o Hospital Geral de Goiânia (HGG) e o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG). Os dois hospitais investigados apresentam UTI clínica e cirúrgica. A realização da investigação foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições pesquisadas.

Pacientes

A população estudada abrangeu o universo dos prontuários de pacientes internados nos dois hospitais em 2007, os quais atendiam aos seguintes critérios de inclusão: maiores de 18 anos, tempo de permanência na UTI por período maior ou igual a cinco dias e prescrição com dois ou mais medicamentos. Outra condição para inclusão do prontuário era a disponibilidade das informações clínicas e farmacoterápicas de interesse da investigação. A amostra de conveniência foi constituída dos prontuários disponíveis para pesquisa no período de coleta dos dados. A coleta de dados foi realizada no período de julho a setembro de 2008, e a técnica empregada foi a análise documental, com revisão retrospectiva dos prontuários. Coletaram-se os dados do primeiro dia (24 horas) e do quinto dia (120 horas) de internação dos pacientes selecionados. Esses dias foram escolhidos devido à quantidade de medicamentos prescritos no primeiro dia de hospitalização do paciente na UTI, e por ser a primeira semana de hospitalização, foi o período de maior ajuste terapêutico (Lima & Cassiani, 2009).

Avaliação de interações medicamentosas potenciais

As IMs do tipo fármaco-fármaco foram detectadas empregando o *software Drug Reax*, desenvolvido pela *Micromedex da Thomson Healthcare* (Micromedex, 2008). O *Drug Reax* apresenta sensibilidade e especificidade adequada para identificação de IMs em UTIs (Reis & Cassiani, 2010). As manifestações clínicas das IMs não foram avaliadas no presente estudo e, portanto, a expressão IM potencial foi empregada.

Quanto à gravidade, as interações foram classificadas em: *contra indicada*, quando os medicamentos não devem ser usados concomitantemente; *grave*, quando a interação pode trazer riscos à vida do paciente e requer intervenção médica imediata; *moderada*, quando a interação pode resultar em exacerbação da condição clínica do paciente ou demandar alteração da terapia; *leve*, quando a interação pode ter efeitos clínicos limitados, sem demandar alterações na terapia medicamentosa; e *desconhecida*, quando não tem definição de grau de gravidade (Micromedex, 2008).

Quanto à documentação, as IMs foram classificadas em: *excelente*, quando estudos controlados estabeleceram a existência da interação; *boa*, quando a documentação forte

sugere a existência da interação, mas falta estudos bem controlados; *regular*, quando a documentação disponível é escassa, mas as bases farmacológicas permitem suspeitar da interação; *pobre*, quando a documentação está limitada a estudos de casos; *improvável*, quando a documentação é pobre e faltam bases farmacológicas; e *desconhecida*, quando a documentação sobre a interação não é conhecida (Micromedex, 2008).

Em relação ao tempo de início, as IMs foram classificadas em: *imediate*, quando o efeito da interação manifesta imediatamente ou nas primeiras 24 horas da administração conjunta dos medicamentos; e *tardio*, quando o efeito da interação manifesta depois de 24 horas da administração conjunta dos medicamentos (Micromedex, 2008).

Além destes aspectos, foi analisado o mecanismo de ação das potenciais interações que foi classificado em: *farmacocinético*, *farmacodinâmico* ou *misto*, quando se apresentam os dois mecanismos. As potenciais interações de mecanismo farmacocinético foram classificadas considerando os processos envolvidos: *absorção*, *distribuição*, *metabolismo* e *excreção* (Micromedex, 2008).

Deve-se destacar que, apenas foram identificadas interações potenciais para os fármacos incluídos do *Micromedex* e não se consultou nenhuma publicação impressa ou base de dados complementares.

Análise de Dados

Desenvolveu-se um banco de dados no *Microsoft Access 2007* para armazenamento dos dados. Para testar a associação entre duas variáveis categóricas (número de medicamentos e ocorrência de IMs), foram realizados “testes exato de Fisher”. A análise estatística dessa metodologia foi feita através do procedimento *PROC FREQ* do *software SAS® 9.0* (2003). Para verificar possíveis fatores de risco para pacientes com ou sem interação, foi realizada a princípio uma análise exploratória e foi calculado o *Odss Ratio* bruto e posteriormente foi utilizado o modelo de regressão logística, dado que a resposta era binária (Hosmer & Lemeshow, 2000). O ajuste do modelo foi feito através do procedimento *PROC LOGISTIC* do *software SAS* versão 9 (2003).

RESULTADOS

A casuística do estudo foi composta de 117 pacientes sendo que 67 (57,3%) eram do sexo masculino e 50 (42,7%) do sexo feminino. A média de idade foi de 56,1 e a mediana de 57 anos. O tempo médio de internação dos pacientes foi de 21,6 dias (desvio padrão - DP 20,6 e mediana 14). Os indivíduos com faixa etária maior ou igual a 60 anos corresponderam a 47% da casuística. O tempo de internação foi superior ou igual a 9 dias para 70,1% dos pacientes. O número de diagnósticos por paciente variou entre 1 a 4, com média de 2,3 diagnósticos por paciente (DP 0,8) nos dois momentos da internação (24 e 120 horas).

A média de medicamentos prescritos por paciente, com 24 horas de internação, foi 13,3 (DP 4,1) e com 120 horas foram 13,9 medicamentos por paciente (DP 3,5). O número total de medicamentos prescritos para os 117 pacientes internados nas 24 horas de internação foi de 1560 medicamentos, sendo empregados 147 fármacos. Com 120

horas de internações, foram prescritos 1620 medicamentos e utilizados 133 fármacos.

Dos 117 pacientes do estudo, 74 (63,2%) apresentaram 272 IMs potenciais detectadas nas prescrições em 24 horas, com média de 2,3 interações por paciente (DP 3,0). Com 120 horas, 80 (68,4%) pacientes apresentaram 279 interações com média de 2,4 por paciente (DP 2,9).

A Tabela 1 mostra as IMs potenciais com maior frequência nas prescrições de 24 e 120 horas dos pacientes dos dois hospitais de Goiânia, a classificação da gravidade e, também, as reações adversas que podem ocorrer dessa interação segundo o software *Drug Reax* (Micromedex, 2008).

Verificou-se que não houve diferenças significativas entre as médias nos tempos de internação de 24 e 120 horas para as seguintes variáveis: número de diagnósticos, de medicamentos e de IMs potenciais.

Dos 117 pacientes investigados, 74 (63,2%) apresentaram IMs potenciais nas 24 horas de internação. Já nas 120 horas, 80 (68,4%) apresentaram interações. Os pacientes que apresentaram potenciais IMs, nas primeiras 24 horas de internação, receberam 1105 medicamentos,

enquanto os que não apresentaram interações, receberam 455. Nas 120 horas de internação, os pacientes que apresentaram potenciais IMs receberam 1123 medicamentos e os que não apresentaram interações receberam 397.

A Tabela 2 demonstra a associação estatisticamente significativa entre o número de medicamentos prescritos juntamente com a ocorrência de IMs nas prescrições de 24 e 120 horas de internação.

Os fatores de risco para ocorrência de IMs potenciais nas prescrições de 24 e 120 horas foram da idade ≥ 60 anos, presença de 3 ou mais diagnósticos e prescrição contendo 9 ou mais medicamentos, conforme apresentado nas Tabelas 3 e 4.

Em relação à gravidade, 61,2% das interações foram classificadas como moderadas, 27,6% graves e 11,2% leves. Quanto ao tempo de início, 52,2% foram tardias e 30,6% imediatas; 57,5% da documentação científica foi boa e 11,2% excelente.

O principal mecanismo de ação das interações foi o farmacocinético com 40,3% seguido pelo farmacodinâmico com 38,8%. O metabolismo foi o processo mais frequente e responsável por 32,8% das interações farmacocinéticas.

Tabela 1. Distribuição das potenciais interações medicamentosas identificadas nas prescrições de 24 e 120 horas de internação dos pacientes nas UTIs e reações adversas aos medicamentos segundo o Micromedex (2008), Goiânia, 2007.

Interação Medicamentosa	Nº interações 24h	Nº interações 120h	Gravidade	Reações adversas aos medicamentos
Fentanil x Midazolam	35	38	Grave	Depressão respiratória
Furosemida x Hidrocortisona	20	20	Moderada	Hipocalemia
Midazolam x Omeprazol	14	15	Moderada	Depressão do SNCc, letargia, ataxia
Captopril x KCl ^a	13	8	Grave	Hipercalemia
Captopril x Furosemida	13	6	Moderada	Hipotensão postural
AASb x Furosemida	7	6	Moderada	Diminuição do efeito do diurético
AAS x Ranitidina	7	8	Leve	Diminuição do efeito antiplaquetário do AAS
AAS x Insulina	3	9	Moderada	Hipoglicemia (depressão do SNC e convulsões)
Fentanil x Nifedipina	3	7	Grave	Hipotensão severa
Amiodarona x Fentanil	5	4	Grave	Toxicidade cardíaca e risco de toxicidade do fentanil (depressão do SNC e depressão respiratória)
Outras	152	158	-	-
Total	272	279		

^aCloroeto de potássio; ^bÁcido Acetilsalicílico, ^cSistema Nervoso Central

Tabela 2. Distribuição dos pacientes segundo o número de medicamentos recebidos em 24 ou 120 horas de internação e a ocorrência, ou não, de interações medicamentosas, Goiânia, 2007. N=117.

Nº de medicamentos	Interações (24 horas)				p-valor	Interações (120 horas)				
	Ocorreu IM		Não ocorreu IM			Ocorreu IM		Não ocorreu IM		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
<6	0	0	6	14	<0,001	0	0	2	5	<0,001
6 a 9	2	3	5	12		1	1	9	24	
>9	72	97	32	74		79	99	26	70	
Total	74	100	43	100		80	100	37	100	

Interações Medicamentosas Potenciais

Tabela 3. Distribuição da ocorrência, ou não, de interação medicamentosa relacionada à faixa etária, sexo, tempo de internação, número de diagnóstico e número de medicamentos recebidos em 24 horas de internação nas UTIs dos hospitais investigados, Goiânia, 2007. N=117.

Variáveis	Interações				Odds-ratio (OR)	IC (95%)	
	Ocorreu IM (n=74)		Não ocorreu IM (n=43)				
	n	%	n	%			
Faixa etária							
< 60 anos	34	46,0	28	65,1	0,46	0,21	0,99
≥ 60 anos	40	54,1	15	34,9			
Sexo							
Feminino	35	47,3	15	34,9	1,68	0,77	3,64
Masculino	39	52,7	28	65,1			
Dias de internação							
<9	21	28,4	14	32,6	0,82	0,36	1,85
≥9	53	71,6	29	67,4			
Nº de diagnósticos							
<3	35	47,3	29	67,4	0,43	0,2	0,95
≥3	39	52,7	14	32,6			
Nº de medicamentos							
<6	0	0	6	14,0			
6 a 9	2	2,7	5	11,6	0,18	0,03	0,97
>9	72	97,3	32	74,4			

Tabela 4. Distribuição da ocorrência, ou não, de interação medicamentosa relacionada à faixa etária, sexo, dias de internação, número de diagnóstico e número de medicamentos recebidos em 120 horas de internação nas UTIs dos hospitais investigados, Goiânia, 2007. N = 117.

Variáveis	Interações				Odds-ratio (OR)	IC (95%)	
	Ocorreu IM (n=80)		Não ocorreu IM (n=37)				
	n	%	n	%			
Faixa etária							
< 60 anos	36	45,0	26	70,3	0,35	0,15	0,8
≥ 60 anos	44	55,0	11	29,7			
Sexo							
Feminino	39	48,8	11	29,7	2,25	0,98	5,16
Masculino	41	51,3	26	70,3			
Dias de internação							
<9	24	30,0	11	29,7	1,01	0,43	2,37
≥9	56	70,0	26	70,3			
Nº de diagnósticos							
<3	34	42,5	23	62,2	0,45	0,2	1
≥3	46	57,5	14	37,8			
Nº de medicamentos							
<6	0	0	2	5,4			
6 a 9	1	1,3	9	24,3	0,04	0	0,3
>9	79	98,8	26	70,3			

DISCUSSÃO

A prevalência de IMs potenciais identificadas nesta investigação, da ordem de 60%, reflete a tendência dos estudos que analisaram a ocorrência de IMs potenciais em UTIs. Os estudos nacionais e internacionais encontraram uma frequência na faixa de 44,3% a 87,9% (Reis & Cassiani, 2011; Hammes, 2008; Lima & Cassiani, 2009; Spriet et al., 2009). A diferença de prevalência identificada pode ser atribuída ao perfil assistencial das UTIs investigadas e aos delineamentos metodológicos dos estudos. Os níveis de sensibilidade e especificidade dos *softwares* empregados na identificação das interações potenciais podem, também, explicar as diferenças nas prevalências encontradas.

A vulnerabilidade dos idosos aos eventos adversos relacionados aos medicamentos é bastante alta, o que se deve à complexidade dos problemas clínicos, necessidade de múltiplos agentes e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes ao envelhecimento e, além disso, está bem estabelecido na literatura que o risco de IM aumenta com idade. Essa vulnerabilidade é intensificada no idoso em terapia intensiva (Leone, 2010; Secoli, 2010). A maior chance de ocorrência de IMs potenciais em prescrições de pacientes com mais de 60 anos, encontrada na casuística investigada, está em consonância com o descrito na literatura.

A presença de três ou mais diagnósticos foi um fator de risco para a ocorrência de IMs potenciais nas prescrições dos pacientes dos hospitais investigados. A complexidade clínica do doente crítico com múltiplas doenças, as alterações metabólicas e, conseqüentemente o emprego de polifarmácia, amplia a chance de ocorrência de IM (Spriet et al., 2009).

A associação entre o número de medicamentos prescritos e a ocorrência de IMs potenciais, identificada nas prescrições de 24 e 120 horas, foi também demonstrada em outros estudos nacionais sobre interações em UTIs (Lima & Cassiani, 2009; Hammes et al., 2008; Reis & Cassiani, 2011). A IM é uma das variáveis que afeta o resultado terapêutico e quanto maior o número de medicamentos que o paciente recebe, maior a possibilidade de ocorrência (Secoli, 2001).

A definição quantitativa de polifarmácia apresenta ampla variação na literatura, sendo que, o emprego de 5 ou mais medicamentos é o ponto de corte mais empregado. Uma recente classificação sugere a estratificação em duas categorias: polifarmácia - utilização de seis a nove medicamentos, e polifarmácia excessiva - uso de dez ou mais medicamentos (Jyrkka et al., 2009). Na análise univariada, a prescrição contendo mais de 9 medicamentos apresentou maior chance de interação em comparação com a de 6 a 9 medicamentos. Nenhuma prescrição possuía menos de 6 medicamentos, demonstrando que o conceito tradicional de polifarmácia de 5 ou mais medicamentos pode não ser o mais adequado para UTI. O número de medicamentos utilizados em UTIs é maior que nas demais unidades de internação (Papadopoulos & Smithburger, 2010; Smithburger et al., 2010). Sendo assim, o emprego de uma classificação com um ponto de corte mais alto pode caracterizar melhor a polifarmácia em estudos com pacientes críticos. Uma caracterização mais adequada da polifarmácia poderá contribuir para melhor conhecimento

da sua relação com a probabilidade de ocorrência de interações.

Falhas terapêuticas e reações adversas são resultados negativos associados com as IMs potenciais identificadas. As interações mais prevalentes nas prescrições desse estudo foram as do tipo farmacocinético e determinadas pelo processo do metabolismo. Considerando esse perfil de interações, as medidas preventivas nas UTIs investigadas devem incluir estratégias tais como: ajustes de doses, evitar o uso conjunto, observar a resposta terapêutica e monitorização clínica precoce para detecção dos efeitos adversos. (Fuhr, 2008; Hansten, 2003). Nesse sentido, o conhecimento do mecanismo das interações medicamentosas é importante para a seleção da estratégia de manejo das interações no contexto clínico das UTIs. As interações relacionadas ao processo de metabolismo podem envolver a inibição ou indução enzimática. Geralmente, a inibição é um processo imediato (24 - 48 horas); já a indução é processo progressivo que pode levar de sete a dez dias para atingir o efeito máximo (Levêque et al., 2010).

Quanto ao tempo de início, as interações tardias foram as mais prevalentes. A identificação dessas interações no momento da alta é importante, porque o efeito de uma interação pode não aparecer até o paciente ser transferido para outra unidade do hospital. A maior preocupação é que o efeito não se manifeste até a alta hospitalar. Essa situação demonstra a importância do processo de reconciliação de medicamentos para a segurança do paciente em alta da UTI.

A maior parte das IMs, em relação à gravidade, foram classificadas como grave ou moderada, refletindo que essas interações apresentam importância clínica. A interação grave mais frequente neste estudo foi fentanil + midazolam. Essa interação é classificada pelo *Drug Reax* como uma interação farmacodinâmica, com base no sinergismo farmacológico - uso concomitante de um analgésico opióide (fentanil) e um benzodiazepínico (midazolam) para sedação. Além disso, esta combinação é usada para fornecer conforto e alívio da ansiedade de pacientes críticos em ventilação mecânica. Ela também é usada para sincronizar o paciente com o ventilador e para otimizar a oxigenação. Assim, esta interação é usada em tratamento intensivo com finalidade terapêutica (Devlin & Roberts, 2009; Devlin, 2008).

Investigações recentes demonstraram que essa interação é também de natureza farmacocinética, porque o fentanil é um inibidor do citocromo P4503A4 e o midazolam é metabolizado por este sistema enzimático. Uma acumulação de alfa glicuronídeo hidroximidazolam, o metabólito ativo do midazolam, foi identificada em pacientes com sedação prolongada, os quais foram tratados com inibidores do citocromo P4503A4 ou que tinham outros fatores de risco que afetam a eliminação de midazolam (Devlin & Roberts, 2009; Riker & Fraser, 2009; Devlin, 2008; Schweickert & Kress, 2008).

Influências na sedação, ou analgesia, são também determinadas pelas seguintes interações: midazolam + omeprazol, amiodarona + fentanil, fentanil + morfina, midazolam + morfina. Nos protocolos de monitorização de sedação devem constar as conseqüências clínicas de IM como um aspecto a ser considerado.

A interação captopril + cloreto de potássio é classificada como grave. A conseqüência clínica dessa

interação é a hipercalemia, que ocorre principalmente em indivíduos com insuficiência cardíaca, idosos e pacientes com insuficiência renal (Indermitte et al., 2008; Henz, 2008; Juurlink et al., 2004). No âmbito hospitalar, a interação entre os inibidores da enzima conversora da angiotensina e o potássio apresenta riscos menores do que no nível ambulatorial, devido ao monitoramento contínuo dos níveis de potássio e da função renal. Conseqüentemente, essa interação é aceitável dentro do ambiente hospitalar, especialmente na UTI. Também consta entre as mais prevalentes em estudos de interações de pacientes hospitalizados e em terapia intensiva, mas a sua monitorização frequentemente é negligenciada em virtude do desconhecimento da mesma (Uijtendaal et al., 2011). O risco é maior para pacientes em alta hospitalar porque, em virtude do desconhecimento, a utilização concomitante dos dois fármacos pode ser realizada sem a monitorização laboratorial adequada.

A gravidade, o índice terapêutico e classe farmacológica dos medicamentos envolvidos geram as conseqüências clínicas para o paciente e a qualidade da evidência científica disponíveis determinam a significância clínica de uma IM (Fuhr, 2008; Hansten, 2003). Sendo assim, o conhecimento das características das IMs que ocorrem em um determinado contexto assistencial subsidia o planejamento de ações de prevenção e o acompanhamento das conseqüências clínicas das interações pela equipe de saúde.

A complexidade da farmacoterapia, o perfil de morbidade, a demanda de ações consultivas pela equipe de saúde e a necessidade de evoluções frequentes tornam a farmácia clínica um modelo de prática recomendado para o contexto assistencial da terapia intensiva. A monitorização e a implementação de medidas de prevenção de IM e eventos adversos a medicamentos em doentes com esquemas farmacoterápicos complexos estão entre as atividades clínicas do farmacêutico que otimizam a segurança dos pacientes críticos (Kane et al., 2003).

Já as ações integradas de médicos, enfermeiros e farmacêuticos contribuem para a prevenção, identificação e monitorização de IM em terapia intensiva e propiciam um cuidado ao paciente com níveis mínimos de risco, ou seja, promovem a segurança do paciente.

Entre as limitações dessa investigação destaca-se o delineamento e o método empregado para análise das interações, que devem ser considerados na interpretação dos dados. O delineamento transversal não permite estabelecer relações causais entre as características do paciente, da farmacoterapia e a ocorrência de IMs. A identificação de IMs, empregando *software*, detecta apenas as interações potenciais, o que não significa que os possíveis eventos adversos manifestem-se clinicamente em todos os pacientes com uma interação fármaco-fármaco potencial.

Os *softwares* são importantes instrumentos para verificar IMs potenciais, mas geralmente produzem alto nível de sinal que podem indicar maior prevalência de interações (Egger, 2003). Sendo assim, é importante considerar, além da prevalência global, a magnitude da interação no contexto clínico assistencial da terapia intensiva em termos de gravidade e eventos adversos associados.

A identificação de IMs foi realizada sem observar a dose de medicamento e o tempo de tratamento. Sendo assim, é possível que a prevalência de IM tenha sido superestimada, porque algumas interações podem ser doses dependentes e os processos de inibição e indução enzimática são tempo dependentes. Esses processos enzimáticos são determinantes nas interações farmacocinéticas, envolvendo o metabolismo de fármacos. Outra limitação é a amostra de conveniência, abrangendo duas UTIs públicas da região centro oeste, aspecto que restringe a generalização dos resultados.

Apesar dessas limitações, um aspecto diferencial dessa investigação que contribui para a validade dos resultados obtidos, é ter empregado um *software* que apresenta sensibilidade e especificidade adequada para identificação de IMs potenciais em UTIs (Reis & Cassiani, 2010).

A prevalência de IMs potenciais foi elevada e determinada pela polifarmacoterapia. No presente estudo, também identificou-se que as IMs potenciais em UTIs estão associadas positivamente com os seguintes fatores: número de medicamentos maior que 9, idade maior que 60 anos e a presença de 3 ou mais diagnósticos.

Portanto, o estudo contribuiu de forma significativa para conhecer o perfil das IMs em UTIs, tornando-se uma ferramenta importante para o planejamento de ações para melhoria da segurança do paciente em terapia intensiva. Para ampliar a segurança da farmacoterapia em UTIs, é essencial implementar estratégias que auxiliem a equipe de saúde a identificar as interações e implementar medidas de prevenção e monitorização de pacientes em riscos de desenvolver IMs. A atuação do farmacêutico clínico na UTI é importante para a prevenção, identificação e monitorização das IMs.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro.

ABSTRACT

Potential Drug Interactions in Intensive Care Unit Patients

The goal of this study was to determine the frequency of drug-drug interactions in the prescriptions of patients admitted to the Intensive Care Units (ICUs) of two university hospitals and to analyze the associated factors related to the pharmacotherapy and the patient. This cross-sectional descriptive study was carried out in two university hospitals in the Midwest region of Brazil. Potential drug-drug interactions (DDIs) were identified in prescriptions issued on the first day (24 hours) and on the fifth day (120 hours) of hospitalization, with the aid of the program *Drug Reax*. Out of 117 patients in the study, 63.2% had potential DDIs in the first 24 hours of hospitalization and 68.4% in 120 hours. There was a statistically significant association between the number of drugs prescribed and the occurrence of drug interactions in the two periods assessed. The study

showed that the prevalence of drug interactions was high in the hospitals investigated and that the chance of interaction increased with the number of drugs prescribed, number of diagnoses and age over 60 years. Knowledge of the pharmacological mechanisms and risk factors for potential drug interactions contributes to the safety and effectiveness of treatment. To increase the safety of pharmacotherapy, it is essential to implement strategies that help the health team to identify the interactions and take preventive measures, and to monitor patients at risk of DDIs. A clinical pharmacist present in the ICU plays an important part in the prevention, identification and monitoring of drug interactions.

Keywords: Intensive care units. Drug therapy. Drug interactions.

REFERÊNCIAS

- Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics*. 2006;61(6):515-20.
- Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin*. 2009;25:431-49. DOI 10.1016/j.ccc.2009.03.003.
- Devlin JW. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(4):403-7. DOI 10.1097/MCC.0b013e32830280b3.
- Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58(11):773-8.
- Fuhr U. Improvement in the handling of drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(2):167-71. DOI 10.1007/s00228-007-0436-8.
- Hammes JA, Pfuetschenreiter F, Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Terap Intensiva*. 2008;20(4):349-54.
- Hansten PD. Drug interaction management. *Pharm. World Sci*. 2003;25(3):94-97. DOI 10.1023/A:1024077018902.
- Henz S, Maeder MT, Huber S, Schmid M, Loher M, Fehr T. Influence of drugs and comorbidity on serum potassium in 15000 consecutive hospital admissions. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3939-45. DOI 10.1093/ndt/gfn380.
- Hosmer Jr, Lemeshow D. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.
- Indermitte J, Burkolter S, Drewe J, Krähenbühl S, Hersberger KE. Risk factors associated with a high velocity of the development of hyperkalaemia in hospitalised patients. *Drug Saf*. 2007;30:71-80. DOI 10.2165/00002018-200730010-00007.
- Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004;351:543-51. DOI 10.1056/NEJMoa040135.
- Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs Aging*. 2009;26(6):493-503. DOI 10.2165/00002512-200926060-00006.
- Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med*. 2003;29(5):691-8.
- Leone R, Magro L, Moretti U, et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf*. 2010;33(8):667-75. DOI 10.2165/11534400-000000000-00000.
- Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, Beretz L, Vinzio S. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *Rev Med Interne*. 2010;31(2):170-9.
- Lima RE, Cassiani SHB. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2009;17(2):222-7.
- Micromedex Healthcare Series. *Interactions*. Greenwood Village, CO: Thomson Reuters (Healthcare). 2008 [cited 2008 Nov 1]. Available from: <http://www-thomsonhc-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/hcs/librarian>.
- Oga S. Interações Medicamentosas. In: Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p.78-85.
- Papadopoulos J, Smithburger PL. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: management and pharmacokinetic considerations. *Crit Care Med*. 2010;38(6 Suppl):S126-35.
- Reis AM, Cassiani SH. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci*. 2010;32(6):822-8.
- Reis AM, Cassiani SH. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*. 2011;66(1):9-15.
- Riker RR, Fraser GL. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Crit Care Clin*. 2009;25:527-38. DOI 10.1016/j.ccc.2009.05.004.
- SAS/STAT®. *User's Guide, Version 9*. Cary, NC: SAS Institute Inc; 2003.
- Schweickert WD, Kress JP. Strategies to optimize analgesia and sedation. *Crit Care*. 2008;12(Suppl 3):S6.

Secoli, SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. Rev. Esc. Enferm. USP. 2001;35(1):28-34.

Secoli, SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. Rev. Bras. Enferm. 2010;63(1):136-40.

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 Saf. 2010;33(10):879-88.

Spriet I, Meersseman W, de Hoon J, von Winckelmann S, Wilmer A, Willems L. Mini-series: II. Clinical aspects. Clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU. Intensive Care Med. 2009;35(4):603-12.

Uijtendaal EV, Zwart-van Rijkom JE, van Solinge WW, Egberts TC. Frequency of laboratory measurement and hyperkalaemia in hospitalised patients using serum potassium concentration increasing drugs. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67(9):933-40.

Recebido em 28 de setembro de 2011.

Aceito para publicação em 8 de maio de 2012.