

Artigo Original

Open Access

Análise de interações medicamentosas potenciais na UTI neonatal de um hospital público da Bahia

Thiara Ravena CARVALHO¹ , Andressa Rios CARDOSO¹ , Kaio Vinicius FREITAS-DE-ANDRADE¹ , Manoelito Coelho SANTOS-JUNIOR¹ 

¹Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Brasil

Autor correspondente: Santos-Junior MC mc2500@gmail.com

Submetido em: 15-04-2021 Reapresentado em: 27-05-2021 Aceito em: 27-05-2021

Revisão por pares: revisores cegos

Resumo

Objetivo: avaliar o perfil das potenciais interações medicamentosas da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI-Neo) de um hospital público infantil do interior da Bahia. **Métodos:** Foi realizado um estudo descritivo, com delineamento transversal. Foram coletadas e analisadas as prescrições médicas (PM) impressas da UTI neonatal no período de 01 de maio de 2016 a 31 de outubro de 2016. Foram incluídas somente PM contendo identificação dos pacientes, data, assinatura e carimbo do prescritor e que possuíam dois ou mais fármacos. Os dados foram analisados no software *Micromedex*[®], classificando as interações medicamentosas potenciais (IMP) segundo gravidade, documentação, mecanismo de ação, manejo da interação e consequência potencial. A análise estatística foi realizada com auxílio do software *IBM Statistical Package for the Social Sciences*[®] (SPSS) 20.0 for Windows[®]. **Resultados:** Foram analisadas 1476 PM, sendo identificadas 83 IMP. Em 99,4% das PM foram verificadas uma ou mais IMP, sendo que as mais frequentes foram: fentanil + fenobarbital (10,5%); fentanil + midazolam (10,5%); midazolam + fenobarbital (10,4%). As interações contraindicadas foram: domperidona + fluconazol (0,3%); epinefrina + linezolida (0,1%); gluconato de cálcio + ceftriaxona (0,1%); dopamina + linezolida (0,1%). **Conclusão:** Este estudo evidenciou alta frequência de IMP em PM na UTI-Neo.

Palavras-chave: prescrições de medicamentos; interações de medicamentos; unidades de terapia intensiva neonatal; recém-nascido.

Analysis of potential drug interactions in the neonatal ICU of a public hospital in Bahia

Abstract

Objective: To evaluate the profile of potential drug interactions in the Neonatal Intensive Care Unit (ICU-Neo) of a public children's hospital in the interior of the State of Bahia. **Methods:** A descriptive study was carried out, with a cross-sectional design. The printed medical prescriptions (MP) of the ICU-neo were collected and analyzed from May 1st, 2016 to October 31, 2016. We included only MP of two or more drugs with patient identification, date, prescriber's signature and stamp. Data were analyzed using the *Micromedex* software, classifying potential drug interactions (PDI) according to severity, documentation, mechanism of action, handling of the interaction and potential consequences. Statistical analysis was performed using the *IBM Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) 20.0 for Windows software. **Results:** 1476 MP were analyzed and 83 PDI were identified. In 99.4% of the MPs, one or more PDI were found and the most frequent were: fentanyl + phenobarbital (10.5%); fentanyl + midazolam (10.5%); midazolam + phenobarbital (10.4%). The contraindicated interactions were: domperidone + fluconazole (0.3%); epinephrine + linezolid (0.1%); calcium gluconate + ceftriaxone (0.1%); dopamine + linezolid (0.1%). **Conclusion:** This study showed a high frequency of PDI in MP in the ICU-Neo.

Keywords: drug prescriptions; drug interactions; intensive care units; newborn.

Introdução

A fisiologia das crianças difere bastante da observada em adultos. Os neonatos (recém-nascidos com até 28 dias de vida) ainda não possuem seus órgãos plenamente desenvolvidos, resultando em alterações farmacocinéticas, farmacodinâmicas, e consequentemente, maior probabilidade de eventos adversos decorrentes do uso de medicamentos.¹

A farmacoterapia para neonatos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é, geralmente, mais complexa. Esta é uma área crítica destinada à internação de pacientes graves, que requerem atenção multiprofissional especializada de forma contínua e tecnologias necessárias ao diagnóstico, monitorização e terapia.² Por isso, esses pacientes apresentam maior risco de desenvolver eventos adversos decorrentes de Interações Medicamentosas (IM), posto que além do tratamento com múltiplos fármacos, há a complicação conferida pela gravidade do paciente.¹



As interações medicamento-medimento ou interações medicamentosas (IM) ocorrem quando os efeitos de um fármaco são modificados pela presença de outro fármaco, podendo causar falhas no tratamento ou o desenvolvimento de reações adversas, importante causa de aumento da mortalidade.³ Podem ser classificadas em sinérgicas, quando o efeito da interação sobressai ao efeito individual dos medicamentos; ou antagônicas, quando o efeito da interação é menor do que o efeito individual dos medicamentos ou quando há alteração da resposta farmacológica.⁴

Dessa forma, a IM pode ser prejudicial ou favorável a depender de fatores como: fármaco, características do paciente e circunstâncias em que são utilizadas as associações. As IMs ainda podem ser clinicamente irrelevantes (sem necessitar de medidas especiais para o seu manejo), podem causar danos transitórios ou permanentes ao paciente, bem como ser potencialmente letais.⁵

Interação Medicamentosa Potencial (IMP) é o evento constatado em prescrições de medicamentos, relatado na literatura, entretanto não tem manifestação clínica investigada.⁶ Dessa maneira, conhecer a ocorrência das IMP torna-se importante pela relação que tem com a manifestação clínica, de modo que existem indícios de que o risco potencial está relacionado diretamente com a verdadeira ocorrência da IM.⁶ No contexto hospitalar, as IM contribuem de modo significativo para a ocorrência de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), podendo resultar em prolongamento da hospitalização, além do aumento dos custos com internação e óbitos.⁷

É imprescindível que haja monitoramento das PM em UTI, visto que os Problemas Relacionados com Medicamentos são o tipo de evento adverso (EA) mais comum na internação, representando cerca de 3 a 5% das RAM, que podem ser prevenidas neste ambiente.⁸ Programas informatizados têm sido desenvolvidos como ferramenta importante na revisão das PM, devendo estarem atrelados aos conhecimentos do farmacêutico da equipe multiprofissional.⁹

Estudos que avaliam IMP em UTI neonatal são escassos,¹ necessitando de investigações nessa área. Assim, objetivou-se avaliar o perfil das interações medicamentosas potenciais da UTI neonatal de um hospital público, especializado em pediatria, localizado no segundo maior município do Estado da Bahia.

Métodos

Estudo descritivo, com delineamento transversal, realizado em um hospital pediátrico de grande porte, localizado no município de Feira de Santana, Bahia, durante 01 de maio a 31 de outubro de 2016. Esse hospital oferece atendimento público voltado para especialidades de média e alta complexidade em pediatria e sua estrutura conta com capacidade física ativa de 272 leitos, sendo 20 da UTI neonatal (UTI-Neo). O hospital realiza atendimentos de urgência, emergência e internação pediátrica e obstétrica, cirurgias, maternidade para gestantes de alto risco, oncologia pediátrica e possui ainda um ambulatório de especialidades pediátricas¹⁰

Foram incluídas neste estudo todas as prescrições impressas disponíveis da UTI-Neo, que atendiam aos seguintes critérios: 1) Conter a identificação do paciente (iniciais, número do leito, idade, sexo e tempo de internamento) e do prescritor (assinatura e carimbo); 2) Prescrição de dois ou mais fármacos para uso

concomitante (com as devidas informações: nome do fármaco, posologia e via de administração), incluindo aqueles administrados de forma irregular e intermitente (conforme necessário); 3) Ter sido elaborada durante o período do estudo.

Foram considerados o nome do fármaco conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB) estabelecida pela Lei nº 9787/99.¹¹ Os dados foram coletados diretamente das prescrições com o auxílio de uma ficha, sendo esta coleta exclusivamente documental e retrospectiva. Todas as formas farmacêuticas foram incluídas na análise, exceto as de uso tópico.

Os fármacos foram classificados segundo grupo farmacológico, conforme a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Levou-se em consideração apenas o nível 2 da classificação, referente ao subgrupo terapêutico.¹² Para identificação e classificação das IMP utilizou-se o software Thomson Micromedex[®],¹³ que classifica as IMP segundo: 1) Gravidade; 2) Comprovação científica dos achados; 3) Provável mecanismo de ação; 4) Manejo clínico; e 5) Consequência potencial, critérios utilizados no presente estudo. A consulta ao software se deu através de acesso institucional ao Portal de Periódicos CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br>), configurando acesso fácil e confiável.

Quanto a gravidade, as IMP foram categorizadas em: 1 - Contraindicada: apresenta risco à vida do paciente; 2- Maior: pode representar perigo à vida e/ou exigir intervenção médica para minimizar ou prevenir eventos adversos graves; 3 - Moderada: pode agravar o quadro clínico do paciente e/ou requer alteração no tratamento; 4- Menor: geralmente não requer uma alteração significativa na terapia; e 5 - Desconhecida: sem definição da gravidade.¹³

Em relação à documentação na literatura científica, as IMP foram classificadas em: 1- Excelente: estudos controlados esclareceram a existência da IMP; 2- Boa: documentação sugere enfaticamente a existência da IMP, contudo estudos controlados são escassos; 3- Razoável: documentação insatisfatória, todavia considerações farmacológicas levam a suspeitar que a IMP exista ou a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente similar; e 4 - Desconhecida: documentação sobre a IMP não é conhecida.¹³

O provável mecanismo de ação refere-se ao modo pelo qual os fármacos produzem alterações que resultam em efeitos terapêuticos, no seu sítio de ligação.¹⁴ O manejo da IMP pode ocorrer através de ajuste de dose, monitoramento, uso com precaução, substituição de medicamento, horário de administração, entre outros.¹⁵ E a consequência potencial seria o resultado ocasionado pela IMP.¹⁵ De forma complementar, foram realizadas buscas na literatura a respeito das IMP envolvendo a dipirona, a qual não consta no *Thomson Micromedex*[®], referente ao provável mecanismo de ação e a consequência da interação.

A análise estatística foi realizada com o auxílio do software IBM *Statistical Package for the Social Sciences*[®] (SPSS) for Windows versão 20.0, consistindo em análise descritiva (cálculo de frequências absoluta e relativa para variáveis categóricas; cálculo da média, desvio padrão, valor máximo e mínimo para variáveis quantitativas).

Esta pesquisa foi previamente submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), sob o protocolo nº 221.848 (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética CAAE 11895712.3.0000.0053).



Resultados

Foram selecionadas 1476 PM de 111 pacientes que, destes, 67 eram recém-nascidos (0 a 28 dias) e 44 eram pacientes em processo de transição, que deram entrada como recém-nascido e atingiram a idade de lactente, sendo 51,4% (n=57) do sexo masculino e 48,6% (n=54) do sexo feminino. O tempo médio de internação foi de 13,5 dias, variando de 1-93 dias.

As PM continham em média 18,57 + 3,07 fármacos, variando de no mínimo 5 e no máximo 27 fármacos por prescrição. Foram identificados 88 fármacos diferentes e três associações, totalizando 32 subgrupos terapêuticos (17 especificados e 15 subgrupos em "outros" na tabela 1). Os mais prescritos foram: suplementos minerais (14,5%), estimulantes cardíacos (11,1%) e antibacterianos (10,1%).

Tabela 1. Características gerais dos pacientes (n= 111) e distribuição dos fármacos prescritos na UTIneo de acordo com a *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC). (Continua)

Informações	Todos
Sociodemográficas	n (%)
Sexo feminino	54 (48,6)
Sexo masculino	57(51,4)
Idade ≤ 28 dias	67 (60,4)
Idade >28 dias	44 (39,6)
Farmacoterapia	n (%)
Suplemento mineral	3969 (14,5)
gluconato de cálcio 10%	1444 (5,2)
cloreto de sódio 20%	1294 (4,6)
cloreto de potássio 19,1%	1214 (4,4)
sulfato de zinco	8 (0,1)
poliestirenosulfonato de cálcio	5 (0,1)
sulfato de magnésio	4 (0,1)
Estimulante cardíaco	3041 (11,1)
epinefrina	1413 (5,1)
adenosina	1399 (5,0)
dobutamina	200 (0,6)
norepinefrina	22 (0,2)
milrinona	4 (0,1)
dopamina	3 (0,1)
Psicoléptico	2754 (10,0)
midazolam	1398 (5,1)
tiopental	1357 (4,9)
Antídoto	2377 (10,0)
Flumazenil	1377 (5,1)
Naloxona	1356 (4,9)
Medicamentos para distúrbios gastrointestinais funcionais	2174 (7,9)
atropina	1414 (5,1)
domperidona	525 (1,9)
metoclopramida	227 (0,8)
bromoprida	8 (0,1)
Antiepiléptico	1440 (5,2)
fenobarbital	1417 (5,1)
fenitoína	23 (0,1)
Psicoanalépticos	98 (0,3)
Cafeína	98 (0,3)
Antibacteriano de uso sistêmico	2726 (10,1)
vancomicina	621 (2,3)
meropeném	462 (1,7)
cefepime	326 (1,2)
anfotericina B	284 (1,1)

Os fármacos mais frequentes foram: gluconato de cálcio (5,3%, n=1444), fenobarbital (5,2%, n=1417), atropina (5,2%, n=1414), epinefrina (5,2%, n=1413) e adenosina (5,1%, n=1399) (Tabela 1). Foram identificadas 83 IMP, sendo que 99,4% (n=1467) das PM apresentaram alguma IMP, variando de 1 (n=22) a 21 (n=4), com média de 10,06 ± 3,29 IMP por PM. Essas associações se repetiram, perfazendo 13.362 episódios totais de IMP.

As IMP mais frequentes foram fentanil + fenobarbital (10,5%, n=1409), fentanil + midazolam (10,5%, n=1407) e midazolam + fenobarbital (10,4%, n=1394). As IMP com gravidade contraindicada foram: domperidona + fluconazol (0,3%, n=43), epinefrina + linezolida (0,1%, n=10), gluconato de cálcio + ceftriaxona (0,1%, n=6) e dopamina + linezolida (0,1%, n=2) (Tabela 2).

Tabela 1. Características gerais dos pacientes (n= 111) e distribuição dos fármacos prescritos na UTIneo de acordo com a *Anatomical Therapeutical Chemical* (ATC). (Conclusão)

Informações	Todos
Farmacoterapia	n (%)
gentamicina	237 (0,9)
ampicilina	230 (0,8)
Amicacina	200 (0,7)
Metronidazol	155 (0,5)
Oxacilina	91 (0,4)
Polimixina B	37 (0,2)
Sulfametoxazol + trimetopima	34 (0,2)
Outros	85 (0,1)
Substituto do sangue e frações de proteína plasmática	1413 (5,2)
Bicarbonato de sódio	1368 (5,0)
Albumina	45 (0,2)
Anestésico	1379 (5,0)
Lidocaína	1377 (4,9)
Cetamina	2 (0,1)
Analgésico	1379 (5,0)
Dipirona	1010 (3,7)
Tramadol	334 (1,1)
Morfina	29 (0,1)
Paracetamol	6 (0,1)
Analgésico, anestésico	1315 (4,8)
Fentanil	1315 (4,8)
Diurético	774 (2,8)
Furosemida	689 (2,6)
Espironolactona	48 (0,1)
Hidroclorotiazida	37 (0,1)
Fármacos para transtornos relacionados com ácido	572 (2,1)
Omeprazol	472 (1,7)
Ranitidina	100 (0,4)
Anti-hemorrágico	350 (1,2)
Vitamina K	348 (1,1)
Ácido tranexâmico	2 (0,1)
Hipoglicemiante	12 (0,1)
Insulina regular	12 (0,1)
Antiasmático	268 (1,0)
Aminofilina	127 (0,4)
Salbutamol	63 (0,2)
Beclometasona	62 (0,2)
Fenoterol	11 (0,1)
lpratrópio	5 (0,1)
Outros	1344 (3,7)

Tabela 2. Interações medicamentosas potenciais mais frequentes, identificadas em prescrições da UTI-Neo de um hospital público da Bahia, maio a outubro de 2016, com informações retiradas do Thomson Micromedex.¹³ (Continua)

Interação medicamentosa potencial	Frequência N= 13362 n (%)	Gravidade	Documentação	Mecanismo	Manejo da interação	Consequência potencial
Fentanil Fenobarbital	1409 (10,5)	Maior	Razoável	Depressão aditiva do SNC Indução do metabolismo de fentanil mediado pelo CYP3A4	Monitorização Ajuste de dose	Diminuição da eficácia de fentanil Depressão respiratória Depressão do SNC
Fentanil Midazolam	1407 (10,5)	Maior	Razoável	Depressão aditiva do SNC	Monitorização Ajuste de dose de um ou de ambos	Depressão respiratória Depressão do SNC
Midazolam Fenobarbital	1394 (10,4)	Maior	Boa	Depressão aditiva do SNC	Monitorização Gerenciamento das vias áreas	Depressão respiratória Depressão do SNC Exacerbação do efeito do fármaco
Fentanil Tiopental	1386 (10,4)	Maior	Razoável	Depressão aditiva do SNC	Monitorização Ajuste de dose de um ou de ambos	Depressão respiratória Depressão do SNC
Midazolam Tiopental	1386 (10,4)	Maior	Boa	Depressão aditiva do SNC	Monitorização Suporte das funções vitais Gerenciamento das vias áreas	Depressão respiratória Depressão do SNC Exacerbação do efeito do fármaco
Fenobarbital Tiopental	1386 (10,4)	Maior	Razoável	Depressão do SNC	Monitorização	Depressão do SNC Toxicidade
Dipirona Furosemida	499 (3,7)	Moderada	Desconhecida	Dipirona pode dificultar a chegada da furosemida no local de ação	Controle da diurese do paciente	Controle da diurese do paciente
Midazolam Omeprazol	420 (3,1)	Moderada	Razoável	Retardo do metabolismo e depuração dos benzodiazepínicos	Monitorização Ajuste de dose	Toxicidade Depressão do SNC
Fenobarbital Tramadol	318 (2,4)	Maior	Razoável	Depressão aditiva do SNC Indução do metabolismo do tramadol mediado pelo CYP3A4	Monitorização Ajuste de dose	Depressão respiratória Diminuição da eficácia terapêutica do tramadol
Fentanil Tramadol	313 (2,3)	Maior	Razoável	Depressão aditiva do SNC Efeitos serotoninérgicos aditivos	Monitorização Utilização da menor dose e menor duração necessária	Depressão do SNC Depressão respiratória Síndrome serotoninérgica
Midazolam Tramadol	306 (2,3)	Maior	Razoável	Depressão aditiva do SNC	Monitorização Utilização da menor dose e menor duração necessária	Depressão do SNC Depressão respiratória
Tiopental Tramadol	296 (2,2)	Maior	Fraca	Depressão aditiva do SNC	Monitorização Utilização da menor dose e menor duração necessária	Depressão do SNC Depressão respiratória
Ampicilina Gentamicina	225 (1,7)	Menor	Boa	Inativação química do aminoglicosídeo	Monitorização quanto a eficácia do aminoglicosídeo	Ineficácia terapêutica
Fluconazol Midazolam	207 (1,5)	Moderada	Excelente	Inibição do metabolismo do midazolam mediado pela CYP450 3A4 por fluconazol	Redução da dose do midazolam Monitorização da toxicidade	Aumento das concentrações de midazolam Toxicidade Aumento dos efeitos psicomotores
Metoclopramida Tiopental	206 (1,5)	Moderada	Excelente	Adição do efeito farmacológico	Monitorização	Depressão do SNC
Fluconazol Fenobarbital	190 (1,4)	Maior	Fraca	Inibição do metabolismo mediado pelo CYP2C19 por fluconazol	Monitorização	Aumento das concentrações plasmáticas do substrato CYP2C19
Domperidona Fluconazol	43 (0,3)	Contraindicada	Razoável	Inibição do metabolismo da domperidona mediado pela CYP3A4 por fluconazol Efeitos aditivos no prolongamento do intervalo QT	Uso contraindicado	Aumento da exposição à domperidona Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT

Tabela 2. Interações medicamentosas potenciais mais frequentes, identificadas em prescrições da UTI-Neo de um hospital público da Bahia, maio a outubro de 2016, com informações retiradas do Thomson Micromedex.¹³ (Conclusão)

Interação medicamentosa potencial	Frequência N= 13362 n (%)	Gravidade	Documentação	Mecanismo	Manejo da interação	Consequência potencial
Epinefrina Linezolida	10 (0,1)	Contraindicada	Razoável	Desconhecido	Monitorização Ajuste de dose	Aumento da pressão arterial
Gluconato de cálcio Ceftriaxona	6 (0,1)	Contraindicada	Boa	Incompatibilidade física	Uso contraindicado em recém-nascidos	Risco de formação de precipitados de ceftriaxona-cálcio Reações fatais nos pulmões e rins de recém-nascidos
Dopamina Linezolida	2 (0,1)	Contraindicada	Razoável	Metabolismo simpaticomimético reduzido pela linezolida	Monitorização Ajuste de dose	Aumento da pressão arterial
Outros	1953 (14,7)	-	-	-	-	-

Discussão

O tempo de internamento dos pacientes nesse período foi semelhante ao encontrado em outros estudos, tendo-se médias de 13,5 dias¹⁶ e 19,6 dias¹⁷ de hospitalização. É importante destacar que este tempo é um fator de risco para infecções hospitalares e eventos adversos (EA), fator que aumenta em 6% a cada dia de internação,¹⁶ sobretudo em setores como o estudado, visto que a ocorrência de procedimentos e manipulações é relativamente maior, bem como a polifarmacoterapia. Também pode-se verificar predomínio do sexo masculino entre os pacientes admitidos na UTI-Neo, resultado semelhante ao de outros trabalhos, tendo-se 51,8%¹⁸ e 50,6%¹ de internamento de crianças do sexo masculino em unidades hospitalares. Esses resultados podem ser procedentes do índice de nascimento dos mesmos, quando comparado ao de meninas. Na Bahia 51,1% dos nascimentos, em 2015, foram de crianças do sexo masculino, e na microrregião de Feira de Santana, no mesmo período, este dado foi de 51,1%.¹⁹

O tratamento com múltiplos fármacos é comum em UTI, entretanto, a média de fármacos por prescrição encontradas neste estudo é superior a outros em UTI-Neo (variando de 3,2 a 10 fármacos)^{18,20}. Esta discrepância pode ser levada em consideração devido à metodologia utilizada em cada estudo. Pesquisas evidenciaram que, se o número de medicamentos for maior que cinco, o risco de EA é maior, além disto, está intimamente relacionada com a ocorrência de IMP e tempo estendido de internamento.⁵

O uso concomitante de diferentes fármacos e diversas classes farmacológicas é comum devido à complexidade do ambiente em estudo. Os suplementos minerais, tem o propósito de manter/reestabelecer a homeostase, visto que boa parte dos pacientes que se encontram neste setor, tem um ou mais sistemas orgânicos descompensados.²¹ Já os estimulantes cardíacos são prescritos para situações em que o paciente apresente parada cardiorrespiratória (PCR).²² O consumo de antibacterianos de uso sistêmico pelos pacientes da UTI-Neo foi elevado, isso pode retratar o estado crítico dos pacientes, prováveis infecções (adquiridas fora ou dentro do âmbito hospitalar) e maior realização de procedimentos invasivos.²³

Diante do estado crítico dos pacientes da UTI-Neo é comum a ocorrência de PCR. O consumo do gluconato de cálcio pode justificar-se pelos episódios de PCR decorrentes de hipercalemia ou hipermagnesemia.²⁴ Além disso, são correntes após os eventos de PCR os distúrbios eletrolíticos, em decorrência da ausência de circulação e dos artifícios aplicados para reanimação

do paciente, incluindo o aporte de soluções e de adrenalina.²⁴ É possível a ocorrência de convulsões após a PCR, sendo registrado em estudo que este evento sucedeu em cerca de 30% dos pacientes,²⁵ podendo, desta forma, justificar a alta frequência de prescrição do fenobarbital, indicado para tais episódios em neonatos.²⁶ A atropina é utilizada para realização da intubação endotraqueal de emergência, com o objetivo de evitar bradicardia.²² A epinefrina é utilizada como vasopressora durante a PCR em pediatria.²² Por sua vez, a adenosina é recomendada no diagnóstico e no tratamento iniciais da taquicardia de complexo largo monomórfica regular indiferenciada, no suporte de vida avançado cardiovascular e em pediatria.²⁷

Em um dos estudos comparados obteve-se que a frequência de IMP por prescrição correspondeu a 51,26%, englobando 170 IMP, com média de 2,78 IMP por prescrição,²⁰ enquanto outro estudo constatou 197 IMP.¹⁸

A IMP mais frequente foi decorrente da associação fentanil + fenobarbital, com gravidade maior, documentação razoável, mecanismo farmacocinético e farmacodinâmico.¹³ O fentanil, analgésico opióide, tem como efeito adverso a depressão respiratória.²⁸ O fenobarbital, antiepiléptico, tem como efeito adverso a depressão respiratória e quando em superdosagem, também pode acarretar insuficiência respiratória.²⁸ Deste modo, a associação desses fármacos pode levar à depressão respiratória aditiva. O manejo dessa interação envolve monitorização dos sinais de depressão respiratória e/ou abstinência de opióides, bem como ajuste de dose. Caso o uso do fenobarbital ultrapasse 15 dias pode ocorrer redução da atividade farmacológica do fentanil. Se o uso combinado foi necessário, deve-se observar sinais de depressão respiratória, com a possibilidade de ajuste de dose.¹³ Devido à natureza da unidade no qual o estudo foi realizado, esse tipo de interação pode ser recorrente, visto que em outro estudo em UTI pediátrica, essa IMP foi a terceira mais frequente das interações com gravidade maior.²⁹

A segunda IMP de maior frequência está associada ao uso concomitante de fentanil + midazolam, com gravidade maior, documentação razoável e mecanismo farmacodinâmico.¹³ Essa IMP pode resultar em aumento do risco de depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) em consequência do sinergismo farmacodinâmico, ambos os fármacos causam depressão do SNC por atuação em alvos moleculares distintos. O uso concomitante de analgésico opióide e depressor do SNC pode suceder em depressão respiratória, hipotensão e sedação profunda, podendo conduzir ao coma ou, até mesmo, à morte do paciente.³⁰ Como manejo dessa interação é necessária a monitorização do paciente

e ajuste de doses.¹³ Essa interação foi a mais frequente com gravidade maior em um estudo em UTI pediátrica,²⁹ podendo ser justificada pelo uso corriqueiro para procedimentos de intubação, no entanto, destaca-se que nesse procedimento a função respiratória do paciente está garantida, minimizando os dados causados pela potencial interação.

A IMP decorrente da associação midazolam + fenobarbital possui gravidade maior, com documentação boa e mecanismo de surgimento farmacodinâmico através do sinergismo.¹³ O resultado dessa IMP pode promover depressão respiratória aditiva, sedação, tontura, confusão e dificuldade de concentração, devido a exacerbação do efeito de ambos os fármacos. Isso se justifica devido ao uso concomitante de um benzodiazepínico e um barbitúrico, que atuam aumentando a formação de potenciais pós-sinápticos inibitórios no SNC, podendo desencadear depressão respiratória, além da hipotensão e sedação profunda.³⁰ O manejo da interação está relacionado a monitorização do paciente e gerenciamento das vias aéreas.¹³

Das IMP de gravidade contraindicada, a decorrente da associação entre domperidona + fluconazol teve maior frequência e possui documentação razoável.¹³ O uso concomitante pode resultar em aumento da exposição à domperidona e aumento do risco de prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. A domperidona é metabolizada por enzimas da subfamília CYP3A4 e o fluconazol, por sua vez, é um potente inibidor enzimático. Assim, com a inibição desta subfamília, ocorre maior exposição da domperidona, podendo promover surgimento dos seus efeitos adversos, além do efeito aditivo do prolongamento do intervalo QT, que pode desencadear arritmia e morte súbita cardíaca.¹³

Outra IMP contraindicada, com documentação razoável,¹³ está ligada a associação epinefrina + linezolida, que pode acarretar efeitos hipertensivos aumentados. A epinefrina é metabolizada pela monoamina oxidase (MAO), enquanto que a linezolida exibe efeitos inibitórios fracos reversíveis desta enzima. Essa IMP possui mecanismo de surgimento desconhecido, no entanto, sugere-se que a epinefrina tem seus efeitos pronunciados, devido ao aumento da concentração sérica deste fármaco, ocasionada pela inibição de sua enzima de metabolização pela linezolida. Como recomendação, o uso desses fármacos deve ser intervalado, evitando-se a administração simultânea de ambos.³¹

O uso concomitante do gluconato de cálcio + ceftriaxona pode resultar em IMP contraindicada para recém-nascidos devido à incompatibilidade física dos fármacos, promovendo precipitação da ceftriaxona, além de risco de reações fatais nos pulmões e rins.¹³ Não é indicado combinar nem administrar pela mesma via de infusão soluções contendo ceftriaxona e cálcio (inclusive nutrição parenteral). Essa interação possui uma documentação boa.¹³ Essa incompatibilidade foi encontrada em uma porcentagem de 8,89% em outro estudo em UTI pediátrica³² e 20%³³ em estudo em UTI adulta, pode-se observar que o aumento da porcentagem em UTI adulta pode ser justificado pela contraindicação ser referente apenas a recém-nascidos.

A IMP decorrente da associação dopamina + linezolida pode também resultar em efeitos hipertensivos aumentados. A linezolida é um inibidor reversível e não seletivo da MAO e, a dopamina, agente adrenérgico, com isto, aumenta-se a concentração sérica da dopamina, proporcionando a ocorrência de eventos hipertensivos aumentados, além do metabolismo simpaticomimético reduzido pela linezolida.^{13,31} Essa interação é considerada contraindicada, com documentação razoável.¹³

As estratégias de manejo e monitoramento para a depressão respiratória envolvem monitorar a função respiratória e oxigenação, e a depender do quadro apresentado pelo paciente, deve-se ajustar a dose, caso as combinações medicamentosas sejam necessárias; deve-se buscar a reversão da hipoventilação; colocar o paciente em ventilação artificial; e, se necessário, adicionar íons de cálcio no seu tratamento, favorecendo o aumento das contrações musculares.¹³

Aos pacientes que apresentarem depressão do SNC, deve-se monitorar a função respiratória, a pressão arterial, bem como o nível de sedação do paciente. É importante evitar a associação dos fármacos que podem causar esses eventos, mas caso seja a única opção, deve-se ajustar a dose e a posologia, e permanecer com o monitoramento.¹³

Para a associação de fármacos que podem causar toxicidade, deve-se monitorar a concentração sérica destes, o nível de sedação, pressão arterial e função respiratória do paciente. Deve ser evitado o uso concomitante dos fármacos, mas caso seja indispensável este uso, é necessário reajustar a dose e permanecer também com a monitorização.¹³

A análise de interações medicamentosas potenciais é uma boa ferramenta para nortear a equipe multidisciplinar no manejo da prescrição médica, no entanto, o uso de programas de identificação de interações medicamentosas necessita de conhecimento sobre os aspectos farmacológicos de ação dos fármacos, pois programa só mostra quais implicações podem ocorrer com o uso simultâneo, cabendo a equipe utilizar os recursos necessários para o devido controle de surgimento das interações medicamentosas. Analisando-se tal fato, percebe-se que um estudo de tal natureza com a descrição de IMP possui suas limitações por não aprofundar na descrição do real surgimento ou não da interação medicamentosa, tal limitação pode ser parcialmente contornada se a análise dos dados fosse realizada em conjunto com a avaliação de mais dados da prescrição médica. A falta de informações de alguns fármacos, como a dipirona, pode representar outro problema, pois a análise da mesma não pode ser enquadrada da mesma forma que os demais medicamentos envolvidos. Outras limitações do estudo dizem respeito às prescrições serem praticamente iguais diariamente, dessa forma, algumas IMP foram repetidas para o mesmo paciente no intervalo de tempo do estudo, bem como não foi analisado o número de pacientes expostos a cada IMP específica.

Conclusão

Evidenciou-se o número elevado de prescrições que apresentaram alguma IMP, além da predominância das IMP classificadas como maior, o que pode proporcionar riscos à vida do paciente. O número de IMP classificadas como contraindicadas também foi elevado, visto que estas associações não devem ocorrer, entretanto, a depender da situação do paciente, em que seja levado em consideração o risco-benefício e a necessidade das associações, esses eventos devem ser monitorizados constantemente.

É evidente a importância de sensibilização da equipe multidisciplinar envolvida no uso racional de medicamentos, que devem estar atentos às informações sobre IMP, serem capazes de identificá-las, bem como sugerir intervenções apropriadas. Deste modo, a identificação das IMP deve ocorrer na prescrição, dispensação e administração dos fármacos, visando minimizar a ocorrência daquelas que podem causar danos à saúde dos pacientes.



Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Colaboradores

TRC: concepção, projeto e análise, interpretação dos dados, redação do artigo. ARC: concepção, projeto e análise e interpretação dos dados e redação do artigo. KVA: redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual. MCS: redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo.

Declaração de Conflito de Interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Paiva NA, Moura CS. Interações Medicamentosas Potenciais nas Prescrições de Pacientes Pediátricos Hospitalizados. *Rev Bras Farm.* 2012;93(4):463-468.
2. Alves LCBE, Thommen LP, Gomes CM, *et al.* Conhecimento de acadêmicos da saúde sobre a atuação do fisioterapeuta em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Mil Cienc.* 2019;5(13):34-39. DOI: 10.36414/rbmc.v5i13.17.
3. Yeh ML, *et al.* Potential drug-drug interactions in pediatric outpatient prescriptions for newborns and infants. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;113(1):15-22. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.07.016.
4. Leão DFL, Moura CS, Medeiros DS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciênc. saúde coletiva.* 2014;19(1):311-318. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232014191.2124>.
5. 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):124-130.
6. Hammes JA, Pfuetzenreiter F, Silveira F, *et al.* Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20(4):349-354. DOI: 10.1590/S0103-507X2008000400006.
7. Jesus IS, Rodrigues HMS, Gonçalves SS, *et al.* Eventos adversos associados a antimicrobianos em pacientes internados em um hospital público. *Rev Eletrônica Farm.* 2018;15:1-7. DOI: 10.5216/ref.v15ie.45949.
8. 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):23-26.
9. Ferreira AMD, Oliveira JLC, Camillo NRS, *et al.* Percepções dos profissionais de enfermagem acerca do uso da informatização para segurança do paciente. *Rev Gaúcha Enferm.* 2019;40. DOI: 10.1590/1983-1447.2019.20180140.
10. Brasil. Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES). Available in: <http://cnes.datasus.gov.br/>. Accessed on: 27th mai 2021.
11. Brasil. Lei no. 9.787 de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências; 1999. Available in: http://www.sivs.org/images/stories/conteudo/L_9782.pdf. Accessed on: 1st Dez 2020.
12. World Health Organization (WHO). The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD). Geneva: WHO; 2003. Available in: https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/. Accessed on: 20th mai 2021.
13. Drugdex Sytem. Thomson Micromedex. Healthcare Series 20: interactions. Greenwood Village, CO, 2010.
14. DeLucia R, *et al.* Farmacologia Integrada. São Paulo: Revinter; 2007.
15. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Clin Drug Investing.* 2011;31(5):309-316. DOI: 10.1007/BF03256929.
16. Ventura CMU, Alves JGB, Menezes JA. Eventos adversos em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Bras Enferm.* 2012;65(1):49-55.
17. Basso CG, Neves ET, Silveira A. Associação entre realização de pré-natal e morbidade neonatal. *Texto & Contexto Enfermagem* 20112;21(2): 269-276.
18. Santos CA. Interações medicamentosas potenciais na unidade de terapia intensiva neonatal do hospital universitário do oeste do Paraná [dissertação]. Universidade Estadual do Oeste do Paraná; Cascavel, 2015.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Rol de Diretrizes, Objetivos, Metas e Indicadores 2013-2015. ed. 2015. Departamento de Informática do SUS. Available in: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0201&id=30504970>. Accessed on: 20th mai 2021.
20. Queiroz KCB, *et al.* Análise de interações medicamentosas identificadas em prescrições da UTI Neonatal da ICU-HGU. *J Health Sci.* 2015;16(30):203-207. DOI: 10.17921/2447-8938.2014v16n3p%25p.
21. Rodrigues MCS, Oliveira LC. Erros na administração de antibióticos em unidade de terapia intensiva de hospital de ensino. *Revista Eletrônica de Enfermagem.* 2010;12(3):511-9. DOI: <https://doi.org/10.5216/ree.v23.68921>.
22. American Heart Association. Destaques das diretrizes da American Heart Association 2015 para RCP e ACE. Guidelines CPR e ECC. 2015. Available in: <https://eccguidelines.heart.org/wp-content/uploads/2015/10/2015-AHA-Guidelines-Highlights-Portuguese.pdf>. Accessed on: 20th mai 2021.
23. Boaventura JEM. Interações medicamentosas potenciais na unidade de terapia intensiva de um hospital público da Bahia [dissertação]. Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2016.
24. Hoek TLV *et al.* Cardiac Arrest in Special Situations. In: Hazinski MF, Field JM. American Heart Association guidelines for



- cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care Science, Circulation. 2010;2:S828-S861.
25. Rocha GP, Batista BH, Nunes ML. Use of psychoactive and antiepileptic drugs: guidelines for pediatricians. *Jornal de Pediatria*. 2004;80(2):45-55.
 26. Pereira JCRG. Abordagem do paciente reanimado, pós-parada cardiorrespiratória. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(2):190-196. DOI: 10.1590/S0103-507X2008000200013.
 27. American Heart Association. Destaques das diretrizes da American Heart Association 2010 para RCP e ACE. Guidelines CPR e ECC. 2010. Available in: https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@ecc/documents/downloadable/ucm_317343.pdf. Accessed on: 20th mai 2021.
 28. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, *et al.* Rang & Dale: Farmacologia, 7. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
 29. Lima EL, *et al.* Severe Potential Drug-Drug Interactions and the Increased Length of Stay of Children in Intensive Care Unit. *Front. Pharmacol*. 2020;11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.555407>.
 30. Cortes ALB, Silvino ZR, Santos FBM, *et al.* Drug interactions prevalence involving high-surveillance drugs: a cross-sectional study. *Rev Min Enferm*. 2019;23:1-7. DOI: 10.5935/1415-2762.20190074.
 31. Sola CL, Bostwick JK, Hart DA, *et al.* Anticipating potential linezolid-SSRI interactions in the general hospital setting: an MAOI in disguise. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(3):330-334.
 32. Prehacski D, Matsubara DS, Comarella L. Incompatibilidade Medicamentosa em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. *Rev Uniandrade*. 2014;16(2):73-81.
 33. 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):124-130.