

Associações entre medicamentos de alta vigilância e interações medicamentosas potenciais em uma unidade de terapia intensiva pediátrica

Barbara Dias CAMARINHA¹, Bárbara Campos SILVA¹, Benedito Carlos CORDEIRO¹, Ranieri Carvalho CAMUZI¹, Monique Araújo de BRITO¹

¹PPG-GAFAR, Faculdade de Farmácia, UFF, Rio de Janeiro, Brasil

Autor correspondente: Camarinha BD, barbaracamarinha@id.uff.br

Submetido em: 03-04-2023 Reapresentado em: 12-06-2023 Aceito em: 13-06-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Analisar as associações entre os medicamentos de alta vigilância e as interações medicamentosas potenciais na pediatria. **Métodos:** Foram analisadas as prescrições médicas de pacientes internados na UTIP no período de janeiro a junho de 2020. A caracterização das IMP envolvendo os MAV foi realizada por meio do *software* Micromedex®. A fim de identificar fatores associados à incidência das IMP encontradas, foram realizados testes estatísticos inferenciais através do *software* R versão 4.1.0. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** Dos medicamentos prescritos, 27,9% eram MAV. Dezesete deles estiveram envolvidos em alguma IMP. Os MAV fentanil, midazolam, metadona e insulina regular foram associados ao aumento da chance de um paciente apresentar alguma IMP. Os MAV fentanil, midazolam, cloreto de potássio 10%, fenobarbital, metadona, clobazam, cetamina e morfina foram associados ao aumento da média de IMP por paciente. Ter pelo menos um MAV na IMP aumentou a gravidade desta, e o fentanil, cloreto de potássio 10%, fenobarbital, metadona, clobazam, cetamina, dexmedetomidina, morfina e tramadol foram associados à gravidade das IMP. A quantidade de MAV envolvida na IMP está diretamente relacionada à gravidade da IMP. **Conclusão:** Esse estudo irá auxiliar o farmacêutico clínico na análise da farmacoterapia do paciente contribuindo, assim, para a segurança do paciente pediátrico.

Palavras-chave: Segurança do Paciente. Medicamentos Potencialmente Perigosos. Interações de Medicamentos.

Associations between high-alert medications and potential drug-drug interactions in a pediatric intensive therapy unit

Abstract

Objective: To analyze associations between high-alert medications and potential drug-drug interactions in pediatrics. **Methods:** The medical prescriptions of patients admitted to the pediatric intensive care unit within a period of six months were analyzed. The characterization of pDDI involving the high alert medications (HAM) was performed using the Micromedex® software. To identify factors associated with the incidence of pDDI found, inferential statistical tests were performed using the R software version 4.1.0. The significance level adopted was 5% ($p < 0.05$). **Results:** Of the prescribed drugs, 27.9% were HAM. Seventeen of them were involved in some pDDI. Fentanyl, midazolam, methadone and regular insulin were associated with an increased chance of a patient having some pDDI. Fentanyl, midazolam, potassium chloride 10%, phenobarbital, methadone, clobazam, ketamine and morphine were associated with increased the average pDDI per patient. Having at least one HAM in the pDDI increased the severity of the pDDI, and fentanyl, potassium chloride 10%, phenobarbital, methadone, clobazam, ketamine, dexmedetomidine, morphine and tramadol were associated with severity. The amount of HAM involved in pDDI is directly correlated with the severity of pDDI. **Conclusion:** Knowledge of the factors associated with the incidence of pDDI involving HAM enables the reduction of adverse drug events, and consequently the promotion of pediatric patient safety.

Keywords: Patient Safety; High-alert medications; Drug Interactions.



Introdução

O paciente pediátrico possui fatores fisiológicos que sofrem alterações ao longo do seu desenvolvimento. Essas modificações fisiológicas alteram as fases farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e excreção) e farmacodinâmica de atuação dos fármacos¹. Devido às suas características peculiares quanto à fisiologia e à morfologia, a população pediátrica é mais suscetível a danos e erros, principalmente os relacionados à medicação².

Estima-se que a probabilidade de ocorrência de erros no ambiente hospitalar é aproximadamente três vezes maior em pacientes pediátricos do que em adultos nas mesmas condições^{3,4,5}.

Alguns medicamentos são classificados como medicamentos potencialmente perigosos (MPP) ou também denominados medicamentos de alta vigilância (MAV), por possuírem uma estreita janela terapêutica ou pelo risco, inerente ao seu uso, de ocasionar danos consideráveis ao paciente, em virtude de erros no processo da sua utilização⁶.

Apesar dos erros de medicação envolvendo os MAV não serem os mais corriqueiros, deve haver uma alta vigilância em toda a sua cadeia medicamentosa (prescrição, dispensação e administração) devido ao seu risco de causar danos graves ao paciente, podendo levá-lo a óbito. Em se tratando de pacientes pediátricos, a prescrição de MAV representa um alerta ainda maior para os profissionais envolvidos no processo de cuidado à saúde tendo em vista, dentre outros fatores, a vulnerabilidade da faixa etária^{7,8}.

As interações medicamentosas (IM), quando evitáveis e sem benefícios na farmacoterapia do paciente são consideradas eventos adversos a medicamentos (EAM)⁹. As IM podem ser classificadas em reais, aquelas que podem ser comprovadas mediante manifestações clínicas do paciente, e potenciais, que configuram a possibilidade dessas manifestações clínicas de fato ocorrerem¹⁰.

Devido à dificuldade em se estabelecer uma relação entre as manifestações clínicas observadas e as IM, a literatura científica tem se apoiado no estudo das interações medicamentosas potenciais (IMP) que já são bastante conhecidas e documentadas, evidenciando os riscos aos quais os pacientes estão expostos¹¹.

As IM podem comprometer a segurança do paciente, acarretando o prolongamento do tempo de internação, aumento do risco de morbidade e mortalidade e aumentando os custos hospitalares relacionados ao tratamento^{12,13}.

O objetivo deste trabalho foi analisar associações entre os medicamentos de alta vigilância e as interações medicamentosas potenciais na pediatria.

Métodos

Dados e desenho do estudo

Foi realizado um estudo transversal, retrospectivo e quantitativo, e os dados foram coletados ao longo de 6 meses (janeiro a junho de 2020), em uma UTI pediátrica de um hospital universitário localizado no Rio de Janeiro, por meio da análise das prescrições médicas eletrônicas.

Critérios de elegibilidade

Todos os pacientes que internaram a partir do dia 01 de janeiro de 2020, com algum desfecho (alta ou óbito) até 30 de junho de 2020 que receberam pelo menos dois medicamentos concomitantes durante o seu período de internação foram incluídos na pesquisa.

Foram excluídos os pacientes que permaneceram internados por menos de 24 horas, os medicamentos prescritos com posologias ACM (a critério médico), as formas farmacêuticas *spray*, colírios e colutórios, os medicamentos administrados pela via inalatória e tópica, e as nutrições enterais.

Coleta de dados

Foram coletadas as seguintes informações de caracterização do paciente: gênero, data de nascimento, idade no primeiro dia de internação, desfecho (alta ou óbito), data de admissão na UTI pediátrica e data do desfecho; e dados relacionados aos medicamentos prescritos como: nome do fármaco e a via de administração. Os medicamentos prescritos foram confrontados com o último boletim publicado pelo ISMP (2019) para que fossem considerados MAV.

Reinternações foram consideradas como novos pacientes. O tempo de internação foi calculado com base no primeiro dia em que o paciente foi admitido na UTI pediátrica até o dia que o paciente recebeu algum desfecho.

Os pacientes foram classificados dentro das seguintes faixas etárias: recém-nascido a termo (37 semanas a 27 dias), lactente (28 dias a 23 meses), pré-escolar (2 a 5 anos), escolar (6 a 11 anos) e adolescente (12 a 19 anos)¹⁴.

O número de medicamentos prescritos para os pacientes foi estratificado nas seguintes categorias: oligofarmácia – menor ou igual a 4 medicamentos; polifarmácia – maior ou igual a 5 medicamentos; polifarmácia excessiva – maior ou igual a 10 medicamentos^{15,16}.

Análise descritiva

A identificação e a caracterização das IMP foram realizadas utilizando o banco de dados *Thomson Micromedex*[®]. Foram inseridos na plataforma todos os medicamentos prescritos para cada paciente, individualmente, durante o período de internação, identificando-se todas as IMP dentro do conjunto dos medicamentos inseridos.

Foram consideradas IMP aquelas em que os medicamentos envolvidos estavam prescritos na mesma prescrição médica. As manifestações clínicas das interações medicamentosas não estavam dentro dos objetivos a serem avaliados e, por isso, foi adotada a expressão “interação medicamentosa potencial”^{10,17}.

As IMP foram classificadas de acordo com a evidência científica em excelente, boa e razoável, e de acordo com o grau de severidade em contraindicada, grave, moderada e menor.

Análise estatística

A fim de testar a associação entre as variações dos MAV prescritos e a presença de IMP foram utilizados os testes de independência qui-quadrado e exato de Fisher. Testes bivariados utilizando o teste não paramétrico *Mann-Whitney* também foram utilizados com o objetivo de comparar o número de IMP entre os pacientes aos quais foram prescritos MAV e àqueles aos não foram prescritos MAV durante seu tempo de interação.



Para analisar o impacto da prescrição de MAV na gravidade das interações medicamentosas potenciais, realizou-se um teste de associação entre as gravidades das IMP (menor, moderado, maior e contraindicado) e a presença de MAV nas IMP através do teste não paramétrico de *Mann-Whitney*. Também foi realizada uma análise comparando a gravidade das IMP com o número de MAV envolvidos nas IMP pelo coeficiente de correlação de *Spearman*.

Por fim, com o objetivo de verificar quais MAV estão associados com o aumento da gravidade das IMP, um modelo de regressão logística ordinal foi ajustado. A magnitude das associações foi estimada pelo *Odds-Ratio* (OR), que nesta análise, indica a chance de aumentar (em casos de coeficientes positivos) ou diminuir (em casos de coeficientes negativos) a gravidade de uma IMP na presença do MAV testado.

Todos os testes estatísticos foram avaliados pelo p-valor que está associado ao teste de hipóteses. O nível de significância adotado para os testes foi de 5% ($p < 0,05$) sob hipótese bicaudal, e os cálculos foram realizados com auxílio do *software* R versão 4.1.0 (R Core Team 2014).

Questões éticas

O projeto foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado sob CAEE: 36514820.6.0000.5264.

Resultados

Caracterização da população

Das 102 internações de paciente pediátricos, 69 (67,6%) corresponderam ao sexo masculino. A idade variou de 1 dia a 16 anos, com idade média de 3,73 anos ($\pm 4,37$ anos), havendo predominância dos lactentes (45,1%). O tempo de internação variou de 1 a 47 dias, com média de 6,26 dias ($\pm 7,03$ dias) por paciente e mediana de 3. Sete pacientes (6,9%) evoluíram para óbito.

A maioria dos pacientes (40,2%) foi submetida a polifarmácia, enquanto 39,2% a uma polifarmácia excessiva durante o período de internação.

Interações medicamentosas envolvendo os medicamentos de alta vigilância

Dos 102 pacientes, 49 (48,0%) apresentaram alguma interação medicamentosa potencial (IMP) envolvendo medicamento de alta vigilância (MAV) em suas prescrições médicas. Foram identificadas 97 IMP diferentes envolvendo MAV, que foram detectadas 1.100 vezes em prescrições médicas durante todo o período de estudo. Destas 97 IMP, participaram 194 medicamentos que interagiram em pares.

Dos 41 MAV prescritos, 17 (41,5%) estiveram envolvidos em alguma IMP. O fentanil foi o mais interagente, participando de 24 IMP diferentes. Isso quer dizer que este MAV interagiu com 24 medicamentos diferentes. Essas 24 IMP foram identificadas 369 vezes nas prescrições médicas.

As IMP envolvendo MAV, representaram 43,7% das IMP totais em relação aos tipos de IMP diferentes identificadas, e 51,5%

quanto a frequência com que elas foram registradas. A IMP mais prevalente foi entre fentanil e midazolam, que foi registrada 94 vezes e acometeu 32 pacientes (31,7%).

Das 1.100 IMP envolvendo MAV identificadas, 789 (71,7%) foram de maior gravidade e 284 (25,8%) de gravidade moderada. Apenas 8 (0,7%) foram consideradas contraindicadas. Quanto à documentação, a maioria – 767 (69,7%) – possuía nível de evidência científica razoável.

Medicamentos de alta vigilância associados a ocorrência de interação medicamentosa

Os MAV fentanil, midazolam ($p < 0,001$), metadona ($p = 0,032$) e insulina regular ($p = 0,047$) quando presentes em prescrições médicas aumentaram a chance do paciente pediátrico apresentar alguma IMP (TABELA 1).

Tabela 1. Medicamentos de alta vigilância preditores de ocorrência de interação medicamentosa potencial.

| Medicamentos de alta vigilância | Prescrição ou não do MAV | Número de pacientes que apresentaram ou não IMP | | p-valor |
|---------------------------------|--------------------------|---|----------|---------|
| | | Não n(%) | Sim n(%) | |
| Fentanil | Não | 28 (42) | 39 (58) | <0,001a |
| | Sim | 0 (0) | 35 (100) | |
| Midazolam | Não | 28 (41) | 40 (59) | <0,001a |
| | Sim | 0 (0) | 34 (100) | |
| Cloreto de Potássio 10% | Não | 9 (36) | 16 (64) | 0,398a |
| | Sim | 19 (25) | 58 (75) | |
| Fenobarbital | Não | 24 (30) | 57 (70) | 0,488a |
| | Sim | 4 (19) | 17 (81) | |
| Metadona | Não | 28 (31) | 63 (69) | 0,032b |
| | Sim | 0 (0) | 11 (100) | |
| Clobazam | Não | 28 (30) | 65 (70) | 0,06b |
| | Sim | 0 (0) | 9 (100) | |
| Cetamina | Não | 28 (28) | 71 (72) | 0,56b |
| | Sim | 0 (0) | 3 (100) | |
| Dexmedetomidina | Não | 27 (28) | 69 (72) | 1b |
| | Sim | 1 (17) | 5 (83) | |
| Morfina | Não | 28 (28) | 71 (72) | 0,56b |
| | Sim | 0 (0) | 3 (100) | |
| Diazepam | Não | 28 (28) | 73 (72) | 1b |
| | Sim | 0 (0) | 1 (100) | |
| Epinefrina | Não | 27 (29) | 66 (71) | 0,438b |
| | Sim | 1 (11) | 8 (89) | |
| Ciclofosfamida | Não | 28 (28) | 73 (72) | 1b |
| | Sim | 0 (0) | 1 (100) | |
| Tramadol | Não | 28 (29) | 67 (71) | 0,185b |
| | Sim | 0 (0) | 7 (100) | |
| Vasopressina | Não | 28 (29) | 69 (71) | 0,319b |
| | Sim | 0 (0) | 5 (100) | |
| Enoxaparina | Não | 28 (28) | 73 (72) | 1b |
| | Sim | 0 (0) | 1 (100) | |
| Rocurônio | Não | 28 (28) | 72 (72) | 1b |
| | Sim | 0 (0) | 2 (100) | |
| Insulina Regular | Não | 24 (25) | 72 (75) | 0,047b |
| | Sim | 4 (67) | 2 (33) | |

(a) Teste qui-quadrado
(b) Teste exato de Fisher

Medicamentos de alta vigilância associados ao aumento do número de interações medicamentosas potenciais

Os MAV fentanil ($p < 0,001$), midazolam ($p < 0,001$), cloreto de potássio 10% ($p = 0,016$), fenobarbital ($p = 0,007$), metadona ($p < 0,001$), clobazam ($p = 0,002$), cetamina ($p = 0,021$) e morfina ($p = 0,047$) parecem mais propensas a aumentar a média de IMP por paciente (TABELA 2).

A presença do fentanil, por exemplo, nas prescrições dos pacientes pediátricos aumentou a média do número de IMP por paciente de 10,7 para 41,23.

Medicamentos de alta vigilância associados ao aumento da gravidade das interações medicamentosas

Por meio do teste de *Mann-Whitney* vemos que há uma associação ($p < 0,001$) entre as duas variáveis testadas (gravidade e presença de medicamento de alta vigilância), ou seja, a presença de pelo menos um medicamento de alta vigilância na IMP aumenta a gravidade dessa interação (TABELA 3).

Tabela 2. Comparação de número de interações medicamentosas potenciais em pacientes que receberam MAV em suas prescrições com os que não receberam

| Medicamento de Alta Vigilância | Prescrição ou não de MAV | Pacientes n(%) | Interações Medicamentosas Potenciais | | | | | | p-valor | |
|--------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------------------|-----|------------|------------|-------|---------|---------|---------------|
| | | | Mín | Máx | 1º quartil | 3º quartil | Média | Mediana | | Desvio Padrão |
| Fentanil | Não | 67 (65,7) | 0 | 136 | 0 | 7,5 | 10,7 | 2 | 25,260 | <0,001d |
| | Sim | 35 (34,3) | 3 | 165 | 13 | 34 | 41,23 | 39 | 31,197 | |
| Midazolam | Não | 68 (66,7) | 0 | 136 | 0 | 8,5 | 10,57 | 0 | 24,574 | <0,001d |
| | Sim | 34 (33,3) | 3 | 165 | 20,25 | 53,25 | 42,38 | 40 | 31,735 | |
| Cloreto de potássio 10% | Não | 25 (24,5) | 0 | 75 | 0 | 10 | 9,88 | 2 | 19,376 | 0,016d |
| | Sim | 77 (75,5) | 0 | 165 | 1 | 41 | 24,65 | 10 | 32,887 | |
| Fenobarbital | Não | 81(79,4) | 0 | 136 | 0 | 19 | 16,58 | 4 | 26,560 | 0,007d |
| | Sim | 21(20,6) | 0 | 165 | 6 | 56 | 38,9 | 36 | 39,926 | |
| Metadona | Não | 91(89,2) | 0 | 136 | 0 | 19 | 16,91 | 4 | 26,849 | <0,001d |
| | Sim | 11(10,8) | 12 | 165 | 32,5 | 62,5 | 56,45 | 51 | 40,503 | |
| Clobazam | Não | 93(91,2) | 0 | 165 | 0 | 25 | 19,28 | 5 | 31,279 | 0,002d |
| | Sim | 9 (8,8) | 12 | 65 | 29 | 56 | 40,78 | 38 | 18,793 | |
| Cetamina | Não | 99 (97,1) | 0 | 136 | 0 | 30 | 19,17 | 6 | 27,283 | 0,021d |
| | Sim | 3 (2,9) | 25 | 165 | 48,5 | 118,5 | 87,33 | 72 | 71,248 | |
| Dexmedetomidina | Não | 96 (94,1) | 0 | 165 | 0 | 29,5 | 20,01 | 6 | 30,540 | 0,101d |
| | Sim | 6 (5,9) | 0 | 101 | 26 | 46 | 39,83 | 31,5 | 34,057 | |
| Morfina | Não | 99 (97,1) | 0 | 136 | 0 | 30 | 19,42 | 6 | 27,469 | 0,047d |
| | Sim | 3 (2,9) | 11 | 165 | 36 | 113 | 79 | 61 | 78,562 | |
| Diazepam | Não | 101 (99) | 0 | 165 | 0 | 34 | 21,35 | 6 | 31,037 | 0,784d |
| | Sim | 1 (1) | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | NA | |
| Epinefrina | Não | 93 (91,2) | 0 | 165 | 0 | 27 | 20,03 | 6 | 31,278 | 0,09d |
| | Sim | 9 (8,8) | 0 | 72 | 4 | 50 | 33 | 41 | 25,593 | |
| Ciclofosfamida | Não | 101 (99) | 0 | 165 | 0 | 34 | 21,14 | 6 | 31,082 | 0,492d |
| | Sim | 1 (1) | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | NA | |
| Tramadol | Não | 95 (93,1) | 0 | 165 | 0 | 37 | 22,11 | 7 | 31,805 | 1,00d |
| | Sim | 7 (6,9) | 3 | 25 | 5 | 8 | 8,57 | 6 | 7,569 | |
| Vasopressina | Não | 97 (95,1) | 0 | 165 | 0 | 31 | 20,65 | 6 | 31,152 | 0,127d |
| | Sim | 5 (4,9) | 4 | 72 | 11 | 41 | 31,4 | 29 | 26,987 | |
| Enoxaparina | Não | 101 (99) | 0 | 165 | 0 | 34 | 21,29 | 6 | 31,065 | 0,85d |
| | Sim | 1 (1) | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | NA | |
| Rocurônio | Não | 100 (98) | 0 | 165 | 0 | 29,5 | 20,75 | 6 | 31,068 | 0,133d |
| | Sim | 2 (2) | 34 | 51 | 38,25 | 46,75 | 42,5 | 42,5 | 12,021 | |
| Insulina regular | Não | 96 (94,1) | 0 | 165 | 0,75 | 34,5 | 21,45 | 6,5 | 31,150 | 0,25d |
| | Sim | 6 (5,9) | 0 | 72 | 0 | 21,75 | 16,83 | 0 | 29,410 | |

(d) Teste de Mann-Whitney

Tabela 3. Análise estatística de acordo com a classificação das IMP na UTI pediátrica

| Gravidade n(%) | Presença de medicamento de alta vigilância na interação medicamentosa potencial | | p<0,001 |
|-----------------|---|--------------|---------|
| | Não (n=1036) | Sim (n=1100) | |
| Menor | 110 (85,3) | 19 (14,7) | |
| Moderado | 476 (62,6) | 284 (37,4) | |
| Maior | 448 (36,2) | 789 (63,8) | |
| Contra-indicado | 2 (20,0) | 8 (80,0) | |

O teste de Spearman, com $p < 0,001$, permitiu-nos inferir que a quantidade de medicamentos de alta vigilância envolvidos na interação está diretamente correlacionada à gravidade da IMP ($p = 0,366$) (TABELA 4). Ou seja, quanto maior o número de MAV envolvido na IMP, maior a gravidade desta.

Os medicamentos fentanil ($p < 0,001$), cloreto de potássio 10% ($p < 0,001$), fenobarbital ($p = 0,023$), metadona ($p < 0,001$), clobazam

($p < 0,001$), cetamina ($p < 0,001$), dexmedetomidina ($p = 0,002$), morfina ($p < 0,001$) e tramadol parecem mais propensos a impactar na gravidade das IMP (TABELA 5).

Chamamos atenção para o fenobarbital, cuja presença representa um decréscimo na gravidade (Coef = $-0,31$), enquanto os demais causam um aumento na gravidade.

Tabela 4. Quantidade de MAV envolvido em cada IMP (n=2136)

| Gravidade | Quantidade de medicamentos de alta vigilância envolvidos nas interações medicamentosas potenciais | | | |
|-----------------|---|------------|------------|-------------|
| | Zero n(%) | Um n (%) | Dois n (%) | |
| Menor | 110 (85,3) | 19 (14,7) | 0 (0) | |
| Moderado | 476 (62,6) | 284 (37,4) | 0 (0) | |
| Maior | 448 (36,2) | 484 (39,1) | 305 (24,7) | $p < 0,001$ |
| Contra-indicado | 2 (20,0) | 8 (80,0) | 0 (0) | |
| Total | 1036 | 795 | 305 | |

Tabela 5. Análise estatística do impacto dos MAV na gravidade das IMP

| Medicamentos de alta vigilância | Coef | Odd ratios | Erro Padrão | Valor t | p-valor |
|---------------------------------|-------|------------|-------------|---------|-----------|
| Fentanil | 4,42 | 83,29 | 0,37 | 12,03 | $< 0,001$ |
| Midazolam | -0,10 | 0,90 | 0,14 | -0,70 | 0,482 |
| Cloreto de Potássio 10% | 5,78 | 323,35 | 1,74 | 3,33 | $< 0,001$ |
| Fenobarbital | -0,31 | 0,73 | 0,14 | -2,28 | 0,023 |
| Metadona | 6,90 | 989,08 | 0,90 | 7,66 | $< 0,001$ |
| Clobazam | 3,18 | 23,98 | 0,54 | 5,84 | $< 0,001$ |
| Cetamina | 3,70 | 40,57 | 1,12 | 3,32 | $< 0,001$ |
| Dexmedetomidina | 2,62 | 13,80 | 0,84 | 3,13 | 0,002 |
| Morfina | 2,44 | 11,43 | 0,50 | 4,83 | $< 0,001$ |
| Diazepam | 5,78 | 323,44 | 5,26 | 1,10 | 0,272 |
| Epinefrina | 5,90 | 365,88 | 6,05 | 0,98 | 0,329 |
| Ciclofosfamida | -1,00 | 0,37 | 1,26 | -0,80 | 0,423 |
| Tramadol | 5,48 | 239,00 | 2,36 | 2,32 | 0,020 |
| Vasopressina | 5,72 | 306,40 | 3,98 | 1,44 | 0,151 |
| Enoxaparina | 5,72 | 306,32 | 4,30 | 1,33 | 0,183 |
| Insulina Regular | -1,00 | 0,37 | 1,77 | -0,56 | 0,574 |
| Menor Moderado | -2,39 | | 0,10 | -24,22 | $< 0,001$ |
| Moderado Maior | 0,39 | | 0,06 | 6,28 | $< 0,001$ |
| Maior Contra-indicado | 11,16 | | 0,87 | 12,78 | $< 0,001$ |

Discussão

Esse estudo possibilitou identificar os MAV que impactam negativamente na ocorrência de IMP por interferirem na gravidade destas, na chance de o paciente apresentar alguma IMP e no aumento de sua média por paciente. Além disso, a presença e o número de MAV envolvidos nas IMP também foi um fator que impactou negativamente nos resultados encontrados.

A partir da caracterização dos pacientes internados, pode-se perceber que o perfil da UTI pediátrica da instituição é semelhante a grande parte das UTI de outros hospitais pediátricos. A predominância do gênero masculino (67,6%) também foi encontrada em outros estudos semelhantes^{18,19,20,21,22,23,24}.

A maior prevalência de lactentes (45,1%) também converge com outros estudos realizados em UTI pediátricas^{25,26,27,28}. Esse resultado pode ser explicado pela imaturidade do sistema

imunológico, que os torna mais susceptíveis a infecções e complicações sistêmicas^{29,30}, podendo ser necessária a utilização de terapia intensiva para resolução do quadro.

No que se refere ao tempo de internação, a média encontrada (6,26 dias por paciente) foi próxima à encontrada em estudos semelhantes, que variam de 5 a 7,5 dias de internação por paciente^{24,31,32,33}. O tempo de permanência hospitalar é um fator de risco para infecções hospitalares e eventos adversos³⁴.

Quanto às IMP, o MAV fentanil foi o mais interagente. Esse resultado também foi encontrado por Cortes e Silvino (2019), no qual o fentanil estava presente em 36 dos 54 pares de IM³⁵.

A IMP mais frequente, fentanil e midazolam, também foi a mais frequente observada em uma revisão integrativa que objetivou avaliar as características associadas às interações medicamentosas potenciais em pacientes internados em UTIs do Brasil. Esse estudo

verificou que o par de medicamentos mais encontrado em três estudos correspondeu à associação de fentanil e midazolam³⁶. Essa interação medicamentosa potencial tem gravidade maior, documentação razoável e mecanismo farmacodinâmico. Essa interação pode resultar no aumento do risco de depressão do sistema nervoso central (SNC), podendo ocasionar depressão respiratória, hipotensão e sedação excessiva³⁷.

Quanto à classificação em relação à gravidade, a elevada prevalência das IMP graves (71,7%) é preocupante, já que crianças com IMP graves ou contraindicadas apresentaram um aumento de 9,38 dias no tempo de internação, segundo Lima e colaboradores (2020)³⁸.

Além disso, um estudo realizado em uma UTI pediátrica em Porto Alegre verificou que o tempo de permanência tem efeito significativo na morbidade de pacientes gravemente doentes³⁹.

Já em relação à documentação, a alta prevalência das IMP com documentação razoável também foi encontrada em outros trabalhos – 67% e 61,54% – o que reafirma a necessidade de mais estudos no que se refere às IMP encontradas^{40,41}.

Os MAV fentanil, midazolam, metadona e insulina regular apresentaram forte associação com a ocorrência de IMP, ou seja, quando presentes em prescrições médicas demonstraram aumentar a chance de o paciente pediátrico apresentar alguma IMP. Esse resultado foi semelhante àquele encontrado por Cortes (2016), que verificou que insulina regular, midazolam e amiodarona foram os três medicamentos que aumentaram a possibilidade de uma IMP⁹. A amiodarona não estava presente nas prescrições médicas analisadas, e, portanto, não foi testada. De fato, em nosso estudo o fentanil e o midazolam foram os MAV mais interagentes, interagindo com 24 e 21 medicamentos respectivamente, dos 147 medicamentos prescritos. A associação da metadona com a ocorrência de IMP também pode ser explicada pelo seu perfil interagente, já que foi o quarto medicamento mais interagente no nosso estudo.

Os MAV fentanil, midazolam, cloreto de potássio 10%, fenobarbital, metadona, clobazam, cetamina e morfina foram associados a uma maior propensão a aumentar a média de IMP por paciente. Cerca de 80% dos pacientes foram classificados como polimedicados ou como polimedicados excessivos. Vários estudos já evidenciaram que a polifarmácia apresenta correlação positiva com o número de interações medicamentosas^{42,43,44,45} sendo o fator mais associado à ocorrência de IMP³⁶.

No que tange à gravidade das IMP, houve associação entre a presença do MAV na IMP e número de MAV envolvidos na IMP com o aumento da gravidade desta. Esse resultado era esperado em virtude da janela terapêutica estreita ou pelo risco inerente dos MAV em provocar danos significativos ao paciente^{46,47,48}. Consequentemente, quanto maior o número de MAV envolvidos na IMP, maior será a gravidade.

Os medicamentos fentanil, cloreto de potássio 10%, metadona, clobazam, cetamina, dexmedetomidina, morfina e tramadol foram associados a uma maior tendência em aumentar a gravidade das IMP. Em nosso estudo, todas as IMP envolvendo fentanil, cloreto de potássio 10%, cetamina, dexmedetomidina e tramadol foram classificadas como de maior gravidade. Cerca de 85,7% das IMP envolvendo o clobazam eram de maior gravidade. O mesmo percentual de IMP de maior gravidade foi encontrado para as IMP envolvendo a morfina. Já para as IMP envolvendo o MAV metadona, 92,9% eram de maior gravidade, enquanto 7,1% eram contraindicadas.

No que tange às limitações do estudo, é importante salientar que este foi realizado em um único hospital pediátrico necessitando de estudos similares que corroborem os resultados encontrados. A sazonalidade pode ter influenciado nos medicamentos prescritos em virtude do curto período de estudo e, conseqüentemente, nas IMP observadas. As análises se apoiaram nas interações medicamentosas potenciais, sem de fato verificar o desfecho clínico das IM, e por isso seria interessante que estudos futuros analisassem as suas manifestações clínicas.

Conclusão

A identificação dos fatores associados à incidência das interações medicamentosas potenciais irá contribuir para o direcionamento do olhar do farmacêutico clínico para os MAV que impactaram negativamente na ocorrência de IMP importantes, no aumento das IMP e na gravidade delas durante a análise farmacoterapêutica.

Estudos como este possibilitam otimizar a análise da farmacoterapia do paciente pediátrico e podem contribuir para sua segurança no ambiente hospitalar.

Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu nenhum financiamento para sua realização.

Colaboradores

BDC, MAB e RCC foram responsáveis pela concepção e desenho do estudo. BDC e BCS foram responsáveis pela coleta de dados. BCC foi responsável pelo delineamento metodológico. BDC e MAB foram responsáveis pela análise e interpretação dos dados. Todos os autores foram responsáveis pela revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovaram a versão final do artigo.

Agradecimentos

Agradecemos ao Programa de Pós-Graduação em Administração e Gestão da Assistência Farmacêutica (PPG-GAFAR) da Universidade Federal Fluminense (UFF).

Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse em relação ao artigo.

Referências

1. Soares FS. Monitoramento de fármacos psicotrópicos em crianças e idosos. [dissertação]. Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2011.
2. Porto TP, Rocha PK, Lessmann JC et al. Identificação do Paciente em uma Unidade Pediátrica: Uma questão de segurança. Rev Soc Bras Enferm. Ped.2011;11(2):67-74.
3. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C et al. Medication errors

- and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001;285(16):2114-2120. doi:10.1001/jama.285.16.2114
4. Conroy S, Sweis D, Planner C et al. Interventions to Reduce Dosing Errors in Children. A Systematic Review of Literature. *Drug Saf*. 2007;30(12):1111-25. doi: 10.2165/00002018-200730120-00004.
 5. Sullivan JE, Buchino, JJ. Medication Errors in Pediatrics – The Octopus Evading Defeat. *J Surg Oncol*. 2004;88:182–188
 6. Oliveira TF, Lima-Dellamora EC. Interações potencialmente perigosas: proposta de uma lista de referência para pediatria. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2013; 4 (3) 17-23.
 7. Duarte D, Fonseca H. Melhores medicamentos em Pediatria. *Acta Pediatr Port* 2008;39(1):17-22
 8. Uppal N, Yasseen B, Seto W et al. Drug formulations that require less than 0.1 mL of stock solution to prepare doses for infants and children. *CMAJ* 2011; 183(4):E246-8. doi: 10.1503/cmaj.100467.
 9. Cortes ALB. Gerenciando o cuidado diante das interações de medicamentos de alta vigilância no centro de terapia intensiva. [dissertação]. Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa, Niterói, 2016.
 10. Santos MHBA. Análise de interações medicamentosas potenciais e de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva. [dissertação] Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017.
 11. Mibielli P, Rozenfeld S, Matos GCM et al. Interações medicamentosas potenciais entre idosos em uso dos anti-hipertensivos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais do Ministério da Saúde do Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2014 30(9):1947-1956
 12. Petri AA, Schneider A, Kleibert KRU et al. Interações Medicamentosas Potenciais em pacientes hospitalizados. *Rev. Aten. Saúde*, 2020; 18(63): 31-42.
 13. Bleich GW, Bleich A, Chiamulera P et al. Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2009; 127(4):206-10
 14. Williams K, Thomson D, Seto I et al. Standard 6: age groups for pediatric trials. *Pediatrics*. 2012 Jun;129 Suppl 3:S153-60. doi: 10.1542/peds.2012-0055I.
 15. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ et al. 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.
 16. O'Mahony D, O'Connor MN. Pharmacotherapy at the end-of-life. *Age Ageing* 2011;40(4):419-22
 17. Magro L, Moretti U, Leone, R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin. Drug Saf*. 2012; 11(1): 83-94
 18. Veras TN, Sandim G, Mundim K et al. Perfil epidemiológico de pacientes pediátricos. *Sci med*. 2010 20(4): 277-281
 19. Lanetzki CS, Oliveira ACO, Bass LM et al. O perfil epidemiológico do centro de terapia intensiva pediátrico do hospital Israelita Albert Einstein. *Einstein*. 2012;10(1):16-21
 20. Abebe T, Girmay M, G/Michael G et al. The epidemiological profile of pediatric patients admitted to the general intensive care unit in an Ethiopian university hospital. *Int J Gen Med*. 2015; 8: 63–67.
 21. Ternes MM. Estudo piloto da utilização de medicamentos na unidade de Terapia intensiva pediátrica de um hospital universitário do sul do Brasil. [trabalho de conclusão de curso]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.
 22. Moraes APG, Lima WL, Paixão TT et al. Perfil sociodemográfico e função renal de crianças hospitalizadas em unidade de terapia intensiva. *Rev. enferm. UFPE on line*. 2017; 11(6): 2309-2315.
 23. Mendonça JG, Guimarães MJB, Mendonça VG et al. Profile of hospitalizations in Pediatric Intensive Care Units of the Brazilian Unified Health System in the state of Pernambuco, Brazil. *Ciênc saúde colet*. 2019; 24 (3).
 24. Benetti MB. Caracterização das internações em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. [dissertação]. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2015.
 25. Corullón JL. Perfil epidemiológico de uma UTI pediátrica no sul do Brasil. [dissertação]. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007
 26. Batista NOW, Coelho MCR, Trugilho SM et al. Clinical epidemiological profile of hospitalised patients in paediatric intensive care unit. *Rev. bras. crescimento desenvolv. hum.*, 2015; 25(2): 187-193
 27. Benetti MB, Weinmann, ARM, Jacobi LF et al. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica: perfil das internações e mortalidade. *Revista Saúde (Santa. Maria)*. 2020; 46(1)
 28. Disessa CP, Ribeiro AP, Armond JE et al. Crianças em Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Público da cidade de São Paulo: aspectos epidemiológicos durante internação: uma análise de 329 neonatos. *Revista Saúde (Santa. Maria)*. 2021; 47 (1)
 29. Einloft PR, Garcia PC, Piva JP et al. Perfil epidemiológico de dezesseis anos de uma unidade de terapia intensiva pediátrica. *Rev Saúde Pública*. 2002; 36(6):728-33
 30. Molina RCM, Marcon SS, Uchimura, TT et al. Caracterização das internações em uma unidade de terapia intensiva pediátrica, de um hospital escola da região Sul do Brasil. *Cienc Cuid Saúde*. 2008; 7(1): 112-125
 31. Alves MVMFF, Bissiguini, PO, Nitsche, MJT et al. Perfil dos pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva pediátrica de um hospital escola do interior de São Paulo. *Ciênc Cuid Saúde*. 2014; 13 (2): 294–301
 32. Pollack MM, Holubkov R, Reeder R et al. Pediatric intensive care unit (PICU) length of stay: factors associated with bed utilization and development of a benchmarking model. *Pediatr. Crit. Care Med*. 2018; 19 (3): 196–203
 33. Mancebo JG, Navazo SM, Arteta ELH et al. A comparative two-cohort study of pediatric patients with long term stay in ICUs. *Scientific Reports*. 2021; 11:4631 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84248-z>

34. Ventura CMU, Alves JGB, Meneses JA. Eventos adversos em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Bras Enferm.* 2012; 65(1): 49-55
35. Cortes ALB, Silvino ZR. Factors associated to potential drug interactions in one Intensive Care Unit: a cross-sectional study. *Esc. Anna Nery.* 2019; 23(3).
36. Teixeira LHS, Maximo MP, Vieira ARM et al. Interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva do Brasil: Revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review.* 2021; 4(2):7782-7796
37. MICROMEDEX® Healthcare Series 2.0 [base de dados na internet]. Greenwood Village: Thomson Healthcare, 2021. Disponível em: <https://www.micromedexolutions.com/micromedex2/librarian> Acessado em: 31/08/2022
38. Lima EC, Camarinha BD, Bezerra NCF et al. Severe Potential Drug-Drug Interactions and the Increased Length of Stay of Children in Intensive Care Unit. *Front Pharmacol.* 2020. 11:555407. doi: 10.3389/fphar.2020.555407.
39. Alievi PT, Carvalho PRA, Trotta EA et al. The impact of admission to a pediatric intensive care unit assessed by means of global and cognitive performance scales. *Jornal de Pediatria.* 2007; 83(6)
40. Teixeira, LHS, Maximo, MP. Potenciais interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva do interior de Minas Gerais: um estudo transversal. *Rev Farm Generalista.* 2021; 3(1): 33-45
41. Wagh BR, Godbole DD, Deshmukh SS et al. Identification and Assessment of Potential Drug-Drug Interactions in Intensive Care Unit Patients. *Indian J Crit Care Med.* 2019; 23(4): 170–174.
42. Cuentro VS, Modesto T, Andrade MA et al. Prevalência e fatores associados à polifarmácia entre idosos de um hospital público. *Revista Contexto & Saúde.* 2016; 16(30): 28–35.
43. Hammes JA, Pfuetszenreiter 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.
44. Reis AMM, Cassiani SHB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics.* 2011; 66(1): 9-15
45. Balen, E, Giordani F, Cano MFF et al. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. *J Bras Psiquiatr.* 2017; 66 (3) 172-187
46. Instituto Para Práticas Seguras No Uso De Medicamentos. Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar. *Boletim ISMP Brasil.* 2019; 8(3)
47. Rosa MB, Perini E, Anacleto TA et al. Erros na prescrição hospitalar de medicamentos potencialmente perigosos. *Rev de Saúde Pública.* 2009; 43(3): 490-98
48. Franke HA, Woods DM, Holl JL. High-alert medications in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10(1): 85-90

