

ARTIGO

<https://doi.org/10.22239/2317-269x.00922>

Interações medicamentosas e consequentes intervenções farmacêuticas na Unidade de Terapia Intensiva de um hospital privado em Macapá, Amapá

Interactions medicative and consequents interventions pharmaceuticals in the unity of intensive therapy in a private hospital in Macapa, Amapa

Uriel Davi de Almeida e Silva¹
Carla Luciane De Souza Soeiro^{II}
Rafael Lima Resque¹
Madson Ralide Fonseca Gomes¹
Érika Rodrigues Guimarães Costa¹
Mayara Amoras Teles Fujishima¹
Alessandra Azevedo do Nascimento¹
Jaderson Vieira Ferreira¹
Deyse de Souza Dantas^{1,*}

RESUMO

Introdução: Pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) são submetidos a tratamentos com múltiplos fármacos, visto a gravidade dos problemas que são tratados. A interação medicamentosa é definida como um evento causado pela modificação do efeito ou aproveitamento de um fármaco no organismo em virtude de outro. A avaliação das potenciais interações medicamentosas pode auxiliar a equipe multiprofissional a promover um tratamento de qualidade, evitando que estas interações sejam danosas ao paciente, diminuindo o tempo de internação e consequentemente auxiliando na redução de custos. **Objetivo:** Avaliar as principais interações medicamentosas observadas nas UTI de um hospital privado na cidade de Macapá (Amapá, AP) através da análise das prescrições e das consequentes intervenções adotadas a fim de minimizar seus riscos. **Método:** Foram avaliadas prescrições de pacientes internados em UTI quanto à presença de potenciais interações medicamentosas e sua respectiva classificação, segundo seu risco e mecanismo. As principais interações foram destacadas a fim de destacar seu mecanismo e medidas adotadas pela equipe multidisciplinar. **Resultados:** Observou-se que a maioria das interações, tanto na UTI adulto quanto na UTI neonatal, foram consideradas de risco moderado. As interações farmacocinéticas foram mais comuns na UTI adulto, enquanto as farmacodinâmicas predominaram na UTI neonatal. O manejo no horário de administração dos medicamentos foi a intervenção mais adequada para a maioria dos casos das interações medicamentosas. **Conclusões:** o monitoramento das potenciais interações em pacientes críticos procura garantir a segurança do paciente, buscando diminuir os riscos potenciais aos quais estes estão expostos.

PALAVRAS-CHAVE: Serviço de Farmácia Hospitalar; Interações Medicamentosas; Assistência Farmacêutica

ABSTRACT

Introduction: Patients admitted to Intensive Care Units (ICU) are submitted to multiple drug treatments, considering the severity of their problems. Drug interaction is defined as an event caused by the modification of the effect or use of a drug in the body. The evaluation of potential drug interactions can help the multiprofessional team to promote a quality treatment, avoiding harmful interactions, reducing the length of hospitalization and consequently reducing costs. **Objective:** To evaluate the main drug interactions observed in the ICUs of a private hospital in the city of Macapá, Brazil, through the analysis of the prescriptions and the consequent interventions adopted in order to minimize their risks. **Method:** Prescriptions of patients admitted to the ICU were evaluated for the presence of potential drug interactions and their respective classification according to their risk and mechanism. A brief bibliographic study about the main interactions was carried out in order to highlight its mechanism and the measures adopted by the multidisciplinary team. **Results:** We observed that the majority of the interactions, both in the adult ICU

^I Universidade Federal do Amapá (Unifap), Macapá, AP, Brasil

^{II} Secretaria Estadual de Saúde do Amapá, Macapá, AP, Brasil

*E-mail: deysesdantas@yahoo.com.br

Recebido: 22 fev 2017
Aprovado: 5 maio 2018



and in the neonatal ICU, were considered of moderate risk. Pharmacokinetic interactions were more common in the adult ICU, while pharmacodynamics predominated in the neonatal intensive care unit. Management during the administration of medications was the most appropriate intervention for most cases of drug interactions. **Conclusions:** Monitoring of potential interactions in critically ill patients seeks to ensure patient safety in order to reduce the potential risks to which they are exposed.

KEYWORDS: Pharmacy Service Hospital; Drug Interactions; Pharmaceutical Services

INTRODUÇÃO

O paciente internado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é submetido a tratamentos com diversos medicamentos, o que é justificado pelo próprio quadro clínico. No entanto, estes fármacos podem interagir entre si, podendo causar reações adversas indesejadas, aumentando o tempo e o custo do tratamento.

Interações medicamentosas são definidas como Reações Adversas a Medicamentos (RAM), que ocorrem quando o efeito de uma droga é alterado na presença de outra, resultando no aumento da toxicidade ou redução do efeito terapêutico¹.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) adota o mesmo conceito de Farmacovigilância preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como: a “ciência e atividade relativa à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”, o que abrange, portanto, os eventos adversos relacionados a desvios de qualidade, inefetividade terapêutica, erro de medicação, uso abusivo, intoxicações e interações medicamentosas².

As interações medicamentosas são causas significativas das admissões hospitalares e visitas médicas, sendo responsáveis por até 22,2% das reações adversas que levam a internação dos pacientes³. Por este motivo, o monitoramento do desenvolvimento de RAM provenientes de interações medicamentosas deve ser feito em pacientes polimedcados. Portanto, é importante avaliar quais são as principais potenciais interações medicamentosas evidenciadas e de que maneira evitar seus riscos associados.

Além disso, existem poucos estudos farmacoepidemiológicos, que visem à segurança do paciente, desenvolvidos na região norte do país, que possam retratar esta realidade particular e que possam servir de base para a prática e pesquisa.

Dadas às circunstâncias acima, o objetivo desta pesquisa foi identificar e classificar as principais potenciais interações medicamentosas e intervenções farmacêuticas observadas nas UTI de um hospital privado em Macapá (AP).

MÉTODO

Foi realizado um estudo retrospectivo em hospital do setor privado, de grande porte, com 180 leitos. O hospital dispõe de uma UTI adulta e uma neonatal, com dez e nove leitos, respectivamente. Foram analisadas as prescrições emitidas entre janeiro e abril de 2014 em ambas as UTI. No entanto, apenas pacientes que se enquadravam nos seguintes critérios tiveram suas prescrições avaliadas no estudo:

1. Pacientes que faziam uso de Medicamento via sonda;
2. Pacientes submetidos à insulino terapia;
3. Pacientes em uso de três ou mais antibióticos;
4. Pacientes que faziam uso de Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP);
5. Pacientes com sepse;
6. Pacientes com dor torácica;
7. Pacientes em uso de nutrição parenteral.

A justificativa para a escolha desses critérios se deu por serem os utilizados pelo hospital para o acompanhamento do farmacêutico, sinalizando os pacientes que devem receber um seguimento mais próximo.

Para traçar o perfil das prescrições dos pacientes incluídos no estudo, avaliou-se o sexo, idade, motivo da internação, número de medicamentos prescritos e número de potenciais interações medicamentosas. As variáveis sexo e idade não foram avaliadas nos pacientes da UTI neonatal.

Estudo e classificação das interações

As prescrições analisadas foram avaliadas quanto à presença de interações medicamentosas através da utilização das bases de dados *Medscape*[®] e *Micromedex Healthcare Series*[®].

As interações fármaco-fármaco foram contabilizadas por pacientes, e classificadas quanto à gravidade, seguindo o critério adotado por Cruciol-Souza e Thomson⁴, sendo assim divididas em graves, moderadas ou leves.

As interações também foram classificadas, segundo a classificação do Formulário Terapêutico Nacional⁵ em:

- Interações farmacocinéticas;
- Interações farmacodinâmicas;
- Interações farmacêuticas.

Para este estudo, foram eleitas as cinco interações medicamentosas mais prevalentes, que foram avaliadas através de revisão literária em artigos publicados nas bases de dados PubMed, MEDLINE e SciELO.

Este trabalho possui aprovação do comitê de ética da Universidade Federal do Amapá (Unifap), CAAE n° 38712014.4.0000.0003.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total foram avaliadas 388 prescrições (Tabela 1), das quais 235 eram da UTI adulto, pertencentes a 70 pacientes com idade média de 61,14 anos, sendo 56% do sexo masculino. As demais 153 prescrições da UTI neonatal pertenciam a 33 pacientes acompanhados pelo serviço de farmácia clínica.

Os principais motivos de internação estavam relacionados a doenças cardíacas e circulatórias na UTI adulto (68,57%) e a transtornos respiratórios e cardiovasculares específicos do período perinatal na UTI neonatal (58,38%).

Em estudo semelhante sobre interações medicamentosas potenciais na UTI de um hospital universitário do Ceará desenvolvido por Lima e Cassiani⁶, obteve-se resultado semelhante no que se refere aos pacientes estudados durante a pesquisa, na qual, dos 102 pacientes, 64,7% eram do sexo masculino com idade média de 60 anos. As classes diagnósticas mais frequentes foram as doenças do aparelho circulatório em 24,9% dos casos.

Ao se avaliar o número de medicamentos prescritos e o número de potenciais interações em cada prescrição, observou-se um maior número de interações nos pacientes da UTI adulto em relação aos da UTI neonatal.

Gastelurrutia et al.⁷ estudaram o impacto do farmacêutico na equipe multidisciplinar de uma clínica de pacientes com insuficiência cardíaca e detectaram uma significativa relação entre o número de medicamentos administrados a cada paciente ($10,2 \pm 3,2$) e o número de Resultados Negativos Relacionados a Medicamentos (RNM) e potenciais Resultados Negativos associados a Medicamentos (PRM), de acordo com o Comitê Terceiro Consenso de Granada⁸.

É possível inferir que, quanto maior o número de medicamentos prescritos para um paciente, maior a probabilidade de ocorrerem interações medicamentosas. Em estudo realizado por Hammes et al.⁹, no qual se avaliou a prevalência de potenciais interações droga-droga, a média de medicamentos diferentes por paciente ao final da observação foi de $13,10 \pm 5,95$ e o número de prescrições, $7,64 \pm 6,66$ para cada paciente. Neste mesmo estudo foram avaliadas 1.069 prescrições de 24 h, contendo 159 fármacos, dos quais 775 (72,5%) apresentaram alguma interação.

Para este estudo, elegeram-se as cinco principais interações de cada unidade, sendo descritas na Tabela 2.

Tabela 1. Número de prescrições, número de medicamentos e número de interações medicamentosas nas UTI adulto e neonatal.

UTI adulto	Prescrições	Fármacos	Nº de interações
Média por paciente	$3,35 \pm 3,66$	$17,22 \pm 4,80$	$4,01 \pm 2,40$
Total	219	52	74
UTI neonatal			
Média por paciente	$4,63 \pm 4,20$	$9,30 \pm 6,21$	$1,90 \pm 1,58$
Total	153	17	22

UTI: Unidade de Terapia Intensiva.
Fonte: Próprio autor.

Tabela 2. Interações medicamentosas mais frequentes por unidade.

Fármacos envolvidos	Nº	%
UTI adulto		
Metoclopramida + Tramadol	31	14,16
Furosemda + Insulina	27	12,33
Ácido Acetilsalicílico + Clopidogrel	17	7,76
Ácido Acetilsalicílico + Enoxaparina	16	7,31
KCl + Espironolactona	7	3,20
Outras	121	55,24
Total	219	100,00
UTI neonatal		
Gentamicina + Penicilina	27	40,91
Piperacilina/Tazobactam + Amicacina	4	6,06
Captopril + Furosemda	4	6,06
Fenobarbital + Omeprazol	4	6,06
Omeprazol + Midazolam	3	4,55
Outras	24	36,36
Total	66	100,00

UTI: Unidade de Terapia Intensiva.
Fonte: Próprio autor.

Na UTI adulto, a interação mais comum foi entre a metoclopramida, indicada para distúrbios gastrointestinais e muito utilizada em UTI a fim de evitar eventos como o refluxo gastroesofágico, e o tramadol, um analgésico opioide. Na UTI neonatal, a interação mais comum ocorreu entre a gentamicina, um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, e a penicilina.

Metoclopramida e tramadol

A metoclopramida (ou 4-amino-5-cloro-2-metoxi-n-(2-dietil-aminoetil) benzamida) possui propriedades colinomiméticas e de antagonista da dopamina e ganha utilidade no tratamento de distúrbios gastrointestinais e no tratamento e prevenção de náuseas e vômitos¹⁰.

O tramadol é um analgésico opioide sintético de ação central, que parece atuar, pelo menos parcialmente, através da ligação aos receptores opióides μ , causando a inibição da via ascendente da dor¹¹.

De acordo com a pesquisa realizada na base de dados *Micromedex*¹², o uso do tramadol com certas drogas aumenta o risco de convulsões. A metoclopramida não é recomendada em pacientes epiléticos ou em pacientes tratados com drogas que possam causar efeitos extrapiramidais uma vez que a frequência e a gravidade das convulsões podem ser agravadas.

A *Micromedex*, no entanto, apresenta esta interação classificada como “documentação fraca”, ou seja, a documentação disponível é insatisfatória, porém, as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar da existência da interação.

Apesar disso, ambos os fármacos são necessários na terapia do paciente, portanto, sua suspensão ou substituição pode não ser a solução mais adequada. Por este motivo, a equipe de farmácia clínica interveio no horário de administração dos medicamentos,



para que assim não fossem administrados no mesmo horário, de acordo com a farmacocinética de cada um, de modo que o pico de concentração de cada droga não coincidisse, diminuindo os riscos associados a esta interação.

Ainda de acordo com a *Micromedex*¹², a metoclopramida apresenta um pico de concentração de 15 min após a administração, e um tempo de meia-vida de 5 a 6 h. O tramadol, por sua vez, possui um pico de concentração de 1 h 30 min, com meia vida de 6 a 8 h. Portanto, a intervenção adotada pela equipe nesses casos dá-se no reaprazamento dos medicamentos.

Furosemida e insulina

A furosemida é um diurético de alça que atua inibindo os íons Na⁺, K⁺ e Cl⁻ das membranas apicais de células renais no ramo ascendente da alça de Henle. Esta inibição resulta em um aumento da excreção de sódio e cloro e, indiretamente, de cálcio e magnésio, diminuindo a reabsorção de água no túbulo coletor e aumentando a sua excreção devido à queda da concentração de solutos no interstício medular¹³.

A insulina é um hormônio produzido pelas células β do pâncreas, e tem função de auxiliar a passagem da glicose do sangue para as células. O diabetes tipo I ocorre quando há a destruição destas células por processos autoimunes, o corpo deixa de produzir insulina, devendo ser imediatamente administrada insulina exógena. O diabetes tipo II ocorre quando o corpo produz a insulina, mas esta é insuficiente ou deficiente¹⁴.

Em hospitalizações, alguns pacientes podem necessitar do controle glicêmico com auxílio da insulina por diversos fatores, que podem variar desde o próprio diabetes já pré-existente até o uso de outros medicamentos que podem causar hiperglicemia, como os corticoides.

Os pacientes de UTI são constantemente acompanhados em relação ao seu nível glicêmico. Este trabalho é geralmente feito pela equipe de enfermagem. O farmacêutico é responsável principalmente em verificar a segurança do uso de insulina nos pacientes de acordo com seu quadro clínico e os outros medicamentos utilizados.

Segundo dados da *Micromedex* e da *Medscape*, a furosemida não interage diretamente com o uso de insulina, porém, este medicamento causa o aumento da glicemia, necessitando fazer um ajuste da dose da insulina. Este ajuste da dose é feito em conjunto com a equipe de farmácia clínica, considerando a glicemia, a dose da furosemida e o tipo de alimentação ao qual o paciente está recebendo. Além disso, os níveis glicêmicos são acompanhados diariamente pelo farmacêutico e pela equipe de enfermagem.

Ácido acetilsalicílico, clopidogrel e enoxaparina

As interações entre o ácido acetilsalicílico (AAS), o clopidogrel e a enoxaparina foram a terceira e a quarta interações mais observadas na UTI adulto. Em somente um dos casos no qual estes medicamentos foram prescritos, a enoxaparina não estava inclusa na receita, motivo pelo qual resolveu-se considerar as

interações separadamente no momento da contagem das interações, porém, serão aqui discutidas em conjunto.

O AAS, também conhecido como aspirina, é o anti-inflamatório não esteroideal (AINE) mais antigo e amplamente estudado, entretanto é considerado separadamente dos demais, por seu uso predominante no tratamento das doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, em doses baixas¹⁵.

O mecanismo de ação do AAS se dá pela inibição não seletiva da enzima ciclo-oxigenase em suas duas isoformas. A isoforma COX-1 é expressa de forma constitutiva na maioria dos tecidos; enquanto a COX-2 é induzida nas inflamações por vários estímulos¹⁶.

Em UTI e em pacientes com problemas cardiovasculares, o uso do AAS justifica-se pela redução da produção plaquetária de tromboxano A₂, devido ao bloqueio da COX-1, prevenindo a trombose arterial.

O clopidogrel, cujo mecanismo de ação é baseado na inibição da agregação plaquetária induzida pelo ADP, é utilizado a fim de prevenir eventos trombóticos em pacientes com problemas cardiovasculares e em UTI. Esta inibição é dose dependente e pode ser detectada 2 h após a ingestão de 400 mg, mantendo-se estável por 48 h¹⁷.

A enoxaparina sódica é um antitrombótico capaz de inibir o Fator Xa na cascata de coagulação sanguínea e geralmente sem interferir nos testes de tempo de protrombina e tempo de trombo-plastina parcial ativada¹².

Geralmente estas três drogas são usadas em associação para evitar eventos trombóticos em pacientes internados em UTI, principalmente nos casos em que há comprometimento das funções cardiovasculares. A ampla utilização destes medicamentos no hospital relaciona-se com a alta taxa de pacientes diagnosticados com distúrbios cardiovasculares.

Segundo Oliveira¹⁷, a adição de baixas doses de AAS e clopidogrel na prevenção de pacientes de alto risco pode diminuir o risco de morte cardiovascular associada ao infarto agudo do miocárdio e ao acidente vascular encefálico em até 1/5 dos pacientes e angina refratária em 1/6 dos pacientes. Há também a diminuição de revascularizações recentes, isquemia severa e insuficiência cardíaca em 1/4 a 1/5 dos casos. Entretanto, é observado um aumento no número de sangramentos.

O uso destes três medicamentos em conjunto, apesar de muitas vezes ser proposital a fim de evitar maiores complicações, pode causar sangramentos e hemorragias graves aos pacientes de UTI, e deve ser utilizada somente quando os benefícios se sobrepõem aos riscos.

Nestes casos, o hospital realiza exames de coagulograma constantemente em pacientes que necessitam utilizar estas drogas. Estes exames são sempre acompanhados pelo farmacêutico clínico, pela equipe de enfermagem e pelo médico responsável da unidade. Quando alterações são observadas nestes exames ao ponto de serem prejudiciais ao paciente, o farmacêutico clínico



propõe o ajuste da dose de um dos medicamentos ou a suspensão de pelo menos um deles. Esta interação é importante, sobretudo nos pacientes que foram ou que serão submetidos a qualquer tipo de procedimento cirúrgico.

Cloreto de potássio e espironolactona

O cloreto de potássio é um dos principais constituintes eletrolíticos do espaço intracelular, desempenhando um importante papel na manutenção do volume intracelular devido ao equilíbrio hidroeletrolítico e à estabilidade de membrana celular. É ativador de ATPases de membranas em transporte ativo¹².

Segundo pesquisa realizada na *Medscape* e na *Micromedex*, a espironolactona é um antagonista específico da aldosterona, atuando através da ligação competitiva nos receptores de troca de sódio e potássio aldosterona-dependentes, no túbulo renal distal. É um diurético poupador de potássio causando aumento na quantidade de água e sódio excretados.

Estes dois medicamentos, por suas próprias características farmacodinâmicas, aumentam o nível sérico de potássio, o que pode resultar em hipercalemia (ou hiperpotassemia), se não houver o devido monitoramento.

A hipercalemia acarreta transtornos metabólicos, principalmente para o sistema neuromuscular e coração. Frequentemente causa arritmias e leva à morte por parada cardíaca sempre que níveis superiores a 9 mEq/L são atingidos¹⁸.

Nem sempre é possível evitar esta combinação dependendo do quadro clínico do paciente, por este motivo, faz-se necessário o acompanhamento rigoroso dos níveis de potássio dos pacientes, sobretudo quando esta interação é detectada. Nestes casos, um ajuste de dose ou outro diurético não poupador de potássio é sugerido.

Gentamicina e penicilina

A gentamicina é um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos muito utilizado em infecções por bactérias Gram-negativas em neonatos. Interfere com a síntese proteica bacteriana através da ligação às subunidades ribossômicas 30s e 50s. A penicilina interfere na síntese da parede celular mucopolissacarídica durante a multiplicação ativa, resultando em atividade bactericida contra os micro-organismos susceptíveis^{11,12}.

A associação entre estes dois antimicrobianos é muito comum e utilizada no hospital como tratamento de escolha em casos e infecções típicas do recém-nascido e como paliativo destas.

O uso de penicilinas concomitante ao uso de aminoglicosídeos pode diminuir a eficácia destes últimos por um mecanismo desconhecido¹⁹. Assim como a interação entre a metoclopramida e o tramadol, esta é documentada pela *Micromedex* como “fraca” em publicações, porém as evidências clínicas existentes levam a crer na sua existência e relevância.

Além disso, os aminoglicosídeos em geral são sabidamente ototóxicos e nefrotóxicos e devem ser usados com cuidado

em pacientes com insuficiência renal, sobretudo em neonatos. Quando administrados em conjunto com a penicilina, os rins, além de sofrerem a toxicidade dos aminoglicosídeos, ainda devem ser responsáveis por eliminar a penicilina, o que pode causar um estresse maior ao órgão, aumentando o potencial nefrotóxico dos medicamentos.

Em estudo realizado por Martins et al.²⁰, foram detectadas semelhanças com a presente pesquisa, no que se diz respeito às principais interações, uma vez que 60% dos pacientes pediátricos foi exposto à coadministração de antimicrobianos, em sua maioria pela combinação de oxacilina (pertencente ao grupo das penicilinas) com um aminoglicosídeo e associados ao aprazamento simultâneo, aumentando o potencial de interação.

Queiroz et al.²¹ também detectaram a associação de ampicilina, outro medicamento da classe das penicilinas, em associação com a gentamicina, representando a interação mais comum (19,1% dos casos) na UTI neonatal de um hospital de Mato Grosso (MT).

Sendo assim, a ação do farmacêutico clínico neste caso foi informar a equipe de enfermagem acerca da interação, para que, assim, os medicamentos não sejam administrados no mesmo horário. Separando o horário de administração destes antimicrobianos por suas características farmacocinéticas, é possível evitar que o pico de concentração de cada medicamento seja próximo um ao outro, o que diminuiria a possibilidade de interação.

Piperacilina/tazobactam e amicacina

A piperacilina é uma penicilina semissintética que demonstra, portanto, o mesmo mecanismo de ação já descrito. O tazobactam é um potente inibidor de muitas β -lactamases, incluindo as enzimas mediadas por plasmídeos ou por cromossomos que frequentemente causam resistências às penicilinas e às cefalosporinas²².

A amicacina é um aminoglicosídeo que atua de forma semelhante à gentamicina.

Na pesquisa realizada na base de dados na *Medscape*, a piperacilina pode aumentar o efeito da amicacina por sinergismo farmacodinâmico, podendo potencializar seus efeitos ototóxicos e nefrotóxicos. Entretanto, Lacy et al.¹⁹ referem a interação entre estes medicamentos como similar à interação descrita entre a gentamicina e a penicilina, uma vez que os medicamentos são das mesmas classes farmacológicas.

De qualquer forma, semelhante à interação anterior, o manejo clínico se deu pela não administração dos medicamentos no mesmo horário, evitando assim a possível interação.

Captopril e furosemida

O sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona é responsável pela manutenção da pressão sanguínea a longo prazo. A enzima renina é produzida nos rins pelo aparelho justaglomerular pela ação de barorreceptores conhecidos como células de Polkissen e pela ação de quimiorreceptores que constituem a região conhecida como mácula densa. Além disso, há um mecanismo extra-renal



sistêmico de produção de renina, através de barorreceptores do seio carótido, localizado na bifurcação da artéria carótida, e consequente estimulação simpática para a liberação da enzima²³.

A renina, por sua vez, converte uma proteína chamada angiotensinogênio produzida pelo fígado, em angiotensina I. Os pulmões produzem a enzima conversora de angiotensina (ECA), responsável pela conversão de angiotensina I em angiotensina II. Além disso, a ECA tem como função a quebra da bradicinina, um vasodilatador endógeno. A angiotensina II tem como funções principais a vasoconstrição e a liberação de aldosterona pelo córtex das glândulas adrenais. A aldosterona aumenta a reabsorção de sódio e água elevando a pressão arterial²³.

Uma das classes mais utilizadas para o controle da pressão arterial é a dos Inibidores da ECA, como o captopril, que inibem a conversão de angiotensina I para II, reduzindo os efeitos da angiotensina II como vasoconstrição, liberação de aldosterona, lesão endotelial e síntese proteica vascular e miocárdica²⁴.

Pacientes que utilizam captopril associado à furosemida tem sua pressão arterial monitorada constantemente, uma vez que a associação destes medicamentos pode causar hipotensão aguda devido a um sinergismo farmacodinâmico.

Fenobarbital, midazolam e omeprazol

O fenobarbital é um barbitúrico anticonvulsivante que possui baixa toxicidade quando comparado a outros fármacos da mesma classe, sendo um dos mais utilizados para tal finalidade. Inibe as convulsões provavelmente por potencializar a inibição sináptica através da ação no receptor GABAA²⁵.

O omeprazol é um agente utilizado para supressão da liberação de ácido gástrico através da inibição da bomba de prótons. Também inibe a anidrase carbônica da mucosa gástrica, o que pode contribuir para as suas propriedades de supressão ácida²⁵.

Há indícios de que o metabolismo do fenobarbital pode ser diminuído pela ação do omeprazol como indutor enzimático do citocromo P4503A4. Esta indução também afeta o metabolismo do midazolam, aumentando o seu tempo de ação no indivíduo¹⁹. Este aumento no tempo de ação pode resultar em exacerbação dos efeitos tóxicos.

O midazolam é um benzodiazepínico indutor do sono que promove o aumento na frequência de abertura do canal iônico a uma mesma concentração de GABAA, potencializando seu efeito inibitório e aumentando o período refratário da membrana celular a um novo potencial de ação²⁶. Com a diminuição do metabolismo, o efeito depressor do sistema nervoso central é exacerbado, podendo causar uma sedação exagerada no paciente.

A interação entre estes medicamentos, no entanto, apesar de já reportada pela equipe de farmácia clínica, é muitas vezes desejada pela equipe médica e/ou equipe de enfermagem, uma vez que pacientes em UTI são normalmente sedados. Esta diminuição do metabolismo evita que haja um aumento da dose ou da frequência da administração do medicamento. Ainda assim, os pacientes são cuidadosamente monitorados em relação ao grau de sedação.

Quanto à gravidade das interações, utilizou-se os parâmetros descritos por Cruciol-Souza e Thomson⁴. Os resultados estão expressos na Figura 1.

Tanto na UTI adulto como na neonatal se observou maior incidência de interações consideradas como moderadas, ou seja, que podem resultar em exacerbação da condição do paciente e/ou alteração na terapia. Por este motivo, o acompanhamento pelo farmacêutico clínico para o manejo destas interações, juntamente com o acompanhamento clínico com a equipe multiprofissional, se faz necessário.

Apesar de as interações consideradas como graves estarem em menor número em ambas as unidades, elas representam um perigo maior para o paciente, podendo resultar em complicação clínica ou, inclusive, levar à morte, sendo assim, devem ser evitadas.

As interações graves mais comuns na UTI adulto foram: metoclopramida e tramadol, já discutidos anteriormente, com 31 casos; dopamina e fenitoína, na qual pode resultar num aumento exacerbado do efeito hipotensor da fenitoína por sinergismo farmacodinâmico e amiodarona e ondansetrona, com quatro casos cada. Esta última interação pode ocasionar em prolongamento do intervalo QT. Considerando que a maioria dos pacientes da UTI possuem problemas cardíacos, o uso destes medicamentos em conjunto pode acarretar em danos sérios aos pacientes.

A porcentagem de 52,70% (39) de interações moderadas pode corroborar com o estudo realizado por Carvalho et al.²⁷, no qual 50,1% das interações foram assim classificadas. De modo semelhante, Lima e Cassiani⁶ detectaram que 54,7% das potenciais interações medicamentosas em pacientes de UTI, também foram consideradas de gravidade moderada. Em outro estudo realizado por Hammes et al.⁹, foi encontrado número aproximado de interações potenciais moderadas, representando 50,4% do total.

Em todos os estudos citados anteriormente, a porcentagem de interações leves e graves foi condizente com o encontrado nesta pesquisa.

Na presente pesquisa, 72,80% (16) dos casos foram considerados como risco “moderado” presente na UTI neonatal. Em outro estudo conduzido por Queiroz et al.²¹, 57% das interações

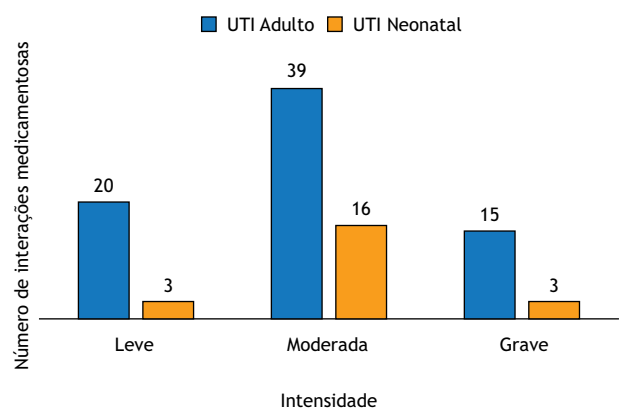


Figura 1. Classificação das interações farmacológicas quanto à gravidade nas unidades avaliadas. UTI: Unidade de Terapia Intensiva.



descritas foram classificadas como “risco a ser avaliado”, quando há interação medicamentosa, mas os benefícios são maiores que os riscos. Porém, o referido estudo utilizou diferentes critérios de classificação, o que enquadraria grande parte das interações citadas no estudo como risco “moderado” caso fossem utilizados os mesmos critérios aqui adotados.

As interações medicamentosas também foram classificadas quanto ao seu mecanismo segundo o Formulário Terapêutico Nacional⁵. Não foram detectadas interações do tipo “farmacêuticas” durante a pesquisa. Os resultados estão expressos na Figura 2.

Observou-se que na UTI adulto as interações farmacocinéticas foram as mais frequentes, ao contrário da UTI neonatal, na qual 59,00% (13) das interações foram classificadas como farmacodinâmicas.

As interações farmacocinéticas também constituíram a maioria das interações no estudo realizado por Carvalho et al.²⁷, representando 42,7% do total. Neste mesmo estudo, foi demonstrado que 88,5% das interações farmacocinéticas ocorrem pela interferência de um fármaco no metabolismo do outro. Um dos exemplos mais comuns neste estudo foi a coadministração de omeprazol e diazepam. Como já citado anteriormente, o omeprazol é um forte indutor enzimático e pode afetar o metabolismo de diversas drogas, inclusive dos benzodiazepínicos como o diazepam.

As interações farmacodinâmicas foram a maioria na UTI adulto. Tal fato corrobora com o encontrado por Queiroz et al.²¹, das quais 77,58% das interações foram assim classificadas.

As principais formas de monitoramento das interações farmacológicas e de suas medidas profiláticas e/ou corretivas no hospital se dão pelo acompanhamento dos dados clínicos e laboratoriais dos pacientes. Um exemplo que pode ser tomado como base é o acompanhamento do nível glicêmico no caso da administração conjunta de furosemida e insulina, para possível ajuste de dose. Outro caso comum é o acompanhamento dos níveis dos eletrólitos nos casos em que há administração de cloreto de potássio e espironolactona.

A coexistência de outras doenças e a tentativa de evitar efeitos adversos dos fármacos podem predispor a um elevado número

de medicamentos, que, por sua vez, poderá ocasionar um maior número de interações medicamentosas. Um exemplo disto é a administração de um inibidor da bomba de prótons a fim de evitar os efeitos gastrintestinais causados pelo uso contínuo de AINE.

O bloqueio da COX-1 no trato gastrintestinal pelo AAS, por exemplo, tem como consequência a inibição da proteção da mucosa gástrica e o aumento da secreção ácida, que podem levar à erosão, ulceração, perfuração e hemorragia. A probabilidade desta ocorrência pode aumentar com administração concomitante de corticoides, anticoagulantes e idade avançada¹⁶. A fim de minimizar estes efeitos, medicamentos como omeprazol, lansoprazol e ranitidina são prescritos. Estes, como potentes indutores ou inibidores enzimáticos, podem interagir com outros medicamentos.

Cabe ao farmacêutico, juntamente com o médico e a equipe de enfermagem, avaliar a necessidade dos medicamentos para cada caso, considerando se a interação medicamentosa, quando houver, apresenta riscos que possam sobrepor aos benefícios na terapia do paciente.

O aprazamento seguro e preciso de medicamentos é uma importante responsabilidade do profissional de enfermagem que muitas vezes o realiza de forma manual, seguindo uma rotina de horários fixos que poucas vezes considera as características do medicamento prescrito e/ou a clínica do paciente. Através do aprazamento é possível organizar o plano terapêutico instituído aos pacientes, entretanto, na maioria dos hospitais, o padrão de intervalos de horários está intimamente associado à rotina de cuidados da enfermagem, de médicos e do serviço da farmácia. A distribuição de horários em momentos padronizados, fixos, contribui para que vários medicamentos sejam dados no mesmo momento para o mesmo paciente, podendo causar interações medicamentosas²⁸.

No hospital estudado, observou-se que grande parte das intervenções farmacêuticas foi em relação ao aprazamento, de maneira que os fármacos que apresentem interação, não sejam administrados no mesmo horário, evitando assim, a possibilidade de a interação ocorrer e causar efeitos adversos graves.

Uma proposta para facilitar o acompanhamento de pacientes de UTI é a adoção do conceito de *FAST HUG*, ou abraço rápido, uma forma mnemônica de identificar e verificar alguns dos aspectos fundamentais no cuidado geral de pacientes críticos.

O *FAST HUG* foi proposto por Vincent²⁹ e é hoje utilizado por diversos hospitais do Brasil e do mundo. Este método consiste na avaliação de sete fatores fundamentais:

- F (*feeding* ou alimentação): O paciente pode ser nutrido oralmente? Caso negativo, pode ser alimentado por via enteral? Caso negativo, é possível iniciar a nutrição parenteral?;
- A (analgesia): O paciente não deve sofrer dor, porém a analgesia não pode ser excessiva;
- S (sedação): O paciente não deve sentir desconforto, mas a sedação excessiva deve ser evitada;

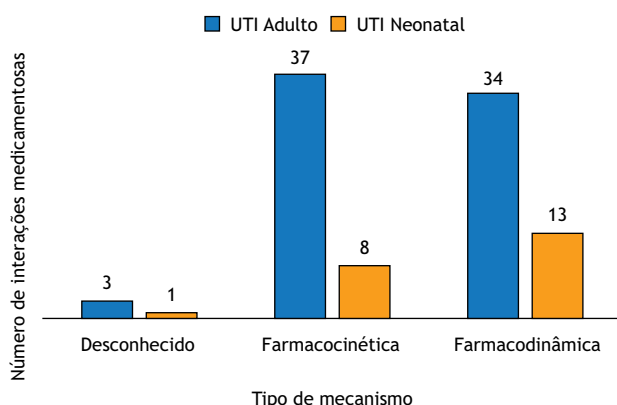


Figura 2. Classificação das interações medicamentosas quanto ao seu mecanismo nas UTI adulto e neonatal.



- T (*thromboembolic prophylaxis* ou profilaxia de trombose venosa profunda [TVP]): A TVP está associada à alta mortalidade, sendo assim, todos os pacientes devem ser avaliados quando ao risco-benefício da terapia;
- H (*head of the bed elevated* ou elevação da cabeceira): a elevação da cabeceira entre 30° e 45° reduz a incidência de refluxo gastroesofágico em pacientes ventilados mecanicamente. Pode ser contraindicada em alguns pacientes, como a ameaça de perfusão cerebral;
- U (*stress ulcer prophylaxis*): prevenção de úlcera de estresse;
- G (*glucose control* ou controle glicêmico): deve-se sempre manter a glicemia dos indivíduos dentro dos padrões de estabilidade.

Outra proposta seria a avaliação da concentração plasmática de alguns fármacos, para o possível ajuste de dose. Pacientes com disfunções renais podem ter a taxa de eliminação destes fármacos comprometida, o que pode aumentar o tempo de ação da droga no corpo.

O valor de depuração renal da penicilina, por exemplo, é consideravelmente menor em recém-nascidos e lactentes. Consequentemente, o fármaco persiste no sangue por mais tempo, principalmente em prematuros devido ao desenvolvimento incompleto da função renal. Em pacientes com função renal comprometida, a meia vida da penicilina de aproximadamente 30 min, pode chegar a 10 h. Nestas situações, cerca de 7% a 10% do fármaco é inativado pelo fígado a cada hora²⁵.

Deste modo, a avaliação da taxa de excreção destes medicamentos associados com a função renal do paciente pode ser uma importante ferramenta de intervenção farmacêutica, a fim de evitar maiores danos aos pacientes.

CONCLUSÕES

Observou-se que a maioria das interações, tanto na UTI adulto quanto na UTI neonatal, foi considerada de risco moderado.

REFERÊNCIAS

1. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci.* 2009;12(3):266-72. <https://doi.org/10.18433/J35C7Z>
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. O que é farmacovigilância? Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017[acesso 28 nov 2017]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/o-que-e-farmacovigilancia>
3. Dechanont S, Maphanta S, Butthum B, Kongkaew C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(5):489-97. <https://doi.org/10.1002/pds.3592>
4. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics* 2006;61(6):515-20. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322006000600005>
5. Ministério da Saúde (BR). Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. 2a ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2010[acesso 29 jan 2014]. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2010.pdf
6. Lima REF, Cassiani SH. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Rev Latinoam Enfermagem.* 2009;17(2):222-7. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692009000200013>
7. Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Mangues MA, Bayes-Genis A. Negative clinical outcomes associated with drug-related problems in heart failure (HF) outpatients: impact of a pharmacist in a multidisciplinary HF clinic. *J Card Fail.* 2011;17(3):217-23. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.10.009>

Isto aponta para a necessidade de acompanhamento dos pacientes nos quais estas interações são identificadas, a fim de evitar maiores danos. As interações farmacocinéticas constituíram a maioria dos casos na UTI adulto, diferentemente da UTI neonatal, nas quais as interações farmacodinâmicas prevaleceram.

O manejo no horário de administração dos medicamentos de acordo com suas farmacocinéticas foi a intervenção mais adequada para a maioria dos casos das interações medicamentosas, uma vez que, conforme debate multiprofissional, os medicamentos envolvidos nas referidas interações são essenciais para o tratamento, de forma que sua suspensão ou substituição pode não ser recomendada apesar de o uso simultâneo acarretar danos.

Propôs-se a adoção do conceito de *FAST HUG*, uma forma mnemônica que descreve cuidados fundamentais para o acompanhamento dos pacientes críticos. Este conceito, apesar de não influenciar na detecção direta de interações medicamentosas, pode auxiliar o farmacêutico e a equipe multidisciplinar a terem um cuidado mais completo do paciente, e de forma integrada entre os profissionais.

Outra proposta de intervenção e monitoramento foi a manutenção da dose de medicamentos de acordo com a função renal dos pacientes, a fim de evitar doses subterapêuticas ou doses tóxicas decorrentes do mau funcionamento dos rins.

O acompanhamento pelo serviço de farmácia clínica, a avaliação e a intervenção farmacêutica nas prescrições de UTI podem ajudar a diminuir os riscos associados aos medicamentos.

Este estudo possibilitou a implantação de dados farmacoepidemiológicos da região, ainda incipientes, podendo subsidiar novos estudos e/ou implantações de serviços em prol da segurança do paciente.



8. Comitê de Consenso GIAF-UGR, GIFA-USE, GIF-UGR. Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación. *Ars Pharm.* 2007;48(1):5-17.
9. Hammes JA, Pfuetzenreiter F, Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20(4):349-54. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2008000400006>
10. Albibi R, McCallum RW. Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):86-95. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-98-1-86>
11. Medscape: Drugs & diseases information. 2014 [acesso 7 set 2014]. Disponível em: <http://reference.medscape.com/pharmacists>
12. Midromedex healthcare series: Interactions. Base de dados do Portal de Periódicos CAPES. 2014 [acesso 7 set 2014]. Disponível em: http://www.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_pmetabusc&mn=70&smn=78&base=f ind-db-1&type=b&Itemid=121
13. Sociedade Brasileira de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. I Consenso sobre manuseio terapêutico da insuficiência cardíaca. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2014 [acesso 28 nov 2014]. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/socerj/area-cientifica/diureticos.asp>
14. Sociedade Brasileira de Diabetes - SBD. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes; 2013.
15. Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):519-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.09.043>
16. Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(4):556-63. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000400019>
17. Oliveira GM. Artigo de revisão: antiagregantes plaquetários. *Rev SOCERJ.* 2001;14:21-7.
18. Borges DR, Birolini D, Atallah AN. Atualização terapêutica de Prado, Ramos e Valle: 2012/2013. 24a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2012.
19. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Medicamentos Lexi-Comp Manole. São Paulo: Manole; 2009.
20. Martins TS, Silvino ZR, Silva LR, Reis FF, Sousa DG. Medicamentos utilizados na terapia intravenosa pediátrica: um estudo sobre combinações potencialmente interativas. *Rev Rene.* 2012;13(1):11-8. <https://doi.org/10.15253/rev%20rene.v13i1.3758>
21. Queiroz KCB, Nascimento MFS, Fernandes V, Miotto FA. Análise de interações medicamentosas identificadas em prescrições da UTI neonatal da ICU-HGU. *J Health Sci.* 2014;16(3):203-7. <https://doi.org/10.17921/2447-8938.2014v16n3p%25p>
22. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Hospital Universitário Pedro Ernesto - HUPE. Uso de antimicrobianos. Rio de Janeiro: Hospital Universitário Pedro Ernesto; 2014 [acesso 29 nov 2014]. Disponível em: http://www.hupe.uerj.br/Administracao/AD_coordenacao/pdfs_/piperacilina.pdf
23. Silverthorn DU. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. 5a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 2010.
24. Santello JL, Mion Júnior D. Captopril associado à hidroclorotiazida no tratamento da hipertensão leve e moderada: estudo multicêntrico brasileiro. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(5):713-6. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X1998001100012>
25. Brunton, LL.; Chabner, BA.; Knollmann, BC. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 12a ed. Rio de Janeiro: Artmed; 2012.
26. Santos EJ, Portella AA. Midazolam. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Rio de Janeiro; 2004 [acesso 28 nov 2014]. Disponível em: http://www.saerj.org.br/download/livro%202004/06_2004.pdf
27. Carvalho RE, Reis AM, Faria LM, Zago KS, Cassiani SH. Prevalência de interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva no Brasil. *Acta Paul Enferm.* 2013;26(2):150-7. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002013000200008>
28. Silva LP, Matos GC, Barreto BG, Albuquerque DC. Aprazamento de medicamentos por enfermeiros em prescrições de hospital sentinela. *Texto Contexto Enferm.* 2013;22(3):722-30. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072013000300019>
29. Vincent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med.* 2005;33(6):1225-9. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000165962.16682.46>

Agradecimentos

À Célia Maria Gaudêncio e à Roberta Francese Paiva, pelo auxílio técnico prestado na execução deste trabalho.

Conflito de Interesse

Os autores informam não haver qualquer potencial conflito de interesse com pares e instituições, políticos ou financeiros deste estudo.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada. Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.