

DOI: <https://doi.org/10.58871/conbrasca.v3.32>

**PREVALÊNCIA DAS POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
GRAVES E CONTRAINDICADAS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA PEDIÁTRICA**

**PREVALENCE OF POTENTIAL SERIOUS AND CONTRAINDICATED
DRUG INTERACTIONS INTERACTIONS IN A PEDIATRIC INTENSIVE
CARE UNIT**

KÁTIA FLÁVIA ARAÚJO DE SOUZA

Pós-graduada. Hospital Regional Dr. Mário Dourado Sobrinho. Irecê-BA

JOSÉ LIMA SOUZA JÚNIOR

Pós-graduado. Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da Criança e do Adolescente. Hospital Martagão Gesteira. Universidade Salvador. Salvador-BA

MILENA DA MOTTA XAVIER

Mestre. Hospital Universitário de Sergipe. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Aracajú, SE, Brasil

DANIELE VIEIRA DO NASCIMENTO

Pós-graduada¹. Hospital do Subúrbio. Salvador, BA, Brasil

MAGNO LUIZ TEIXEIRA SILVEIRA

Pós-graduado¹.

RESUMO

O objetivo do estudo foi identificar a prevalência das interações medicamentosas graves e contraindicadas nas prescrições de uma Unidade de Terapia Intensiva pediátrica, caracterizando as principais classes medicamentosas envolvidas e o impacto dessas interações na condição clínica dos pacientes. Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, com análise de prevalência das potenciais interações medicamentosas graves e contraindicadas, identificadas nas prescrições de uma Unidade de Terapia Intensiva pediátrica do estado da Bahia. Os dados coletados foram analisados através da base de dados eletrônica Micromedex® Drug Interactions, que permitiu a classificação das interações medicamentosas quanto ao mecanismo, à gravidade e ao nível de documentação comprobatória. A amostra estudada compreendeu um total de 340 prescrições de 76 pacientes, com prevalência de 293 interações medicamentosas graves e contraindicadas. Dessas, (278) 95% foram classificadas como graves e (15) 5%, como contraindicadas. Destacaram-se as interações associadas ao risco de prolongamento do intervalo QT, que corresponderam a (13) 87% das contraindicadas. Evidencia-se a necessidade e a importância de uma equipe multiprofissional na assistência ao

paciente crítico, com a participação do farmacêutico clínico. As intervenções farmacêuticas podem minimizar o impacto das interações medicamentosas e contribuir para a prevenção de eventos adversos evitáveis.

Palavras chave: interações de medicamentos; unidades de terapia intensiva; pediatria.

ABSTRACT

The objective of the study was identify the prevalence of serious and contraindicated drug interactions in the prescriptions of a Pediatric Intensive Care Unit, characterizing the main drug classes involved and the impact of these interactions on the clinical condition of the patients. This is an observational, descriptive and retrospective study, with an analysis of the prevalence of potentially serious and contraindicated drug interactions, identified in the prescriptions of a Pediatric Intensive Care Unit in the state of Bahia. The data collected were analyzed through the electronic database Micromedex® Drug Interactions, which allowed the classification of drug interactions regarding mechanism, severity and level of supporting documentation. The sample studied comprised a total of 340 prescriptions of 76 patients, with a prevalence of 293 serious and contraindicated drug interactions. Of these, (278) 95% were classified as severe and (15) 5%, as contraindicated. The interactions associated with the risk of prolonging the QT interval were highlighted, corresponding to (13) 87% of the contraindicated. It is evidenced the need and the importance of a multi-professional team in critical patient care, with the participation of the clinical pharmacist. Pharmaceutical interventions may minimize the impact of drug interactions and contribute to the prevention of preventable adverse events.

Key words: drug interactions; intensive care units; pediatrics.

1 INTRODUÇÃO

A população pediátrica apresenta várias diferenças fisiológicas quando comparadas ao adulto e, de acordo com alguns autores, não devem ser tratadas como “homens e mulheres em miniatura” ou “pequenos adultos” (Gazarian, 2007). As mudanças na proporção de gordura, proteínas e teor de água corporal, além de alterações específicas no desenvolvimento dos órgãos, acompanham o crescimento, influenciando diretamente na eficácia, toxicidade e nas doses dos medicamentos utilizados (Silva, *et al*, 2010).

Encontram-se importantes diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas associadas entre a criança e o adulto, principalmente, com o crescimento, desenvolvimento e processos metabólicos. Além disso, alguns efeitos só poderão ser observados na população pediátrica devido aos aspectos exclusivos da infância ou por causa das diferentes patologias que possam afetar apenas esta população (Sturkenboo, *et al*, 2008).

Os pacientes pediátricos exigem atenção especial dos profissionais de saúde em relação ao uso de medicamentos. Os processos de biotransformação e eliminação de fármacos

ainda não são totalmente esclarecidos em crianças, resultando em prolongada meia-vida e excreção reduzida, o que pode acarretar problemas de toxicidade. Assim, características farmacocinéticas próprias da infância influenciam a eficácia e a segurança de medicamentos (Fuchs; Wannmacher, 2010).

As interações medicamentosas (IMs) são eventos clínicos nos quais os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida, ou algum agente químico ou ambiental, constituindo causa comum de efeitos adversos (Silva, *et al*, 2010).

Segundo o mecanismo de ação, as IMs são classificadas como farmacocinéticas e farmacodinâmicas. A interação farmacocinética ocorre quando existe interferência de fármacos nos processos de absorção, distribuição, metabolismo ou na excreção de outros fármacos, tendo como resultado um aumento ou uma redução na concentração plasmática de algum medicamento. A interação farmacodinâmica é quando a capacidade de um fármaco de interagir com o seu sítio de ação é alterada pela presença de outro medicamento, podendo haver sinergismo ou antagonismo entre eles, além de um fármaco poder alterar o ambiente para o uso seguro de um segundo medicamento (Bachmann, *et al*, 2006).

As interações medicamentosas também podem ser classificadas de acordo com a gravidade da interação. Podem ser consideradas como contraindicada, grave, moderada e desconhecida. É considerada contraindicada quando dois ou mais medicamentos não devem ser administrados concomitantemente; grave, quando necessita de intervenção médica, pois este uso pode trazer dano à vida do paciente; moderada, quando a interação pode exacerbar a condição clínica do paciente, podendo exigir mudanças na terapia e, desconhecida, quando não existe definição do grau da gravidade (Vieira, *et al*, 2012).

Nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) existe uma alta utilização de múltiplos agentes farmacológicos que, associados ao desequilíbrio fisiológico dos pacientes, podem agravar sua condição de saúde. As interações medicamentosas estão entre os principais problemas relacionados ao uso de medicamentos que, quando não tratadas ou prevenidas, podem trazer danos irreparáveis ao paciente. Assim, estudos apontam que as IMs são mais frequentes em pacientes da UTI quando comparados a pacientes hospitalizados em outra unidade (Faria; Cassiane, 2008).

A associação entre vários medicamentos justifica-se na tentativa de melhorar a eficácia terapêutica, reduzir os efeitos adversos de agentes farmacológicos, diminuir doses terapêuticas, prevenir a resistência, obter ações múltiplas e amplas e proporcionar maior comodidade ao paciente. Entretanto, em alguns casos, a ocorrência da associação entre diferentes medicamentos não é devidamente avaliada, podendo resultar em prejuízos ao

paciente, causar antagonismo ou potencialização ao efeito de uma droga, reações adversas, aumento da toxicidade, e em casos mais graves, ocasionar o óbito do paciente (Moreno, *et al*, 2007).

Desta maneira, o monitoramento das prescrições na UTI é importante, devido ao grande número de medicamentos prescritos, e tem por finalidade evitar danos a essa população especial, visto que as interações medicamentosas graves e contraindicadas podem exigir modificações na terapêutica, necessitando de ajustes na posologia ou suspensão de um ou mais fármacos.

O objetivo desse estudo foi identificar a prevalência das interações medicamentosas graves e contraindicadas nas prescrições de uma Unidade de Terapia Intensiva pediátrica, caracterizando as principais classes medicamentosas envolvidas e o impacto dessas interações na condição clínica dos pacientes.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo, cujos dados foram coletados através de análise das prescrições médicas dos pacientes internados na UTI pediátrica de um hospital em Salvador-BA. A unidade é uma instituição filantrópica que atende crianças e adolescentes do estado, sendo referência para tratamentos de alta complexidade como neurocirurgia, cardiologia e oncologia.

A amostra consistiu em prescrições da UTI pediátrica no período de Outubro de 2013 a Outubro de 2014. Os critérios de inclusão para a pesquisa foram as prescrições dos pacientes internados no período, que fizeram uso de antimicrobianos de uso restrito definidos pela instituição. Os critérios de exclusão foram o tempo de internamento inferior a 24 horas e a ausência de interações medicamentosas graves ou contraindicadas nas prescrições.

A identificação e a caracterização das interações medicamentosas foram feitas através do software Thomson Micromedex®, que consiste em um banco de dados de acesso online restrito, com informações atualizadas de todos os medicamentos que podem ser utilizados em um serviço de saúde. A análise da interação é direcionada ao fármaco e não à classe terapêutica, sendo possível obter informações sobre as consequências clínicas ou reações adversas que poderiam resultar da IM e classificar de acordo com a gravidade e o nível de documentação.

A análise quantitativa foi realizada no Excel®, versão 2010, sendo possível identificar a frequência das IMs das amostras. Para isso, foram criadas tabelas que permitem uma melhor visualização dos resultados.

Foram respeitados os requisitos quanto à confidencialidade e ao sigilo das informações, de acordo com as determinações feitas pela Resolução nº 466/2012 do Comitê de Ética do Conselho Nacional de Saúde¹². A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da UNIFACS, CAEE 59628816.8.0000.5033, em 21 de novembro de 2016 e a permissão para coleta de dados foi fornecida pelo Conselho Diretivo do hospital.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra estudada compreendeu prescrições de 76 pacientes, sendo realizada análise ao longo do tempo de permanência na UTI, totalizando 340 prescrições analisadas, com um total de 914 medicamentos prescritos. Em relação aos pacientes foi verificado que (42) 55% eram do sexo masculino enquanto (34) 45% do sexo feminino.

A faixa etária variou de 0 a 14 anos. Ressalta-se que (36) 47% dos pacientes tinham entre 0 a 2 anos; (18) 24% dos pacientes entre 03 a 05 anos; (10) 13% dos pacientes de 6 a 8 anos; (06) 8% dos pacientes tinham entre 9 a 11 anos; e (06) 8% tinham entre 12 a 14 anos de idade.

Dentre as 293 interações encontradas, a mais prevalente foi entre o fentanil e midazolam, presente em 37 prescrições de pacientes diferentes. Essa interação é considerada grave e tem como principal consequência a depressão respiratória. O mecanismo provável é baseado no sinergismo, ou seja, quando o efeito resultante da associação de dois fármacos é maior que a soma ou adição dos efeitos de cada fármaco separado.

Na unidade de terapia intensiva, esta interação é utilizada com foco terapêutico, uma vez que essa combinação pode otimizar o tempo do paciente na ventilação mecânica. Entretanto, o grande desafio é garantir o nível adequado de sedação, pois uma sedação inadequada pode resultar em agitação, delirium e prolongamento do uso do ventilador mecânico¹². É importante salientar que, dos 37 pacientes com prescrição de fentanil e midazolam, 5 encontravam-se em sobredose de midazolam, pois faziam uso de infusão contínua com doses acima de 0,6 mg/kg/hora, fato este que pode ter agravado condição clínica dos pacientes em suporte ventilatório.

Outra interação importante identificada neste estudo foi o uso de ácido valproico e meropenem, que pode resultar em concentrações plasmáticas de ácido valproico diminuídas e

perda de efeito anticonvulsivo. O uso concomitante de meropenem com ácido valproico não é recomendado, pois o efeito terapêutico do ácido valproico depende da concentração¹⁴ e as concentrações plasmáticas do ácido valproico diminuídas podem aumentar o risco de convulsões.

Quanto ao perfil farmacológico, a maioria das interações apresentou perfil farmacodinâmico (229) 78%, seguindo-se aquelas de perfil farmacocinético (59) 20% e (5) 2% foram classificadas como perfil desconhecido, ou seja, o mecanismo pelo qual ocorre a interação não foi esclarecido. Quanto à gravidade das interações, o maior número quantificado foi para a interação considerada grave (278) 95%, sendo a interação contraindicada (15) 5%.

Das interações medicamentosas contraindicadas identificadas neste estudo, (13) 87% foi devido ao prolongamento do intervalo QT (iQT). O intervalo QT é um parâmetro eletrocardiográfico de importância clínica, sendo que o aumento do iQT predispõe a taquicardia ventricular e a morte cardíaca súbita.

No estudo, foi encontrada uma média de 12,03 medicamentos prescritos por paciente, resultado próximo ao encontrado em estudo realizado em um hospital público no município de Feira de Santana (BA), cuja média foi de 11,96 (Cedraz; Santos, 2014). 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, que podem resultar em aumento do tempo de internação.

Com relação à classe terapêutica mais prevalente, destacaram-se os analgésicos opióides, presentes em (23,56%), seguidos pelos procinéticos (12,37%), benzodiazepínicos (12,2%), diuréticos (8,13%), sedativos hipnóticos (7,46%), anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) (5,42%), antieméticos (4,74%), antimicrobianos (4,74%), antifúngicos (2,9%), anestésicos (3,22%) e anticonvulsivantes (3,22%). Outras classes de medicamentos representaram 12,04% das interações medicamentosas identificadas.

Vale ressaltar que o estudo apresenta algumas limitações. Dentre os fatores de ausência de clareza, alguns não foram controlados nesta pesquisa. Na avaliação fármaco-fármaco das prescrições, não foi considerado o horário de administração dos medicamentos. Desta forma, para avaliar os efeitos reais da interação, seria necessário identificar os horários de administração dos medicamentos e seus respectivos tempos de meia-vida.

Ademais, apesar de o estudo ter classificado as interações de acordo com a gravidade, a ocorrência clínica da interação não foi investigada na pesquisa. A identificação de IMs foi

realizada sem observar a dose de medicamento e o tempo de tratamento, exceto nas prescrições que foram analisadas as doses de solução de infusão de uso contínuo de fentanil e midazolam. Sendo assim, é possível que a prevalência de IM tenha sido superestimada, pois 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 que estão associadas ao metabolismo dos fármacos.

Por fim, trata-se de estudo em centro único, com a inclusão de pequeno número de pacientes, sendo necessários estudos complementares que avaliem a repercussão prática das interações medicamentosas aqui descritas e identifiquem o impacto clínico real dessas para os pacientes pediátricos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O elevado número de IMs em pacientes pediátricos críticos demonstra a necessidade de mais pesquisas na área e revela a importância da atenção dos profissionais de saúde envolvidos no processo de cuidado. O conhecimento a respeito dos riscos e benefícios das interações medicamentosas, seu manejo clínico e a real ocorrência dessas interações é essencial para uma assistência segura.

Evidencia-se, com isso, a necessidade e a importância de uma equipe multiprofissional na assistência aos pacientes, com a participação do farmacêutico clínico, visto que as intervenções farmacêuticas podem minimizar o impacto dessas interações e contribuir para a prevenção de eventos adversos evitáveis. Portanto, este estudo contribuiu de forma significativa para conhecer o perfil das IMs na unidade de terapia intensiva pediátrica desta instituição, tornando-se uma ferramenta importante para o planejamento de ações e melhoria da segurança dos pacientes.

REFERÊNCIAS

BACHMANN, Kenneth A. *et al.* **Interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas.** 2º ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2006.

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.

FARIA, Leila Márcia P.; CASSIANE, Sílvia Helena de B. Interação medicamentosa: conhecimento de enfermeiros das unidades de terapia intensiva. **Acta Paulista de Enfermagem**. 2011;24(2):264-70

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. (Eds.). **Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, p. 26-41

GAZARIAN M. **Off label use of medicines in the paediatric population**: recommendations for assessing appropriateness, 2007. [Internet] [citado 2009 Jun 08]. Disponível em: <http://archives.who.int/eml/expcom/children/Items/WHOofflabel.pdf>

Micromedex Healthcare Series. Disponível em: <https://www.thomsonhc.com>. Acesso em junho de 2017.

MORENO, A.H. *et al.* Atenção Farmacêutica na Prevenção de Interações Medicamentosas em Hipertensos. **Revista de Ciências da Saúde**. São Paulo, SP, v.25, n. 4, p. 373-377, 2007.

SILVA, N.M.O. *et al.* Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas**. Araraquara, SP, v.31, n. 2, p. 171-176, jun 2010.

STURKENBOO MCJM, *et al.* **Drug use in children: cohort study in three European countries**. *BMJ* 2008; 337:1338-41

VIEIRA, Liliana Batista, *et al.* Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidades de terapia intensiva. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. p. 401-408, 2012.