



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS

VALDEMIR CORDEIRO DE PAULA

**AVALIAÇÃO DOS POSSÍVEIS EVENTOS CLÍNICOS ADVERSOS  
DECORRENTES DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS EM  
PACIENTES INTERNADOS NA UTI DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
CIDADE DO RECIFE**

RECIFE

2015

VALDEMIR CORDEIRO DE PAULA

**AVALIAÇÃO DOS POSSÍVEIS EVENTOS CLÍNICOS ADVERSOS  
DECORRENTES DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS EM  
PACIENTES INTERNADOS NA UTI DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA  
CIDADE DO RECIFE**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Bernadete de Sousa Maia

RECIFE

2015

Catálogo na fonte  
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

P324a Paula, Valdemir Cordeiro de.  
Avaliação dos possíveis eventos clínicos adversos decorrentes de interações medicamentosas potenciais em pacientes internados na UTI de um hospital universitário da cidade do Recife / Valdemir Cordeiro de Paula. – 2016.  
104 f.: il.; tab.; quad.; gráf.; 30 cm.

Orientadora: Maria Bernadete de Sousa Maia.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Recife, 2016.  
Inclui referências e anexos.

1. Terapia intensiva. 2. Farmacoterapia. 3. Farmacovigilância . I. Maia, Maria Bernadete de Sousa (Orientadora). li. Título.

616.07            CDD (23.ed.)            UFPE (CCS2017-035)

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

AVALIAÇÃO DOS POSSÍVEIS EVENTOS CLÍNICOS ADVERSOS DECORRENTES  
DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS EM PACIENTES  
INTERNADOS NA UTI DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA CIDADE DO  
RECIFE

Doutorando: Valdemir Cordeiro De Paula

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Bernadete de Sousa Maia

Aprovado em: 07 / 12 / 2015.

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dra. Maria Bernadete de Sousa Maia (Presidente)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. José Gildo de Lima (Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dra. Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim (Examinadora Interna)  
Universidade Federal da Pernambuco

---

Prof. Dr. Filipe Silveira Duarte (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Gustavo Santiago Dimech (Examinador Externo)  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Ernani Rodrigues de Carvalho Neto

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-DIRETORA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Profa. Dra. Vânia Pinheiro Ramos

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria

VICE-CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Prof. Dra. Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS

Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS

Profa. Dr. Rafael Matos Ximenes

Dedico essa tese a todas as pessoas, colega, família, professores, e, sobretudo, pacientes, a vossa contribuição concreta e sub-reptícia para que nós chegássemos onde sonhamos!

## **AGRADECIMENTOS**

À meu filho Pedro Henrique Gadelha de Paula, simplesmente por fazer parte da minha vida, minha fortaleza, minha vida, eternizo nessas palavras meu amor por você.

À minha orientadora, Profa. Dra. Maria Bernadete de Sousa Maia, pelos ensinamentos, por confiar em mim, proporcionar-me crescimento e tantas oportunidades.

À Rafaella Barreto pelo seu amor, incentivo, apoio, força e determinação.

À Direção do Hospital das Clínicas – UFPE e a Dra. Michelly Godoy, por permitirem a realização deste trabalho.

À minha família, por estar sempre ao meu lado apoiando as minhas decisões.

À José de Arimatea Rocha Filho e André Santos da Silva, peças fundamentais para a conclusão do meu doutorado.

Aos amigos farmacêuticos João Carlos Lima Rodrigues Pita e Eliane Jucielly Vasconcelos Santos, pela enorme contribuição no meu trabalho.

À todos os integrantes do Setor de Farmácia do Hospital das Clínicas pela boa convivência.

## RESUMO

Existe um mercado atual com um grande número de drogas. A indústria farmacêutica avalia o aprimoramento das medicações existentes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Concomitante com esse avanço, deve haver pesquisa para elucidar os mecanismos de ação dessas medicações bem como as possibilidades de sua associação com outras medicações, alimentos e outros produtos químicos. Nesse contexto, o envolvimento da farmacovigilância na identificação de interações medicamentosas pode ser um tema relevante para os profissionais de saúde e para os usuários desses produtos. A complexidade da farmacoterapia com múltiplas drogas aumenta a possibilidade de interações e consequentemente dos eventos adversos à medicações. A pesquisa teve por objetivo avaliar potenciais eventos adversos à medicamento decorrentes de interações medicamentosas em pacientes internados em unidade de terapia intensiva. Empregou-se estudo transversal, observacional e descritivo realizado em unidade de terapia intensiva do hospital universitário da Universidade Federal de Pernambuco situado em Recife, no período de junho 2013 – dezembro 2014. Os casos foram classificados segundo doença de base renal, hepática ou não renal e não hepática. As prescrições de 200 pacientes foram analisadas quanto às características demográficas e aos dados essenciais ao preenchimento correto. As interações medicamentosas foram identificadas e classificadas segundo nomenclatura internacional. Os resultados desta pesquisa mostraram que cerca de 75% das interações foram droga-droga. A relação direta entre a frequência de potencial interação medicamentosa manteve associação significativa com tempo de internação, mecanismo de ação dos medicamentos associados, alterações bioquímicas e com a politerapia. Os potenciais eventos adversos à medicamento resultantes de interação foram pouco frequentes, entretanto envolveram um complexo número de variáveis que apontaram para a necessidade de um trabalho efetivo de uma equipe multidisciplinar para garantir a segurança do paciente. O estudo mostrou que por meio de análise das características farmacoterapêuticas das drogas prescritas, das características clínicas dos pacientes e de uma monitorização dos efeitos adversos, foi possível classificar através de um processo de pontuação os grupos de pacientes susceptíveis as interações medicamentosas, e identificar o conjunto de drogas mais adequado a cada paciente, com conhecimento de potenciais interações medicamentosas.

**Palavras-chave:** Terapia intensiva. Farmacoterapia. Farmacovigilância.

## ABSTRACT

There is in the current market a great number of drugs, the pharmaceutical industry values the improvement of existing drugs in order to improve the quality of life of patients. Concurrent with this advance, must go research to elucidate the mechanisms of action of these drugs as well as the possibilities of association with other drugs, with food and other chemicals. In this context, the involvement of Pharmacovigilance in identifying drug interactions will always be an extreme theme relevant to the health professional and users of this product. The complex pharmacotherapy with multiple drugs increase the likelihood of drug interactions and consequently clinical adverse events. The research aimed to evaluate potential medication interactions and with clinical response of patients hospitalized with kidney diseases, liver diseases, or without nephropathy / liver diseases, admitted to the Intensive Care Unit of a University Hospital in Recife. A cross-sectional study, descriptive, observational, prospective was performed investigating medical prescriptions and medical records of 200 patients admitted after the first 24 hours in intensive care unit. Potential medications interactions were identified and classified primarily using international literature. Medications interactions were investigated and adverse effects on medication throughout the patient's length of stay. The results of this research showed that about 75% of the interactions was drug-drug. The direct relationship between the potential medications interactions frequency and age, length of stay and severity index were confirmed, as well as patients with the most prescribed drugs. However a complex web of events is involved and determines a more present and effective work of the multidisciplinary team to ensure patient safety. The study showed that it is possible through the analysis of pharmacotherapeutic characteristics of prescribed drugs, clinical patients and adverse events chart a more susceptible patient profile contains adverse events resulting from potential drug interactions.

**Keywords:** Critical care. Drug therapy. Pharmacovigilance.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Características demográficas e tempo de internação associadas à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em uma na UTI de Hospital Universitário – Recife, Pernambuco, Brasil.....53
- Tabela 2.** Distribuição percentual dos itens obrigatórios omitidos nas prescrições médicas e interações medicamentosas - UTI de Hospital Universitário – Recife, Pernambuco, Brasil.....54
- Tabela 3.** Distribuição de frequência das interações farmacêuticas segundo compatibilidades detectadas nas prescrições de pacientes na UTI de Hospital Universitário – Recife, Pernambuco, Brasil.....59
- Tabela 4.** Distribuição de frequência e percentual relativadas as propriedades farmacoterapêuticas e nutrientes segundo as potenciais interações medicamentosas identificadas nas prescrições de pacientes internados na UTI de um hospital Universitário. Recife, Brasil .....62
- Tabela 5.** Frequência e percentual das características farmacoterapêuticas e potenciais interações medicamentosas segundo grupos de pacientes classificados por doença de base (PH, PN, NHNN) da UTI do Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil.....65
- Tabela 6.** Distribuição de potenciais interações medicamentosas com frequência absoluta maior que sete detectadas nas prescrições de pacientes da UTI e os eventos clínicos potenciais consequentes das IM no Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil.....68
- Tabela 7.** Distribuição de frequência das consequências clínicas potencialmente atribuíveis a interações medicamentosas, segundo grupos por doença de base UTI de um Hospital Universitário. Recife, Brasil.....70
- Tabela 8.** Classificação dos grupos de pacientes submetidos às potenciais interações medicamentosas pelo processo de pontuação na UTI do Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil.....71

## LISTA DE QUADROS

|  |    |
|--|----|
| <b>Quadro 1.</b> Evolução do pensamento de 1995 a 2005 como resposta ao erro de medicamento do Instituto de Câncer Dana Farber.....                                    | 34 |
| <b>Quadro 2.</b> Classificação dos eventos relacionados a erros.....   | 36 |
| <b>Quadro 3.</b> Classificação, nível de mensuração, conceito e categorização das variáveis do estudo.....   | 47 |
| <b>Quadro 4.</b> Distribuição das variáveis quantitativas estudadas dos medicamentos (caracterização farmacoterapêutica) e dos pacientes (caracterização clínica) .... | 48 |
| <b>Quadro 5.</b> Condutas a serem realizadas pelos profissionais farmacêuticos de acordo com a pontuação estimada pelo escore de risco.....                            | 49 |

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Distribuição das interações medicamentosas potenciais identificadas nas prescrições, classificadas segundo mecanismo de ação e grupos de pacientes - UTI de Hospital Universitário – Recife, Pernambuco, Brasil.....58
- Gráfico 2.** Classificação das possíveis IM e os possíveis eventos adversos à medicamento detectados nas prescrições de pacientes na UTI de Hospital Universitário – Recife, Pernambuco, Brasil..... 59
- Gráfico 3.** Distribuição dos eventos clínicos atribuíveis a interações medicamentosas potenciais detectadas nas prescrições dos pacientes internados na UTI do Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil.....67
- Gráfico 4.** Análise dos fatores relativos à gravidade associados à ocorrência de eventos adversos a medicamentos segundo grupos de pacientes internados na UTI do Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil.....69
- Gráfico 5.**Relação entre o risco de uma potencial interação e o número de interações apresentadas pelos pacientes internados na UTI do Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil.....71

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS - *Acquired Immunodeficiency Syndrome*;

APRZ - Aprazamento;

EAM - Evento Adverso Medicamentoso;

ECA – Evento Clínico Adverso;

EM - Erros de Medicamentos;

FH - Farmácia Hospitalar;

HC-UFPE - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco;

IM – Interação Medicamentosa;

IMP - Interações Medicamentosas Potenciais;

INR - Razão Normalizada Internacional;

NE - Nutrição Enteral;

OMS - Organização Mundial de Saúde;

SNE - Sonda Naso-Enteral;

SAPS II - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II;

TDAMINJ - O tempo de duração na administração dos medicamentos injetáveis;

UI - Unidades de Internamento;

VADM - A via de administração medicamentosa;

## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....  | 15 |
| <b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....   | 21 |
| <b>2.1 Eventos clínicos adversos decorrentes de interações medicamentosas em pacientes internados em UTI</b> ..... | 21 |
| <b>2.2 A importância do farmacêutico no monitoramento de pacientes</b> .....                                       | 23 |
| 2.2.1 No hospital.....   | 23 |
| 2.2.1 Em UTI.....  | 24 |
| <b>2.3 Interação medicamentosa</b> .....   | 25 |
| 2.3.1 Conceito.....  | 25 |
| 2.3.2 Classificação das interações.....  | 26 |
| 2.3.3 Erros de prescrição.....   | 29 |
| 2.3.4 Erros de administração de medicamentos.....  | 33 |
| <b>2.4 Interação medicamentosa e eventos clínicos adversos</b> .....   | 37 |
| 2.4.1 Farmacoterapia em pacientes internados em UTI.....   | 37 |
| 2.4.2 Pacientes nefropatas e hepatopatas.....  | 39 |
| <b>3 OBJETIVOS</b> .....   | 43 |
| <b>3.1 Geral</b> .....   | 43 |
| <b>3.2 Específico</b> .....  | 43 |
| <b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....  | 44 |
| 4.1 TIPO DE ESTUDO.....  | 44 |
| 4.2 LOCAL DO ESTUDO.....   | 44 |
| 4.3 PERÍODO DO ESTUDO.....   | 44 |
| 4.4 POPULAÇÃO.....   | 44 |
| 4.4.1 Critérios de inclusão.....   | 45 |
| 4.4.2 Critérios de exclusão.....   | 45 |
| <b>4.5 Aspectos éticos</b> .....   | 45 |
| <b>4.6 Instrumento para coleta de dados</b> .....  | 46 |
| <b>4.7 Variáveis</b> .....   | 47 |
| <b>4.8 Elaboração do escore</b> .....  | 48 |
| <b>4.9 Procedimentos para coleta</b> .....   | 49 |
| <b>4.10 Análise dos dados</b> .....  | 51 |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....  | 52 |
| <b>5.1 Caracterizações relativas ao sexo, à idade e ao tempo de internamento</b> .....                             | 52 |
| <b>5.2 Análise farmacêutica das prescrições médicas</b> .....  | 53 |
| <b>5.3 Potenciais interações medicamentosas: identificação e classificação</b> ....                                | 58 |
| <b>5.4 Características farmacoterapêuticas associadas às interações medicamentosas</b> .....                       | 62 |
| <b>5.5 Caracterizações relativas ao índice de gravidade associados aos eventos clínicos</b> .....                  | 67 |
| <b>6 CONCLUSÕES</b> .....  | 79 |

|                         |           |
|-------------------------|-----------|
| <b>REFERÊNCIAS.....</b> | <b>80</b> |
| <b>ANEXOS.....</b>      | <b>91</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos possuem papel relevante na prevenção, manutenção e recuperação da saúde e contribuem para melhorar a qualidade e expectativa de vida da população. Apesar de seus benefícios, a utilização imprópria de medicamentos constituía principal causa de complicações à saúde que levam a prejuízos econômicos e sociais (AIZENSTEIN; TOMASSI, 2011).

A terapia medicamentosa é um sistema complexo que para funcionar corretamente necessita, especialmente, de uma prescrição adequada com regime terapêutico bem delineado. Além disso, o processo de dispensação, preparo das doses e técnicas de administração do medicamento devem ser bem executados, de modo que, falhas durante o atendimento da prescrição aumentam o risco de eventos adversos relacionados a este tipo de terapia (AIZENSTEIN; TOMASSI, 2011). Pacientes críticos submetidos a diferentes procedimentos invasivos, com condições clínicas que exigem cuidado intenso, manipulação e controles inseridos em um meio complexo estão permanentemente sujeitos ao aparecimento de eventos adversos (ALBENGRES et al., 1998; AGUIAR; JÚNIOR; et al., 2006).

Nesse sentido, para garantir uma assistência livre de riscos, os movimentos de Acreditação Hospitalar trouxeram para as instituições de saúde novos modelos de gestão administrativa que valorizam a prevenção de potenciais eventos adversos (NPSF, 2015). Desde então, tais iniciativas têm possibilitado não apenas a monitorização das ocorrências, mas, em especial, a análise dos fatores a elas relacionados, dados essenciais para a promoção da cultura de segurança e prevenção dos eventos adversos nas instituições de saúde (WHO, 2013, BRASIL, 2014).

Sob essa perspectiva, não apenas a atuação individual do profissional deve ser considerada, mas também os recursos estruturais onde suas atividades são desenvolvidas. Dessa forma, a identificação dos fatores relacionados aos eventos adversos que inclua as condições clínicas dos pacientes, a estrutura física, de material/equipamento e de recursos humanos da Unidade possibilita ampliar o leque de intervenções voltadas à redução dessas. Para isso, os profissionais de saúde precisam estar atentos aos possíveis eventos adversos, em especial, o farmacêutico, por estar diretamente envolvido no processo de dispensação do medicamento (MENEZES, 2014, CASTRO; BEVILAQUA, 2015).

Nesse contexto, uma nova visão profissional da atividade do farmacêutico surgiu recentemente, a especialidade de farmacêutico clínico. Este tem a responsabilidade de acompanhar o paciente em todos os estágios relacionados ao processo de utilização de medicamentos nas instituições de saúde, o que inclui a análise da prescrição, avaliação da adesão, prestação de informações sobre os medicamentos e monitorização da eficácia do tratamento proposto (APPOLLONI et al., 2014). Embora esta atividade ainda seja pouco difundida e reconhecida, diferente de países desenvolvidos (OLIVEIRA et al., 2005).

Os Farmacêuticos são uma barreira extra na prevenção de erros de prescrição e de interações medicamentosas potenciais, uma vez que têm oportunidade de rever as prescrições antes da dispensação (HAWKEY et al., 1990). Parece lógico concluir, portanto, que sistemas de detecção de interação sejam ferramentas úteis para esses profissionais (MONANE et al., 1998).

Atualmente, a história da Farmácia Hospitalar (FH) vem sendo marcada pelo resgate da valorização da profissão farmacêutica, porém a valorização profissional do farmacêutico como agente de saúde capacitado a orientar o paciente sobre o uso do medicamento ainda não está consolidada perante a sociedade (EMERSON, 2004). Neste contexto, é de fundamental importância a atuação desse profissional no estudo das interações medicamentosas e na investigação de eventos adversos na prática clínica, visando, principalmente, diminuir e prevenir consequências indesejáveis sobre os pacientes e no sistema de Saúde como todo, para que seu papel social seja cada vez mais valorizado (CASTRO; BEVILAQUA, 2015).

O uso de fármacos combinados para o tratamento de diversas patologias é uma prática clínica hospitalar bastante comum, com propósito de se obter um regime terapêutico eficaz. Contudo, é necessária uma avaliação criteriosa das consequências da utilização da farmacoterapia com múltiplas drogas, uma vez que a indicação de muitos fármacos numa mesma prescrição pode acarretar em interações farmacológicas, que são consideradas uma das principais causas dos eventos adversos a medicamentos (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2011).

Por definição, a interação medicamentosa (IM) é um evento clínico em que os efeitos de um medicamento são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida, agente químico ou ambiental. A mesma pode ser determinada pela natureza molecular do fármaco, pelo estado nutricional do paciente, pela farmacocinética da droga ou por sua farmacodinâmica. As respostas decorrentes da interação podem

acarretar potencialização do efeito terapêutico, redução da eficácia, aparecimento de reações adversas com distintos graus de gravidade ou ainda, não causar nenhuma modificação no efeito desejado do medicamento (OGA; BASILE, 1994; BRASIL, 2008; GAGNE et al., 2008).

Algumas populações são mais vulneráveis as IMs como idosos, neonatos, pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, em unidades de terapia intensiva, imunodeprimidos com doenças crônicas e pacientes que fazem uso de medicamentos simultâneos por tempo prolongado (BUSTAMANTE et al., 2005; KAFEEL; RUKH; QAMAR; BAWANY; JAMSHED; SHEIKH; HANIF; BOKHARI; et al., 2014; SANTOS, 2009). Considera-se haver politerapia quando há uso necessário de pelo menos cinco ou mais fármacos em associação (SOUZA et al., 2008). Porém, em alguns casos, a politerapia é necessária no tratamento de patologias coexistentes, no controle de reações medicamentosas indesejadas ou para potencializar o efeito farmacológico em condições refratárias e pouco responsivas (MARCOLIN et al., 2004).

Nesse contexto, devido à importância de se mensurar a esse tipo de interação, diferentes métodos para medir a gravidade dos casos de IM foram desenvolvidos. Em alguns deles essas medidas podem ser obtidas a partir de informações que utilizam banco de dados administrativos. Com essas características, o Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) tem sido usado para ajustar indicadores de desempenho por risco, com o intuito de permitir avaliar as condições clínicas dos pacientes. Além do ICC os pacientes também são submetidos ao escore de prognóstico, como, por exemplo, o índice *Simplified Acute Physiologic Score* – SAPS II – UTI adulto (ROCHA et al., 2012).

Outro software utilizado é o SAPS II, que inclui as seguintes variáveis: idade, tipo de internação (clínica, cirúrgica programada ou não), doenças crônicas (neoplasia metastática, hematológica ou síndrome de imunodeficiência adquirida), eletrocardiograma, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca, temperatura, oxigenação, débito urinário e dosagem sérica de uréia, potássio, sódio, bicarbonato, bilirrubinas e contagem total de linfócitos. O grau de desvio da normalidade e a caracterização da condição conferem uma determinada pontuação para cada variável. Com relação aos idosos, há pontuação distinta para as seguintes faixas etárias: 60 a 69, 70 a 74, 75 a 79 e  $\geq 80$  anos (ALVES et al., 2009).

A significância clínica de uma interação é um dos principais fatores que determina que tal interação se torne um evento adverso a medicamento (ECM). Além dos fatores ligados aos pacientes, as IM estão associadas a fatores relativos às características farmacológicas dos medicamentos a que os pacientes estão submetidos. Um exemplo são os medicamentos de índice terapêutico estreito, que apresentam quatro vezes mais chances de resultar em IM quando comparadas às com medicamentos mais seguros. Já prescrições que possuem medicamentos com ação inibitória ou indutora no CYP 450 apresentam três vezes mais interações medicamentosas, por influenciar na biotransformação destas drogas (REIS, 2009). Além disso, a quantidade de medicamentos prescritos está diretamente relacionada a ocorrência de IM, visto que as estimativas estão entre 3% a 5% em pacientes que fazem uso de poucos fármacos e 20% entre aqueles que utilizam entre de 10 a 20 fármacos simultaneamente (BRUNTON et al., 2012).

A IM é uma das variáveis que mais afeta a terapia e o seu significado clínico é de difícil previsão. O farmacêutico clínico tem diversas atuações relacionadas à terapia medicamentosa nos serviços de saúde, incluindo a revisão das prescrições em busca de IM e a realização de recomendações, o que deve contribuir para a segurança do paciente (OKUNO et al., 2013).

A importância clínica das IM dentro da realidade terapêutica tem sido discutida, sendo que somente em uma de cada cinco interações medicamentosas são observados sintomas clínicos. Existe uma série de fatores que limitam a observação de uma IM a nível clínico. A maior parte das interações são muito difícil de serem observadas, e passam despercebidas ou confundidas como um efeito secundário de alguns dos medicamentos utilizados ou como um sintoma a mais das enfermidades tratadas no paciente. Outro fator eminente é o tempo para que uma interação se manifeste, podendo levar até três semanas para se manifestar em termos clínicos. Muitas destas interações têm importância relativa com um pequeno potencial lesivo para os pacientes, já outras apresentam riscos potencialmente graves, podendo levar, inclusive, a morte.

É mais fácil estabelecer a probabilidade de ocorrência de uma IM do que definir o número real da que é clinicamente relevante. Felizmente a compreensão dos mecanismos subjacentes às IM tem aumentado nos últimos anos. Ainda assim, muitas vezes é difícil fazer previsões específicas sobre a intensidade dos efeitos resultantes, devido às grandes variações na atividade catalítica das enzimas que

ocorrem entre indivíduos e até num mesmo indivíduo (ALBENGRES et al., 1998). Apesar dessa variabilidade, experiências clínicas crescente estão permitindo melhor compreensão dos mecanismos das interações, o que é essencial para permitir maior segurança no emprego daquelas que oferecem vantagens e, ao mesmo tempo, evitar a ocorrência de interações desvantajosas ou mesmo perigosas.

Dada à relevância do tema exposto, pode-se dizer que mensurar a ocorrência de interações medicamentosas e seus impactos nos serviços de saúde é tão importante quanto conceber mecanismos para sua prevenção. Estratégias que permitam a detecção de interações potenciais no momento da prescrição e/ou dispensação são reconhecidamente valiosas para se evitar a ocorrência de eventos adversos decorrentes da terapia.

A informação sobre medicamentos constitui parte essencial de uma política nacional de medicamentos, e para garantia da qualidade e eficiência dessas informações, estas devem ser “seguras, imparciais, independentes, atualizadas, objetivas, e imune a pressões políticas e econômicas”, além disso, “deve ser fornecida com agilidade, em tempo hábil para sua utilização em cada caso” (MARIN, 2003, p. 321). Neste contexto, as interações medicamentosas (IM) fazem parte do conjunto de informações necessárias para a promoção do uso racional e correto dos medicamentos (GUIDONI; OBRELI-NETO; RÉGIS; et al., 2011).

A maioria dos riscos poderia ser gerenciada com a prescrição apropriada e o monitoramento (APARASU; PH; et al., 2007), destacando-se as ações integradas de enfermeiros, farmacêuticos e médicos (OTERO-LÓPEZ et al., 2006).

Este trabalho se justifica devido ao fato de pacientes renais crônicos terem doenças associadas e fazerem uso de diversos medicamentos, com isso é importante analisar a presença de interações entre os medicamentos prescritos, tendo em vista que algumas associações são de pequena significância, porém outras podem ser extremamente perigosas, aumentando o risco do paciente (CASSIANI, 2005).

Os processos farmacocinéticos de metabolização e excreção são responsáveis pela eliminação dos fármacos e de seus metabólitos do organismo, determinando, assim, seus efeitos finais. Embora a excreção possa ocorrer em diferentes órgãos e tecidos, os rins e o fígado são os principais representantes desse processo. Pacientes com doenças renais crônicas (DRC) ou hepáticas crônicas, apresentam alto risco para o desenvolverem de reações adversas, devido

ao aumento da concentração plasmática dos fármacos. São vários os parâmetros farmacocinéticos afetados, incluindo: tempo de meia vida ( $t_{1/2}$ ); volume de distribuição (VD) e depuração (DEP).

Além de processos patológicos, muitos fármacos compartilham o mesmo sistema de eliminação (proteínas carreadoras, etc.), podendo ocorrer competição entre eles, resultando em interações farmacológicas. Decorre então a necessidade de um profissional com conhecimentos profundos sobre medicamentos, capaz de identificar e alertar o corpo clínico minimizando os riscos de evento adverso à medicamento. Ainda que tacitamente se admita a importância de suas atividades, é necessário gerar evidências, também para propiciar possíveis correções e aprimoramentos no serviço.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Eventos clínicos adversos decorrentes de interações medicamentosas em pacientes internados em UTI

A utilização de novas tecnologias na assistência à saúde vem promovendo melhoria na qualidade e aumento da expectativa de vida no mundo. No entanto, segundo Nery et al. (2011, p. 307), “estas inovações têm tornado essa assistência cada vez mais cara, complexa e permeada por riscos”.

Dentre as inovações, está a síntese de novos medicamentos, os quais possibilitam a oferta de melhor assistência aos pacientes com estado de saúde muito comprometido, em tratamento paliativo ou internados em unidades de terapia intensiva. No entanto, são também esses medicamentos a causa mais comum de eventos adversos, ou seja, “danos não intencionais resultantes do tratamento médico, não relacionados ao processo da doença” (NÉRI et al., 2011, p. 307). Esse conceito não é consensual, sofrendo diversas modificações no Brasil e em outros países.

No Brasil, o Sistema Nacional de Notificações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, considera evento adverso: “[...] casos em que existe uma suspeita de que o dano sofrido pelo paciente ou usuário tenha ocorrido após a utilização de um medicamento” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008, p. 2).

O Sistema Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América, no intuito de padronizar a terminologia relativa aos efeitos adversos, os definiu, em 2010, como (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2010, p. 2):

Um evento adverso é qualquer sinal (incluindo achados laboratoriais anormais), sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um tratamento ou procedimento médico, que pode ou não ser considerado relacionado a esse tratamento ou procedimento médico.

Em 2014, a Organização Mundial de Saúde publicou um sistema de relatório e aprendizagem sobre eventos adversos, no qual alerta para a necessidade de padronização da terminologia relativa a tais ocorrências (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Para tanto, recomenda que se adotem as proposições

enunciadas por Yu, Nation e Dooley (2005), nas quais os termos evento adverso, evento medicamentoso, reação adversa a medicamento, erro de medicamento, potencial evento adverso de medicamento, reação adversa prevenível a medicamento sejam agrupados sob a denominação evento adversos e que, para segurança dos pacientes, seja conceituado como:

[...] qualquer efeito prejudicial e não intencional, resultante não apenas do uso autorizado de um produto médico em doses normais, mas também de erros de medicamento e usos distintos daqueles da autorização de mercado, incluindo mau uso e abuso de produtos medicamentosos<sup>1</sup>.

No entanto, em 2015, o *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)* do *Healthcare Quality Standards, Science and Standards Division* identificou que, apesar da recomendação da OMS, os profissionais de saúde ainda usavam os termos erro de medicamento, eventos adversos de medicamentos e reação adversa de medicamento indiscriminadamente, além de confundirem os conceitos (BECKER, S. C., 2015).

O NCC MERP explicou que reação adversa a medicamento deve ser definida como prejuízo causado ao paciente resultante da dose de um medicamento normalmente usada em seres humanos, enquanto que o evento adverso de medicamento está associado a prejuízo causado ao paciente pelo uso de qualquer dose de medicamento, seja ela normalmente usada em humanos ou não. Dessa forma, toda reação adversa a medicamento é um evento adverso de medicamento, mas a recíproca não é verdadeira. Adicionalmente o evento adverso a medicamento não significa necessariamente erro de medicamento (BECKER, S., 2015).

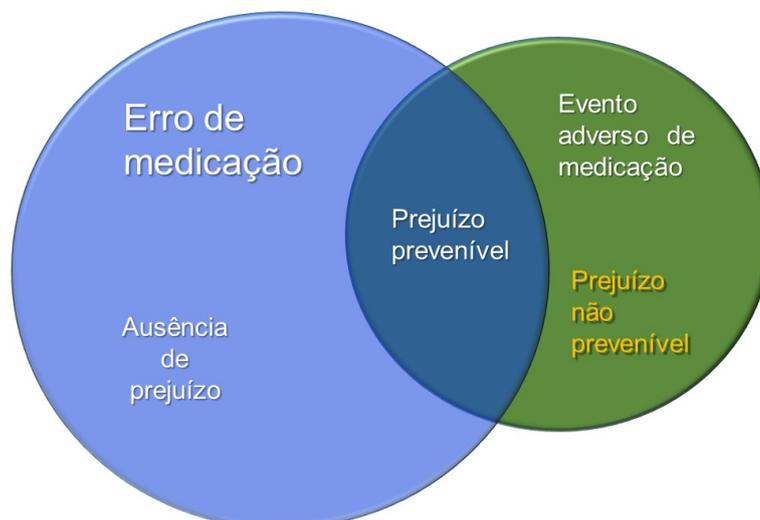
Para dissipar as más interpretações desses termos, a NCC MERP emprega a ilustração contida na Figura 1. Observe-se que os eventos adversos de medicamento preveníveis causam prejuízo devido a um erro (por exemplo, é dada a dose usual de um medicamento, mas ele estava contraindicado ao paciente), do que decorre a necessidade de investigar esses eventos para que sejam prevenidos. Os eventos não preveníveis são prejuízos induzidos por medicações administradas nas doses corretas, como nos casos de alergia em paciente sem história prévia desse

---

<sup>1</sup> [...] any noxious and unintended effect resulting not only from the authorized use of a medicinal product at normal doses, but also from medication errors and uses outside the terms of the marketing authorization, including the misuse and abuse of the medicinal product (**tradução nossa**) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014, p. 20+21)

evento com o mesmo medicamento. Nesses casos, são necessários estudos para revelar as causas e possibilitar sua prevenção.

**Figura 1.** Relação entre erros de medicamento e eventos adversos de medicamento



Fonte: Adaptado de NCC MERP (BECKER, 2015, p. 1)

Em hospitais, a ocorrência de eventos adversos deriva de erros, possui natureza multidisciplinar, pode ocorrer em uma ou mais etapas da cadeia terapêutica, incluindo, prescrição, dispensação, preparo e administração, mas, dentre elas, as mais frequentes derivam de erros ou imprecisões na prescrição e na fase de administração do medicamento ao paciente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

## 2.2 A importância do farmacêutico no monitoramento de pacientes

### 2.2.1 No hospital

A tecnologia de gestão tem como objetivo maior garantir o abastecimento e o acesso aos medicamentos enquanto a tecnologia de uso dos medicamentos visa o uso correto e efetivo dos medicamentos. É neste contexto que se inserem as atividades do farmacêutico clínico em ambiente hospitalar (FREITAS et al., 2002).

A prática farmacêutica hospitalar tem papel fundamental para a recuperação e segurança do paciente. Este profissional integra a equipe multidisciplinar, composta também por médicos e enfermeiros, na definição da melhor conduta assistencial e contribuindo para a promoção da saúde. Neste ambiente, o farmacêutico clínico atua

diminuindo a alta incidência de erros de medicação, de reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas e incompatibilidades. Além disso, a implantação de um Serviço de Farmácia Clínica possibilita o aumento da segurança e da qualidade da atenção ao paciente, redução de custos e aumento da eficiência hospitalar (STORPITIS, 2008; VIANA, 2012).

Analogamente à importância do enfermeiro no auxílio ao paciente para facilitar-lhe adesão ao tratamento, a do farmacêutico, junto ao paciente, é contribuir para que ele construa sua compreensão da importância do medicamento para seu bem-estar, mas, também, da necessidade de obediência às informações. Essa contribuição é expressiva para pacientes em uso contínuo de medicamento, dada sua grande dificuldade de adesão à terapêutica do tratamento. Este profissional não só deve fornecer informações sobre o uso racional dos medicamentos, mas também prestar devida assistência ao paciente (MARCOLIN et al., 2004).

Devido ao conhecimento técnico especializado em medicamentos, uma das principais atuações do farmacêutico dentro do hospital é apoiar a escolha e utilização de fármacos, monitorando reações adversas e interações medicamentosas que podem ocorrer no organismo do paciente durante seu tempo de permanência na instituição. Além disso, o farmacêutico deve auxiliar a equipe multiprofissional do hospital, orientando o uso correto do medicamento, analisando protocolos, avaliando exames e, quando necessário, propondo alterações, sendo no horário, posologia, via de administração, dosagem e terapia medicamentosa.

### 2.2.2 Em UTI

Pacientes em cuidado intensivo encontram-se em estado grave, necessitando de suporte à vida e recebendo grande número de medicamentos e intervenções; consomem cerca de 30% dos recursos financeiros do hospital, embora ocupando menos de 10% dos leitos. Com o envelhecimento da população, maiores demandas nos serviços de terapia intensiva devem ocorrer. Como resultado destas pressões clínicas, econômicas e sociais, é fundamental a incorporação do farmacêutico na equipe multidisciplinar de cuidado ao paciente crítico, com o objetivo de reduzir custos e melhorar desfechos (BRILLI, SPEVETZ, BRANSON, 2001).

Atualmente, nas UTIs atuam diversos profissionais de saúde, de diferentes formações e conhecimentos específicos, trabalhando em conjunto para garantir o

cuidado integral dos pacientes. Apesar disso, ainda é incipiente a presença do profissional farmacêutico como um dos membros fundamentais da equipe multiprofissional de cuidado ao paciente crítico, dada a complexidade destes no que diz respeito ao número de medicamentos utilizados, os regimes medicamentosos e doses diferenciadas, as alterações farmacocinéticas, e os custos que estes demandam (DASTA, JACOB, 1994; DASTA, ANGARAN, 1992; PAPADOPOULOS, 2002).

Nesse sentido, o serviço de farmácia clínica deve avaliar individualmente o tratamento dos pacientes, propondo alterações de horário para otimizar a terapia. Este profissional precisa estar atento aos pacientes com doença renal ou hepática, que são comuns em UTIs, e que fazem uso de medicamentos potencialmente tóxicos, como aminoglicosídeos, anfotericina B, gentamicina, vancomicina, ciclosporina e alguns anti-inflamatórios, devem ser cuidadosamente monitorados. Em razão de utilizarem uma grande quantidade de medicamentos, os pacientes das UTI's estão mais expostos a reações adversas e a possíveis interações medicamentosas, o que demanda uma atenção farmacêutica especial (MARCOLIN et al., 2004).

## **2.3 Interação medicamentosa**

### **2.3.1 Conceito**

Por definição, interações medicamentosas são tipos especiais de respostas farmacológicas, em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros, ou através da administração concorrente com alimentos (HUANG et al., 2007; FUHR et al., 2008). De acordo com a OMS as interações medicamentosas podem ser classificadas como evento adverso à medicamentos (EAM), desde que causem dano ao paciente, mas também podem ser consideradas erro de administração de medicamento, por serem evitáveis. A significância clínica de uma interação é um dos principais fatores que vai determinar que ela se torne um EAM (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

### 2.3.2 Classificação das interações

As interações podem resultar em efeitos benéficos ou prejudiciais e tais efeitos estão geralmente relacionados com sua concentração no sítio de ação, que por sua vez está relacionada a dose administrada, absorção do fármaco, distribuição, metabolismo ou excreção (HUANG et al., 2007). As interações são consideradas benéficas ou desejáveis quando se obtém melhora da eficácia terapêutica ou diminuição dos efeitos adversos ou indesejáveis. Observe-se que a associação de medicações sempre é prescrita com o objetivo último de promover efeitos, mas tal processo não poderá ser desfavorável para o paciente (FDA, 2012; MONTEIRO et al., 2015).

No entanto todo prescritor deve estar alerta para o fato de que os efeitos desejáveis e indesejáveis dos medicamentos estão relacionados com sua concentração no sítio de ação, a qual, por sua vez, está relacionada à dose administrada, absorção do fármaco, distribuição, metabolismo e/ou excreção, ou seja, as suas propriedades farmacológicas – tanto farmacodinâmicas quanto farmacocinéticas. Assim, sempre que dois fármacos são co-administrados, uma interação fármaco-fármaco pode ocorrer. Daí decorre o conceito de interação medicamentosa como a ocorrência de ação de um fármaco ser alterada por outro, podendo causar diminuição da eficácia terapêutica ou aumento da atividade de uma ou mais drogas, originando reações tóxicas (CAVALCANTI, 2011).

Esta interação química pode ser direta (interação farmacêutica) ou pode ainda afetar a concentração de um dos fármacos por diversos mecanismos que alterem a velocidade de trânsito do medicamento, ou seja, a farmacocinética (como influência na absorção, distribuição, alteração do metabolismo, redução ou aumento da eliminação) ou ainda promover aumento ou atenuação dos efeitos farmacológicos, quando são denominadas interações farmacodinâmicas (DE-VRIES et al., 2000; FDA, 2012).

Para o presente estudo, algumas dessas interações são especialmente importantes. Pacientes submetidos à assistência médica em unidade de terapia intensiva frequentemente apresentam comprometimento hepático ou podem desenvolver redução da função renal em decorrência de processos infecciosos agudos e graves. Significa dizer que tanto podem apresentar comprometimento da

farmacocinética metabólica como de depuração dos fármacos (GUNARATNA, 2000; BUSTAMANTE et al., 2005; OTERO-LÓPEZ et al., 2006).

Quanto às vias metabólicas de eliminação, é, sobretudo, a família de enzimas do citocromo P450 que merece atenção nas interações medicamentosas. A ação enzimática, inibida ou induzida pelo uso concomitante de fármacos metabolizados no fígado, pode alterar a concentração do fármaco ou de seu metabólito ativo nos tecidos ou no sistema circulatório. Pode também prejudicar a metabolização do fármaco e dar origem a produtos tóxicos, interferindo diretamente na segurança e/ou eficácia do tratamento farmacoterapêutico (WEATHERMON; CRABB, 1999; GUIDONI; OBRELI-NETO; RÉGIS; et al., 2011; PINTO, 2014).

Quando se considera o transporte do fármaco pelos tecidos, há que priorizar atenção no conteúdo protéico do paciente, processo bioquímico que ocorre predominantemente no fígado. Daí decorre que hepatopatas podem estar mais susceptíveis a interações medicamentosas relacionadas ao transporte dos fármacos, por inibição ou indução de proteínas de transporte, como a glicoproteína P (REIS, 2009; PINTO, 2014).

Na classificação das interações medicamentosas, pode-se considerar seu efeito, a gravidade, o início da reação e a existência de evidência *in vitro* documentada.

A classificação pelo efeito considera as interações como benéficas ou desejáveis quando há melhora da eficácia terapêutica ou redução dos efeitos adversos dos medicamentos associados. Dessa forma, a interação medicamentosa pode ser utilizada com vantagem terapêutica, como a administração de rupivacaína e sulfentanil para anestesia no trabalho de parto, aumentando a biodisponibilidade da rupivacaína em até 20 vezes. Dessa feita, a associação de fármacos possibilita redução da dose de anestésico com benefícios para o binômio mãe-conceito (SOUZA et al., 2012).

As interações prejudiciais ou indesejáveis correspondem à ocorrência de aumento exagerado dos efeitos farmacológicos dos princípios ativos, ou ainda seu antagonismo com anulação do efeito, ainda que parcialmente. O ideal das boas práticas de prescrição é evitar as interações medicamentosas indesejáveis, porém nem sempre é possível, o que exigirá monitoramento cuidadoso do paciente e reajuste de dose, quando necessário. Quando esses cuidados não são tomados

com zelo, o prejuízo ao paciente configura erro de medicamento passível de interpelação judicial (FIGUEIREDO et al., 2012; YANG; YANG, 2013).

Além dessas classificações, outras estão disponíveis e têm sido empregadas em estudos hospitalares. Nesse grupo estão as categorizações por gravidade, relação com a dose, com ao tempo de uso, por abstinência, por falha inesperada da terapêutica, dentre outras. A partir de 1997, o Departamento de Farmacologia do Hospital de Huddinge de Estocolmo, Suécia, propôs um sistema de classificação de interações medicamentosas voltado para a relevância clínica, disposto em quatro níveis (OSCANOA, 2004):

- A. provavelmente sem relevância clínica;
- B. a relevância clínica não completamente estabelecida;
- C. possível modificação de efeito do fármaco - pode ser necessário ajuste de dose individual, e/ou determinação da concentração plasmática do fármaco;
- D. possível consequência clínica grave, como efeito adverso grave, ausência ou modificação de efeito farmacológico, com dificuldade de controle pelo ajuste de dose individual.

A relevância clínica dessa classificação foi determinada pela margem terapêutica do fármaco (grandes variações plasmáticas sem ocorrência de reações adversas à medicamento); afinidade enzimática ao fármaco (alta, previne anulação de efeito); dose utilizada (alta, reduz interação), bem como as características do paciente que constituem fatores de fragilização como idade avançada, sexo feminino, doença crônica, uso de várias medicações, dentre outros fatores (OSCANOA, 2004; KAFEEL; RUKH; QAMAR; BAWANY; JAMSHED; SHEIKH; HANIF; BOKHAR; et al., 2014).

Apesar do risco a que estão expostos pacientes hospitalizados, especialmente quando requerem internamento em unidade de terapia intensiva, diversos pesquisadores consideram que as pesquisas sobre interações medicamentosas ainda são escassas nos serviços, para salvaguardar a segurança do paciente (OSCANOA, 2004; KAFEEL; RUKH; QAMAR; BAWANY; JAMSHED; SHEIKH; HANIF; BOKHAR; et al., 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

As pesquisas a que fazem referências os pesquisadores devem ser feitas diariamente pelo farmacêutico hospitalar, por análise das prescrições, alertando o corpo clínico do risco a que a prescrição submete o paciente. O risco de interação medicamentosa aumenta 1,029 vez em cada ano de vida ou 1,786 vez a cada 20

anos, oscilando entre 1,5% e 64,2% o risco de interação ao longo da vida (APARASU; BAER; et al., 2007; GUIDONI; OBRELI-NETO; PEREIRA; et al., 2011).

Estudo realizado em 11 hospitais norte-americanos, em um período de 6 meses, detectou 334 erros, causa de 264 eventos adversos a medicamentos. O desconhecimento do fármaco e das interações medicamentosas foi responsável por 29% dos erros e o desconhecimento das condições do paciente por 12%, alergias, doenças pré-existentes que poderiam contra indicar o fármaco (LEAPE et al., 1995).

Em hospital universitário de média complexidade em Londrina, ao estudar a frequência de interações medicamentosas potenciais entre os pacientes das clínicas de cuidado não intensivo adulto, CRUCIOL-SOUZA et al. (2008) observaram que 49,7% das 1785 prescrições estudadas apresentavam pelo menos uma interação medicamentosa.

À medida que as evidências de interações medicamentosas foram aumentando e consolidando o conhecimento, buscaram-se mecanismos informatizados para alertar médicos, enfermeiros e farmacêuticos sobre a possibilidade dessas ocorrências. Dessa forma esperava-se que a agilidade maior em obter tais informações poderia contribuir para uma drástica redução no risco de interações.

No entanto pesquisa realizada por Murtaza et al. (2015) em hospitais de alta complexidade, dotados de todos os sistemas de alerta sobre interações medicamentosas, utilizando código de barras para dispensação de medicamento, com doses unitárias, analisando 5109 prescrições de 2342 pacientes, identificaram no mínimo duas interações por paciente. Por regressão logística multivariada comprovaram que o risco de interações medicamentosas aumenta significativamente para pacientes com 60 anos ou mais de idade, decorridos sete dias ou mais de internação, em uso de sete medicações ou mais.

### 2.3.3 Erros de prescrição

Segundo Nery et al. (2011, p. 307): “[...] a prescrição é, essencialmente, um instrumento de comunicação entre médico, farmacêutico, enfermeiro, cuidador e paciente”. Embora essa seja uma definição aparentemente simples, a Organização Mundial de Saúde ressalta que ela contém informações, as quais podem auxiliar na adesão do paciente ao tratamento, elevando a chance de recuperação ou

manutenção da saúde, mas podem também aumentar os riscos de agravos à saúde. Por esse motivo, a prescrição deve obedecer a padrões para que seja apropriada, segura, efetiva e economicamente viável para o paciente e para o sistema de saúde (DE-VRIES et al., 2000).

Para que a prescrição possa atender a todos esses requisitos, De Vries et al. (2000) afirmam que é necessário identificar o problema do paciente, especificar o objetivo terapêutico, definir as drogas mais adequadas priorizando eficácia e segurança, instituir o tratamento com instruções claras quanto à dose, forma de uso, preparo da medicamento (quando necessário), tempo de uso, assim como assegurar o controle do paciente. Uma vez preparada a prescrição, é necessário alertar o paciente ou seu responsável para sinais ou sintomas desagradáveis que podem estar associados ao uso do medicamento, identificação de eventos adversos e conduta a tomar nesses casos. Quando a prescrição não atende a todas as características essenciais, favorece a ocorrência de erros de medicamento.

Estudo de auditoria a 167 prescrições medicamentosas das clínicas médica, pediátrica e obstétrica de hospital de nível terciário em estado do Nordeste brasileiro, analisou o cumprimento das recomendações para elaboração de uma prescrição adequada segundo os parâmetros da OMS. Identificou que 46,7% das prescrições eram pouco legíveis ou ilegíveis; em 84% houve omissão da forma farmacêutica, em 61,5% não constava a concentração do medicamento; e aproximadamente 30% das prescrições havia abreviaturas referentes à via de administração ou à posologia e em 88,0% não era possível identificar o agente prescritor. Todos esses achados apontaram para a necessidade de instituir conduta de melhoria organizacional, tecnológica e educacional, preservando a segurança do paciente (AGUIAR; SILVA JÚNIOR; et al., 2006).

Revisão sistemática publicada em 2011, tendo por base 10 estudos realizados na Europa e EUA entre 1990 e 2007, revelou elevada prevalência de prescrições médicas potencialmente inadequadas para pacientes com 65 anos ou mais de idade, apontando para a necessidade de sistemas de auditoria aumentando a segurança do paciente e aprimorando a qualidade da assistência (SOARES et al., 2011).

No Reino Unido, um dos países com mecanismos mais ativos de detecção e prevenção de erros de medicamento, entre janeiro de 2005 e dezembro de 2010, 517.415 incidentes medicamentosos foram registrados na Inglaterra e no País de

Gales, quando 5.437.999 pacientes foram atendidos. Esse montante representou 10% de todos os incidentes relacionados à segurança dos pacientes. Setenta e cinco por cento dos incidentes medicamentosos ocorreram em hospitais gerais e 16% deles resultaram em morte ou prejuízo grave. Em serviços de atenção primária, ocorreram 8,5% desses incidentes, com 0,9% acompanhados de morte ou incapacidade grave. A investigação das causas desses casos indicou que 50% derivaram de erro na administração do medicamento, 18% decorreram de prescrição com incorreções, 16% foram resultado de retardo de instituição da terapêutica ou mesmo omissão e 15%, de doses erradas dos medicamentos. Os autores ressaltaram a importância de uma prescrição clara e objetiva como forma de prevenção de erros de medicamento (COUSINS et al., 2012).

No Brasil, a legislação estabelece normas a serem obedecidas na redação de prescrições de medicamentos, desde 17 de dezembro de 1973, quando a Lei nº. 5991, no Art. 35, condicionaram o aviamento de prescrição (denominada receita na Lei) à obediência de requisitos afeitos à segurança do paciente (BRASIL, 1973):

Art. 35 - Somente será aviada a receita:

- a) que estiver escrita a tinta, em vernáculo, por extenso e de modo legível, observados a nomenclatura e o sistema de pesos e medidas oficiais;
- b) que contiver o nome e o endereço residencial do paciente e, expressamente, o modo de usar a medicamento;
- c) que contiver a data e a assinatura do profissional, endereço do consultório ou da residência, e o número de inscrição no respectivo Conselho profissional.

Parágrafo único. O receituário de medicamentos entorpecentes ou a estes equiparados e os demais sob regime de controle, de acordo com a sua classificação, obedecerá às disposições da legislação federal específica.

A Lei nº. 9787, promulgada em 1999, ao instituir o medicamento genérico, conceituado como similar a um produto de referência ou inovador, com este intercambiável, com eficácia, segurança e qualidade comprovadas, introduziu nova norma para prescrição, determinando nomenclatura do medicamento segundo denominação comum brasileira ou, quando ausente, segundo denominação comum internacional (BRASIL, 1999).

Para que pudesse assegurar também a supervisão e avaliação das prescrições medicamentosas, o Conselho Federal de Farmácia pulicou a Resolução nº. 357, em 2001, que define as boas práticas de Farmácia e as atribuições do farmacêutico. Responsabiliza-o por proceder à avaliação farmacêutica da prescrição, aviando-a e dispensando-a exclusivamente quando

contiver todas as informações exigidas, incluindo cabeçalho, superinscrição, inscrição, subscrição, adscrição, data e assinatura com carimbo do número de registro do Conselho correspondente à profissão do prescritor. Além dessas verificações, deve assegurar ausência de rasuras, emendas, inadequações de unidades, de compreensão, de legibilidade e de possibilidade de adulteração (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2001).

Apesar das diversas legislações, recomendações e comprovações baseadas em evidências, os eventos adversos de medicamento e os erros de medicamento persistem em percentuais altos, colocando em risco a saúde e o bem estar dos pacientes, como comprovam estudos realizados após a publicação desses estatutos legais.

Uma auditoria de 1754 prescrições médicas emitidas para pacientes atendidos em Unidades de Saúde da Família em um município do estado de Minas Gerais, realizada entre abril e junho de 2008, comparou os erros de prescrição identificados no receituário livre com aqueles de modelo padronizado. A padronização contribuiu para a redução dos erros de prescrição, mas não os eliminou. O cabeçalho era padronizado, portanto não podia conter erros. Na superinscrição, houve 1% ilegitibilidade de sexo e nome do paciente. A inscrição conteve o maior percentual e a maior diversidade de erros, incluindo erro de denominação do medicamento (14%), ausência de concentração do medicamento (45%) e forma farmacêutica (1%). A subscrição e a adscrição também concentrou diversos erros, a saber, omissão de via de administração (18%) e de tempo de tratamento (53%). Adicionalmente 57% das prescrições não continham data, assinatura ou carimbo com número de registro do Conselho correspondente à profissão do prescritor (VALADÃO et al., 2009).

Além desses problemas referentes a erros de prescrição, o Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos alerta para a necessidade de não utilização de abreviaturas, siglas e símbolos, os quais podem ser alvo de má interpretação e erro. Dentre esses erros, constam de uso de zero à direita de números inteiros, omissão de zero à esquerda, união de nome do medicamento à dose, escrever juntos a dose e a unidade de dosificação, dentre outros (ROSA et al., 2009; PERINI; ANACLETO, 2015).

Os erros de prescrição são importantes, mas não são tão frequentes quanto aqueles referentes à administração de medicamentos, dos quais decorrem sérios prejuízos aos pacientes e à instituição em que ocorrem.

#### 2.3.4 Erros de administração de medicamentos

Os primeiros estudos sobre eventos adversos a medicações datam de 1984 e foram realizados na Harvard University, quando dentre 30.195 pacientes, 19,4% foram submetidos a evento adverso a medicamento, dos quais 77% foram classificados como preveníveis. A partir de então os erros de administração de medicamentos ganharam grande importância, especialmente em decorrência da divulgação de sérios eventos no Instituto de Câncer Dana Farber, em Boston, em 1995, pelos meios de comunicação de massa (CONWAY et al., 2006; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014)

A divulgação da trágica administração de sobredose de quimioterápicos a duas pacientes com câncer de mama nesse Instituto desencadeou uma onda de estudos para maior segurança do paciente, direcionados a identificar fatores contribuintes para minimização dos erros. Esses estudos apontaram para a necessidade de mudança de foco no pensar e investigar tais erros, como se identifica no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Evolução do pensamento de 1995 a 2005 como resposta ao erro de medicamento do Instituto de Câncer Dana Farber

| De  | Para  |
|---|---|
| O que aconteceu: Por que? Dê apoio  | Quem fez isso? Ainda está aqui?                         |
| Punição   | Confiança e justiça                                     |
| Sistemas defeituosos  | Pessoas são falhas                                      |
| Penalização do informante do evento   | Agradecimentos ao informante do evento                  |
| Manter a confidencialidade  | Aprender a transparência                                |
| Investigação  | Análise dos eventos para estabelecer nexos causal       |
| Manter a informação sigilosa para os demais   | Estabelecer equipes inclusivas e interdisciplinares     |
| Manter distância do paciente e dos familiares                                       | Envolvimento do paciente e dos familiares               |
| Considerar o corpo clínico inadequado e minimizar o fato porque as coisas acontecem | Envolvimento e apoio ao corpo clínico                   |
| Instituir novas políticas sem modificações  | Fechar o ciclo de acontecimento e promover modificações |
| Adicionar novas conferências  | Simplificar o sistema                                   |
| Acalmar-se porque tudo passa  | Manter o fato na memória sempre                         |

Fonte: Adaptado e traduzido de Conway et al.(2006)

A mudança de atitude frente aos erros de medicamento também foi motivada pelo impacto econômico que eles representam para a instituição de saúde em que ocorrem. Johnson e Bootman, em 1997, pioneiramente demonstraram que a contratação de farmacêuticos experientes em um hospital poderia representar uma economia de 45.609.385 dólares, relativos à redução do número de visitas médicas, de prescrições adicionais, de consultas em emergência, internamentos de curta e longa duração, e mortes. Interessante notar que os autores não incluíram nos cálculos os custos de terceiros e os custos indiretos derivados do erro de medicamento, apontando para montantes ainda maiores (JOHNSON; BOOTMAN, 1997).

Em decorrência do estudo de Johnson e Bootman (1997), o Instituto de Medicina publicou, em 2000, um relatório sob título “*The error is human*”, para comprovar que os erros ocorrem devido ao sistema de saúde não disponibilizar processos e sistemas de prevenção de erros, como também para mostrar a necessidade da existência e disponibilização de um sistema de segurança para prevenção de erros denominados médicos, definidos como “uma falha de ação planejada para ser completada como a intenção ou o uso de um plano errôneo para alcançar um objetivo”. O Instituto ressaltou a necessidade de o Congresso votar leis

para assegurar o sigilo de tais erros, para incentivar os profissionais e as instituições de saúde a investigar esses erros (INSTITUTE OF MEDICINE, 1999).

O sistema padronizado de avaliação das causas de erro de medicamento, implantado pela Farmacopéia Americana, identificou que, no período de outubro de 2002 a setembro de 2003, 41% dos casos apurados aconteceram durante a administração de medicamentos (NOSEK et al., 2004).

Revisão sistemática com metanálise, realizada em 2015, indicou que ainda não se tem evidência quanto ao benefício das medidas preventivas instituídas nos Estados Unidos da América, principalmente em relação ao uso do código de barras para os sistemas de administração de medicamentos, o que reforça a necessidade de estudos em hospitais (BERDOT et al., 2015).

Os percentuais de erros de medicamento não se reduzem, apesar dos esforços nacionais e internacionais e da introdução dos cuidados de farmácia na supervisão das etapas de supervisão da administração de medicamentos em hospitais. Estudo realizado em hospital de nível terciário brasileiro apontou, depois de instituição de condutas preventivas para erros de medicamento, percentuais que variaram de 1,75%, relativo ao erro de horário de administração, até 11,4% para erros de preparo, dose e medicamento (DALMOLIN et al., 2013).

Essas evidências têm suscitado questionar os motivos pelos quais há número tão elevado de problemas relativos a medicamentos. Primeiramente, a atualização do conhecimento pelos profissionais de assistência à saúde sobre medicamentos não acompanha a proliferação de novos produtos no mercado. Segundo, a terapia medicamentosa tornou-se mais intensa. Em terceiro lugar, o sistema de uso de medicamentos tornou-se embaraçoso. O farmacêutico, cujo trabalho é o de tornar o uso de medicamentos mais seguro e racional, depara-se com “prescrições cada vez mais ilegíveis ou incompletas, prescrições com overdoses, subdoses e vias erradas de administração” (CLAUMANN, 2003).

Segundo Aizenstein e Tomassi(2011), os erros relacionados aos medicamentos podem ser classificados segundo prescrição, dispensação e administração, conforme se observa no **Quadro 2**.

**Quadro 2.** Classificação dos eventos relacionados a erros

| <b>Fase</b>   | <b>Erro</b>                                       | <b>Evento mais provável</b>  |
|---------------|---|--|
| Prescrição    | Ilegibilidade                                     | Troca de medicamento   |
|               | Falta de dados do paciente                        | Confusão entre pacientes   |
|               | Falta de dados da enfermaria e do prescritor      | Troca de pacientes de mesmo nome<br>Dificuldade de tirar dúvida  |
|               | Nome do medicamento                               | Troca de medicação   |
|               | Forma farmacêutica e vias de administração        | Doses e via de administração erradas   |
|               | Concentração do medicamento                       | Favorece overdose ou subdose   |
|               | Frequência de administração                       | Favorece overdose ou subdose   |
|               | Ausência de dose máxima “se necessário”           | Favorece overdose ou subdose   |
|               | Duração da terapia                                | Fator de confundimento, especialmente após alta hospitalar   |
|               | Oreintações de uso                                | Fator de confundimento, especialmente após alta hospitalar   |
|               | Interações medicamentosas ou farmacológicas       | Favorece eventos adversos ou reações adversas à medicamento  |
|               | Monoterapia incorreta                             | Aparente falha terapêutica   |
| Dispensação   | para enfermaria ou para paciente errado           | Redução do tempo de administração ou troca de medicamento  |
|               | Medicamento errado                                |  |
|               | Forma farmacêutica errada                         |  |
|               | Concentração errada                               |  |
|               | Horário errado                                    |  |
| Administração | Omissão   | Favorece sofrimento ao paciente por falta de administração de dose prescrita, antes da administração da nova dose, se houver   |
|               | Dose sem prescrição                               | Simula overdose, subdose, falha terapêutica ou reação adversa à medicamento por dose administrada errada, dose em duplicata, dose não prescrita ou fora dos parâmetros clínicos  |
|               | Preparação  | Simula overdose, subdose, falha terapêutica ou reação adversa à medicamento por diluições ou reconstituições, homogeneização incompleta das suspensões, medicamentos vencidos, medicamentos fotossensíveis sem proteção adequada, mistura de medicamentos incompatíveis, contaminação durante o preparo no manuseio descuidado |
|               | Forma farmacêutica ou via de administração errada | Favorece sofrimento ao paciente por aumento do risco de lesão. Quando o erro é do tempo de administração, considera-se atraso ou adiantamento de 70 min  |
|               | Dosagem errada                                    | Favorece sofrimento ao paciente por aumento do risco de lesão  |
|               | Não consentimento ou não aderência                | Indica falta de convencimento da Farmácia ou da Enfermagem, retardando recuperação   |

Fonte: Adaptado de Aizenstein e Tomassi (2011)

Essa classificação não só possibilita uniformização de resultados e possibilidade de comparação de estudos realizados em períodos distintos, para acompanhamento dos resultados, como também o controle da evolução da qualidade do hospital no que se refere à segurança do paciente (MORIMOTO, 2004; MIASSO et al., 2006; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Deve-se observar que essa classificação, tal qual a que a Organização Mundial de Saúde preconiza, traz o terceiro problema mais frequente para colocar em risco a integridade do paciente submetido a terapêutica medicamentosa – as interações fármaco-fármaco e fármaco a nutrientes, bebidas e mesmo suplementos alimentares, as quase têm sido investigadas exaustivamente (LEAPE et al., 1999; MORIMOTO, 2004; LOURO et al., 2007; RODRIGUES, 2009; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

## **2.4 Interação medicamentosa e eventos clínicos adversos**

### **2.4.1 Farmacoterapia em pacientes internados em UTI**

Pacientes de UTI apresentam maior risco de desenvolver interações medicamentosas que os pacientes de outras unidades. Além do risco atribuído à politerapia, a qual muitas vezes tais medicamentos são administrados simultaneamente, há o risco intrínseco resultante da gravidade da doença e da falência de órgãos (CULLEN et al., 1997). Além disso, mudanças no volume de distribuição dos medicamentos e de outros fatores farmacocinéticos também contribuem para reduzir a segurança dos medicamentos nesses pacientes (SPRIET et al., 2009).

A atividade do citocromo P450 e o efeito da glicoproteína P são determinantes de importantes processos farmacocinéticos de um número significativo de fármacos e estão envolvidas nos mecanismos de interações clinicamente importantes em UTI. Além do risco das interações fármaco-fármaco, os pacientes de unidades de terapia intensiva apresentam maior predisposição às interações fármaco-nutriente. Devido ao quadro clínico grave, estes pacientes recebem alimentação por meio de sondas nasoentéricas, nasogástricas ou ostomias. No entanto, estes dispositivos não são utilizados somente para administração de alimentos, muitas vezes são empregados também para administração de medicamentos. A consequência dessa prática é o

risco de eventos adversos como: obstrução da sonda, incompatibilidades físico-químicas e potenciais interações fármaco-nutriente (Heineck I, Bueno D, Heydrich, 2009).

A dimensão do impacto das IM na segurança do pacientes é evidenciada por pesquisas internacionais que determinam a associação entre interações e EAM, os quais apontam taxas variando de 2% a 6%, mas há escassa informação sobre a frequência dessas interações que resultaram em resultados adversos clinicamente importantes. Os estudos disponíveis sugerem que seja reduzido o número de interações que causam EAM, mas ressaltam que, quando elas ocorrem, podem significar ameaça à vida dos pacientes.

KAWANO et al. (2005) analisaram situações de risco envolvendo prescrições de midazolam no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, utilizando o medicamento flumazenila com rastreador. O flumazenila é um antídoto empregado nas intoxicações por midazolam e outros benzodiazepínicos. Verificaram que 33% das prescrições de flumazenila ocorreram devido a utilização de midazolam, sendo que em 23 das 26 (88,5%) prescrições havia medicamentos cuja administração conjunta com esse fármaco representou situação de risco para ocorrência de interações clinicamente relevantes. Essa pesquisa veio enfatizar a relevância de investigar a frequência de IM e suas consequências nos hospitais brasileiros.

O efeito das IM pode ser tardio ou imediato. Frequentemente as interações que envolvem indução de enzimas do citocromo P450 são tardias, assim é essencial o registro das informações sobre a ocorrência das IM tardias durante a internação na UTI, porque seus efeitos podem manifestar-se após a transferência do paciente para a unidade de internação. A informação sobre essas IM é importante para a equipe de saúde que irá dar continuidade ao cuidado ao paciente.

Uma estratégia para identificar essas interações e divulgar as informações é a conciliação de medicamentos na transição do cuidado. Pronovost et al. (2003) foram pioneiros em destacar a importância da conciliação de medicamentos na admissão e na transferência do paciente da UTI para as unidades de menor complexidade assistencial. Boockvar et al. (2006) reiteram a recomendação principalmente para pacientes idosos, dada a maior frequência com que as medicações interagem, infringindo-lhes sofrimento. Esses autores identificaram que 27,3% dos idosos

transferidos de UTI para unidade de enfermagem permaneceram com dor por interação medicamentosa. A OMS preconiza a conciliação de medicamentos como uma solução para garantia da segurança ao paciente nos diferentes níveis assistenciais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Medidas para melhoria da segurança do sistema de utilização de medicamentos são recomendadas por uma variedade de organizações internacionais de promoção da segurança do paciente e da qualidade em saúde e analisadas em diversas investigações. Direcionadas para a prevenção de IM, podemos citar a adoção de prescrição eletrônica integrada com sistema de suporte à decisão clínica, a conciliação de medicamentos na transição do cuidado e as ações clínico-assistenciais do farmacêutico (OSCANOA, 2004; MOYEN et al., 2008; MURTAZA et al., 2015).

Apesar da evidência da efetividade da prescrição eletrônica e dos sistemas de suporte de decisão clínica para segurança do paciente, pesquisas têm demonstrado que os médicos ignoram os alertas sobre IM emitidos por esses mecanismos. Uma das principais razões apresentadas pelos profissionais é a falta de informação objetiva sobre a relevância clínica das IM e suas consequências. A disponibilidade de informação adequada sobre a significância clínica das IM é essencial, principalmente, para os prescritores de UTI devido à complexidade do cuidado e à necessidade de decisões terapêuticas rápidas, especialmente quando se trata de pacientes hepatopatas ou nefropatas, cujas condições de saúde comprometem a farmacologia.

#### 2.4.2 Pacientes nefropatas e hepatopatas

A maioria dos fármacos ou de seus metabólitos é excretada, pelo menos, parcialmente pelo rim. Por ser órgão nobre, o rim deve ser poupado de injúrias, o que requer ajustes posológicos de fármacos nefrotóxicos. Adicionalmente, são necessários esquemas terapêuticos adequados às particularidades de cada paciente, do que decorre a necessidade de uma avaliação criteriosa da função renal para estabelecimento de alterações farmacocinéticas associadas à enfermidade de base do paciente e, quando necessário, instituição de procedimento dialítico.

A insuficiência renal pode provocar alterações na farmacocinética dos medicamentos, isto é, nas etapas de absorção, distribuição e metabolismo, influenciando no nível sérico e em suas relações dose-efeito. Há pouca informação sobre as funções intestinais na insuficiência renal, mas a absorção gastrointestinal de fármacos pode estar diminuída em pacientes com uremia, devido ao atraso no esvaziamento gástrico, pela presença de edema na região gastrointestinal e pela hemodiálise. O metabolismo de primeira passagem, também pode estar alterado. A diminuição na biotransformação dos fármacos pode produzir aumento nas concentrações sistêmicas e na biodisponibilidade. A diminuição na ligação às proteínas plasmáticas, ao contrário, proporcionará aumento na quantidade disponível para o metabolismo hepático, com aumento na quantidade removida durante o metabolismo de primeira passagem (PEREIRA, 2007).

A insuficiência renal pode modificar o volume de distribuição do fármaco devido às alterações em suas ligações às proteínas plasmáticas, o que modifica sua disponibilidade quantitativa para exercer o efeito terapêutico ou tóxico, e a sua porção disponível para ser eliminada pelo fígado ou rim. A diminuição da ligação do fármaco com as proteínas plasmáticas pode aumentar as suas concentrações séricas livres, com aumento em seu efeito farmacológico, especialmente, importante no caso da varfarina, fenitoína, salicilatos e teofilina (BAXTER, 2008; RIKER; FRASER, 2009).

A evolução da doença renal crônica está relacionada à hipertensão arterial, ao diabetes Mellitus, ao envelhecimento, devido à diminuição fisiológica da filtração glomerular. Além dessas, outras causas podem estar relacionadas, como glomerulonefrite, história familiar de doença renal crônica, rins policísticos, uso de medicamentos nefrotóxicos (MORIMOTO, 2004; JOSHUA et al., 2009).

O diabetes Mellitus é uma das causas mais importante de falência renal. Danifica os capilares sanguíneos dos rins diminuindo a taxa de filtração glomerular e aumentando progressivamente a excreção de albumina na urina e os níveis de creatinina e uréia na corrente sanguínea (MARQUITO et al., 2014). A inflamação crônica dos rins resulta em glomerulonefrite, com destruição gradual e progressiva dos glomérulos. No idoso, tanto a hipertensão como o diabetes mellitus predis põem à doença renal.

Quando o envelhecimento se associa ao uso constante de medicamentos nefrotóxicos, há maior risco de disfunção renal, como se verifica com o uso de antibióticos, como aminoglicosídeos e vancomicina, antivirais como aciclovir, quimioterápicos e alguns anti-inflamatórios não esteroidais, posto que a saúde é um continuum, do que decorre adequadamente afirmar que a anamnese e uma história clínica detalhada podem ser consideradas medidas de prevenção de eventos adversos à medicamento (PINTO, 2014).

Analogamente ao que se constata em pacientes nefropatas com relação à farmacocinética e farmacodinâmica, se observa em hepatopatas, ainda que por mecanismos distintos. O fígado é um órgão vital por possuir uma excelente capacidade de armazenamento, reserva e regeneração (BARBER et al., 2006; BARBOSA; FERREIRA, 2010).

Suas funções incluem participação no metabolismo de carboidratos, proteínas, lipídeos, vitaminas e hormônios endócrinos. Tem papel importante no controle e manutenção da glicemia. Também participa dos processos de digestão, principalmente digestão de lipídeos. Sintetiza bile e ácidos biliares essenciais para hidrólise da gordura da dieta e para absorção intestinal de ácidos gordurosos e outros lipídios, incluindo vitaminas lipossolúveis. Excreta catabólitos e diversas substâncias tóxicas. O fígado também tem importantes funções hematológicas como síntese dos fatores de coagulação, síntese de transferrina e da maioria das proteínas plasmáticas, além de realizar a hemocaterese (GUNARATNA, 2000).

Em face de todas essas funções, o comprometimento da função hepática é considerado um evento grave, que expõe o paciente a um risco consideravelmente maior de interações medicamentosas e reações adversas à medicamento. É interessante ressaltar o poder vicariante do fígado. Sua alta reserva funcional faz com que os sinais de insuficiência hepática só se manifestem quando cerca de 70 a 80 por cento da massa hepática funcional estiver comprometida (FAUSTO et al., 2006).

Diversos mecanismos agressores podem afetar a função hepática tanto de forma aguda quanto crônica. São eles: quadros hipóxicos e isquêmicos como choque e desidratação, quadros tóxicos, infecciosos, problemas congênitos e também quadros idiopáticos (BARBOSA; FERREIRA, 2010).

Todas essas agressões, em última análise, afetam o metabolismo, uma importante via para os efeitos farmacológicos de fármacos, pois a maioria dos fármacos é metabolizada antes de sua excreção, especialmente quando lipossolúveis. O metabolismo hepático é dividido em duas fases. Na fase I, enzimas transformam moléculas lipofílicas em moléculas mais polares por meio de reações de oxidação, redução e hidrólise. Parte das reações dessa fase é catalisada pelas enzimas do sistema oxidativo microsomal (citocromo P450). O metabolismo de fase II envolve o processo de conjugação com outras moléculas, como, por exemplo, ácido glicurônico, ácido acético e ácido sulfúrico aumentando a sua solubilidade do ligante em água o que facilita o processo de excreção (GUNARATNA, 2000; DUARTE, 2012).

Daí a consequência é que processos patológicos envolvendo este órgão influenciam a cinética de eliminação dos fármacos e seus metabólitos por diferentes mecanismos fisiopatológicos, incluindo redução da depuração hepatobiliar e modificações no volume de distribuição induzida pela deficiência da síntese de albumina ou ascites relacionadas à hipertensão. Doenças hepáticas podem modificar a cinética dos fármacos biotransformados no fígado pela redução das proteínas plasmáticas e alteração da ligação à fármaco e/ou diminuição do fluxo sanguíneo hepático, retardando, assim, o metabolismo dos fármacos (RIKER; FRASER, 2009; SOUZA et al., 2012).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar os potenciais eventos clínicos adversos à medicação decorrentes de interações medicamentosas em pacientes internados em unidade de terapia intensiva do Hospital da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) em Recife.

#### **3.2 Específico**

- Identificar as características demográficas e tempo de internação relacionado-as com potenciais interações medicamentosas;
- Avaliar o preenchimento das prescrições médicas com relação aos dados essenciais;
- Classificar os pacientes quanto à presença de doença de base hepáticaourenal;
- Traçar o perfil de paciente susceptível a potenciais interações medicamentosas em decorrência da presença dos possíveis fatores contribuintes clínicos e farmacológicos por um processo de pontuação.
- Classificar as interações medicamentosas potenciais quanto às características farmacológicas;
- Relacionar as interações medicamentosas potenciais com os parâmetros clínicos dos pacientes;
- Identificar e classificar os eventos clínicos adversos decorrentes das potenciais interações medicamentosas;
- Determinar a frequência de interações medicamentosas potenciais quanto ao tipo: farmacodinâmica, farmacocinética ou farmacêutica; e a classificação: fármaco-fármaco, fármaco-nutrição enteral e eventos adversos correspondentes;
- Contribuir com o serviço de farmácia hospitalar do Hospital das Clínicas da UFPE.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

A pesquisa compreendeu um estudo transversal, descritivo, exploratório e observacional, com abordagem analítica, a partir de dados secundários.

### **4.2 Local do estudo**

Elegeu-se a unidade de terapia intensiva do Hospital Universitário da UFPE, localizado na cidade de Recife. Trata-se de um hospital público com 371 leitos, integrante do Sistema Único de Saúde – SUS, considerado referência no Estado em ensino, pesquisa e formação de recursos humanos em diversas especialidades médicas de média e alta complexidade.

A UTI é caracterizada como geral, possui 11 leitos e atende pacientes clínicos e cirúrgicos. A equipe multiprofissional é composta de médicos, residentes, fisioterapeutas, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem.

### **4.3 Período do estudo**

O estudo foi realizado entre o período de junho de 2013 a dezembro de 2014.

### **4.4 População**

A população estudada foram as prescrições e prontuários dos pacientes internados, os quais foram segregados em três grupos segundo suas doenças de base da seguinte forma: pacientes hepatopatas (PH), pacientes nefropatas (PN) e pacientes sem hepato e nefropatias (NHNN). Além disso, dados como informações clínicas, resultados de exames complementares e registros da enfermagem relativos à administração de medicamentos, constantes no prontuário desses pacientes e relacionados ao mesmo período de internamento foram utilizados.

#### 4.4.1 Critérios de Inclusão

Para inclusão, os dados deveriam:

- a) referir-se a pacientes com idade igual ou maior que 18 anos, de ambos os sexos, independente de hipótese diagnóstica e/ou fatores de risco relacionados a eventos adversos de medicamento, na vigência de internação em unidade de terapia intensiva;
- b) constar de prescrição dois ou mais medicamentos tanto para fins terapêuticos quanto profiláticos, prescritos durante a internação em unidade de terapia intensiva;
- c) estar registrados em prontuário, quando fossem informações da evolução clínica do paciente, resultados de exames complementares, registros de preparo de medicamentos, assim como controle da administração dos mesmos, durante a internação em unidade de terapia intensiva.

#### 4.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa:

- a) dados de pacientes com menos de 24 horas de internação em unidade de terapia intensiva;
- b) casos nos quais estiveram ausentes a prescrição, o prontuário ou ambos os documentos relativos à internação em unidade de terapia intensiva.

### 4.5 Aspectos éticos

A investigação foi desenvolvida respeitando todos os princípios éticos constantes da resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde, sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Não houve intervenção direta com os pacientes. O sigilo e a confidencialidade dos dados coletados foram assegurados.

O projeto foi aprovado pela Diretoria de Ensino e Pesquisa da Instituição investigada e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco, sob o número ETIC 4333/14 (Anexo 14)

#### 4.6 Instrumento para coleta de dados

Para a operacionalização da coleta de dados foram utilizadas treze planilhas (ANEXOS) constituídas por quatro seções:

- a) Caracterização demográfica dos pacientes, por sexo e idade;
- b) Preenchimento da prescrição correspondente à análise de obediência aos preceitos legais que regem a redação desse documento emitido durante a internação em UTI, desde as primeiras 24 horas de internação até a alta hospitalar.

Caracterização farmacoterapêutica correspondente à classificação dos medicamentos por meio do sistema MicromedexDrug-Reax<sup>®</sup>(ANALYTICS, 2013), incluindo interações medicamentosas, interações farmacêuticas e reação adversa a medicamento.

- c) Caracterização clínica dos pacientes, por meio de índice de comorbidade de Charlson e índice *Simplified Acute Physiologic Score* (SAPS II – UTI adulto) e tempo de internação. Esses índices são validados em UTI e empregados na prática clínica e em investigações (LE-GALL, 2005).

#### 4.7 Variáveis

As variáveis consideradas no estudo foram agrupadas segundo fizessem referência ao paciente, ao fármaco ou às interações medicamentosas (Quadro 3).

Para categorização das variáveis, foram adotados como critérios similitude com estudos internacionais para possibilitar comparações dos resultados, no que concerne a idade, ao sexo e ao tempo de internação. Para todas as demais variáveis, foram adotados os critérios legais (relativos aos dados essenciais à prescrição, conforme preceituam as boas práticas em Farmácia) ou os parâmetros internacionais, como se procedeu para classificação das interações medicamentosas, os índices de Charlson e SAPS II.

Na caracterização de alterações em exames complementares, o critério de normalidade ou alteração adotado concordou com o constante no prontuário, obedecendo, portanto, aos pontos de corte admitidos para cada determinação ou interpretação de resultados.

**Quadro 3.** Classificação, nível de mensuração, conceito e categorização das variáveis do estudo.

| VARIÁVEIS                                    | NÍVEL DE MENSURAÇÃO               | CONCEITO E CATEGORIZAÇÃO   |
|--|-----------------------------------|--|
| Idade  | Quantitativa, contínua, de razões | Tempo de vida aferido em anos.<br>Categorizado em intervalos de classe com 10 anos de amplitude e como mediana e amplitude interquartílica   |
| Sexo   | Qualitativa, nominal              | Informação constante de prontuário<br>Masculino, feminino  |
| Tempo de internação                          | Quantitativa, contínua, de razões | Intervalo de tempo entre admissão do paciente na UTI e alta para outra área ou por óbito<br>Categorizado em intervalos de classe com 10 dias de amplitude e como mediana e amplitude interquartílica   |
| Índice de comorbidade de Charlson            | Quantitativa, discreta            | Expressa a gravidade do quadro clínico dos pacientes, com base no risco relativo<br>Categorizada segundo pontuação atribuída em intervalo de 0 a 5 pontos.   |
| Simplified Acute Physiologic Score (SAPS II) | Quantitativo, discreto            | Índice que indica a gravidade do quadro clínico e a estimativa de sobrevida do paciente<br>Categorizada pela pontuação atribuída em intervalo de 0 a 90 pontos.  |
| Doença de base para risco de IM              | Qualitativa, nominal              | Categorização segundo registro de diagnóstico em prontuário<br>Hepatopata (PH); nefropatia (PN) e não nefropatia/ não hepatopata (NHNN)  |
| Dados essenciais de prescrição               | Qualitativa, nominal              | Identificação de obediência aos preceitos legais que regem a redação de prescrição de medicamentos<br>Categorizada como correta ou incorreta, com descrição de incorreções   |
| Interação medicamentosa potencial            | Qualitativa, nominal              | Possível ação de um medicamento sobre outro, alterando seu efeito<br>Categorização por mecanismos de ação, como farmacodinâmica, farmacocinética de absorção, farmacocinética de metabolismo e desconhecida  |
| Fármacos em interação                        | Qualitativa, nominal              | Grupo de substâncias em potencial interação<br>Categorizadas como fármaco- fármaco e fármaco-nutriente   |
| Interações farmacêuticas                     | Qualitativa, nominal              | Possível ação de um medicamento sobre outro, alterando sua propriedade físico-química<br>Categorizado em incompatíveis, compatíveis e não testada  |
| Caracterização farmacoterapêutica            | Qualitativa nominal               | Tipo de fármaco segundo mecanismo metabólico ou ação<br>Categorizados como metabolização pela família do citocromo P450; baixo índice terapêutico; prolongadores do intervalo QT; uso parenteral; dependentes do tempo de infusão e alta afinidade a proteínas plasmáticas |
| Evento clínico adverso (ECA)                 | Qualitativa, ordinal              | Alterações metabólicas, clínicas ou de exames complementares potencialmente atribuíveis à medicamento<br>Categorizados em eventos clínicos aparentes, sem eventos clínicos aparentes justificados e sem eventos clínicos aparentes não justificados                        |
| Classificação do escore                      | Quantitativa, ordinal             | Classificação dos pacientes susceptíveis a possíveis interações medicamentosas<br>Categorizados em risco baixo, médio, alto e altíssimo  |

#### 4.8 Elaboração do escore

Os critérios utilizados para elaboração do escore foram as variáveis relacionadas aos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes e as características farmacoterapêuticas e farmacológicas dos medicamentos prescritos para os pacientes internados na unidade de terapia intensiva. Foram utilizadas duas categorias para pontuação do escore: presença ou ausência das variáveis acima citadas. O somatório dos itens gera uma pontuação que foi elaborada para classificar os pacientes em baixo, médio, alto e altíssimo grupos de risco. O Quadro 4 abaixo representa as pontuações e classificações dos níveis propostos.

**Quadro 4.** Distribuição das variáveis quantitativas estudadas dos medicamentos (caracterização farmacoterapêutica) e dos pacientes (caracterização clínica).

| Caracterização farmacoterapêutica                                      | Pontuação |
|--|-----------|
| Medicamentos usados com finalidade de antídotos                        | 1<br>0    |
| Medicamentos opioides x laxantes                                       | 1<br>0    |
| Medicamento tempo depende durante sua administração por via parenteral | 1<br>0    |
| Medicamentos administrado por via parenteral                           | 1<br>0    |
| Indutor do prolongamento do intervalo QT                               | 1<br>0    |
| Índice terapêutico estreito  | 1<br>0    |
| Forte ligação com proteínas plasmáticas                                | 1<br>0    |
| Ação no citocromo P450   | 1<br>0    |
| Número de medicamentos > 10 unidades prescrito por paciente            | 1<br>0    |
| Caracterização clínica dos pacientes internos                          |           |
| Tempo de internamento > 10 dias  | 1<br>0    |
| Tempo de tromboplastina parcial > 100s                                 | 1<br>0    |
| Alteração de glicemia  | 1<br>0    |
| Distúrbios eletrolíticos   | 1<br>0    |
| Índice de SAPS II > 40   | 1<br>0    |
| Índice de Co-morbidade de Charlson > 5                                 | 1<br>0    |
| Elevação das transaminases e bilirrubina 2x ao limite superior         | 1<br>0    |

|   |        |
|---|--------|
| Elevação de creatinina ou uréia sérica 2x o valor basal | 1<br>0 |
| Idade > 60 anos   | 1<br>0 |

Legenda: 0 para ausência do item e 1 para presença do item

Pontos = 0 – 3 (BAIXO RISCO)  
 3,1 – 6 (MÉDIO RISCO)  
 6,1 – 9 (ALTO RISCO)  
 > 9 (ALTÍSSIMO RISCO)

**Quadro 5.** Condutas a serem realizadas pelos profissionais farmacêuticos de acordo com a pontuação estimada pelo escore de risco.

|  |
|--|
| <p>ALTÍSSIMO E ALTO RISCO: Exigindo prioridade no monitoramento do paciente (análise diária)</p> <p>Análise de prescrição das Unidades de Internamento:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Verificar dos medicamentos não padrão com alternativas técnicas para substituição;</li> <li>2. Participar de reuniões das respectivas clínicas e visitar os pacientes;</li> <li>3. Verificar interações medicamentosas e incompatibilidades;</li> <li>4. Verificar esquemas de tratamentos (Administração; tempo de administração; posologia; tempo de tratamento; investigação dos offlabel);</li> <li>5. Registrar as intervenções farmacêuticas nas respectivas unidades.</li> </ol> <p>MÉDIO RISCO: Não tem caráter de emergência no monitoramento do paciente (análise a cada 3 dias)</p> <p>BAIXO RISCO: Apenas observar (análise a cada 7 dias)</p> |
|--|

#### 4.9 Procedimentos para coleta

A coleta de dados foi realizada através de análises documentais das prescrições médicas oriundas da Farmácia Central e dos prontuários.

A partir da recepção de prescrição de paciente internado na UTI, procedia-se à tramitação para liberação dos medicamentos ou suplementos alimentares e a prescrição era colocada em uma caixa para que se aguardasse o transcurso de 24 horas de internamento. Caso o paciente não fosse transferido ou tivesse alta, procedia-se à identificação do paciente, que passava a integrar esta pesquisa.

A seguir, eram consideradas as variáveis clínicas e de exames complementares do paciente para sua caracterização, juntamente com a pontuação pelos índices de Charlson e SAPS II, caso não constassem no prontuário. Esses índices já foram validados em UTI e atualmente são empregados na prática clínica e em investigações (LE-GALL, 2005).

O índice de comorbidade de Charlson foi obtido pela soma dos respectivos escores das condições clínicas do paciente, das informações disponíveis no prontuário e nas prescrições médicas. É um método de classificação de gravidade que utiliza dados dos diagnósticos secundários e da idade para atribuir o risco de morte ao paciente. Com base no risco relativo, dezenove condições clínicas integram o índice. Para cada uma dessas condições, é atribuída uma pontuação, representada por um peso que varia entre um e seis. Para gerar um escore único, comparável entre faixas etárias, a idade do paciente é um dos fatores do índice e assume fator ponderal (CHARLSON et al., 1987, 1994).

O SAPS II é um índice de medida de gravidade empregado para pacientes adultos internados em UTI. É composto por dezessete variáveis, sendo doze fisiológicas agudas (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, temperatura, sódio sérico, bicarbonato sérico, bilirrubina e escala de Glasgow), idade, tipo de admissão, doença preexistente. O escore final do índice é o resultado do somatório da pontuação das variáveis e indica a gravidade do paciente. Quanto maior a pontuação obtida, maior é o risco do paciente e menor a probabilidade de sobrevivência (LE-GALL, 2005).

Foram considerados os índices de gravidade clínica dos pacientes avaliados logo após as 24 horas de internamento. O cálculo do índice SAPS foi realizado com base na planilha eletrônica disponível em <http://www.sfar.org/scores2/saps2.html>.

Teve então início a análise das prescrições, para determinação de categorizações segundo mecanismo de ação, dose, tempo de uso e identificação das interações medicamentosas possíveis, utilizando a base de dados informatizada MICROMEDEX DRUG-REAX<sup>®</sup> da literatura internacional, a qual é considerada uma das bases de dados mais completas (ANALYTICS, 2013). Essa análise foi repetida a cada nova prescrição.

Os fármacos foram analisados e classificados de acordo com as características farmacológicas de metabolização pela família do citocromo P450; medicamentos com baixo índice terapêutico; medicamentos que prolongam o intervalo QT (medida de duração total da atividade elétrica ventricular); medicamentos de uso parenteral; medicamentos dependentes do tempo de infusão e medicamentos com alta afinidade nas proteínas plasmáticas. Identificadas por literatura de respaldo internacional

A partir de visitas periódicas à UTI, foram colhidos os dados relativos aos controles de Enfermagem de preparo e administração dos medicamentos, possíveis reações adversas à medicamento, possíveis interações medicamentosas.

Ainda para a coleta dos dados, a cada vez que se identificava uma potencial interação medicamentosa, o pesquisador mantinha contato com a equipe médica para discutir o risco de evento adverso à medicamento, bem com identificar modificações clínicas ou laboratoriais que o corpo clínico não atribuía à evolução clínica do paciente.

Os critérios de rastreabilidade de eventos adversos à medicamento (EAM) foram: os sintomas, queixas, complicações, exames laboratoriais e ocorrências relatadas nos prontuários, que podem ser interpretados como ECA, conforme descrito por Forteret al. (2004) e Morimoto et al. (2004).

#### **4.10 Análise dos dados**

Foram utilizados os programas computacionais IBM/SPSS *Statistical* versão 13.0 para Windows e Excel (2010) para organização e análise dos dados.

Os resultados estão apresentados em forma de tabela com distribuição de frequências absolutas e relativas de variáveis qualitativas. As variáveis de idade e tempo de internação foram expressas também como mediana e amplitude interquartílica, dado que os dados não se mostravam homogêneos, com distribuição normal para serem resumidos por média e desvio-padrão.

Para verificar a existência de associação entre as variáveis, foram empregados o Teste Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher para as variáveis categorias, ambos em nível de significância de 0,05.

Para verificar a confiabilidade do tipo consistência interna dos parâmetros utilizados na construção do escore foi empregado o coeficiente Alfa de Cronbach (0,87) e para verificar a correlação entre esses parâmetros foi aplicado o Kappa *Statistical*.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Caracterizações relativas ao sexo, à idade e ao tempo de internamento

Ao se avaliar a possibilidade de interações medicamentosas, deve-se atentar para fatores determinantes de sua ocorrência, tais como a natureza química do fármaco, o número de medicamentos utilizados, a idade avançada e a presença de doenças renais ou hepáticas (MARQUITO et al., 2014). Inicialmente os pacientes foram divididos em três grandes grupos de acordo com a doença de base. Os dois primeiros grupos foram constituídos por pacientes hepatopatas e nefropatas, respectivamente. O terceiro foi composto por pacientes que não apresentaram doenças hepáticas ou renais.

Foram analisadas 1.372 prescrições relativas a 200 pacientes internados na UTI, as quais foram emitidas durante 18 meses referentes ao período do estudo. A mediana encontrada a partir da razão entre o número de medicamentos por prescrição foi igual a 12,3 e o número de prescrições por pacientes variou entre 6 e 7 unidades durante o tempo total de internamento. Todas as variáveis analisadas entre os grupos foram expressas em forma de percentuais, sendo desta forma possível a comparação entre eles.

A análise das características demográficas dos pacientes, apresentadas na Tabela 1, mostrou que houve maior frequência de pacientes sem hepatopatia e nefropatia (48,5%) internados na UTI durante o período avaliado. Em todos os grupos, houve predominância de pacientes do sexo masculino, traçando-se assim um perfil de uma UTI masculina, semelhante aos resultados de CEDRAZ (2014). Destaca-se a variação entre o sexo foi maior entre pacientes do grupo dos hepatopatas, que apresentou o triplo de pacientes do sexo masculino. Tal predominância pode estar atrelada ao fato de que a maior parte dos pacientes hepatopatas apresentava quadro de cirrose alcoólica, prática sócio-cultural mais vinculada ao sexo masculino.

**Tabela 1.** Características demográficas e tempo de internação associadas à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em uma na UTI de Hospital Universitário – Recife, Pernambuco, Brasil

| Variáveis                               | PH<br>n (%) | Grupo<br>PN<br>n (%) | NHNN<br>n (%) | p-valor     |
|---|-------------|----------------------|---------------|-------------|
| <b>Sexo</b>                             |             |                      |               |             |
| Masculino                               | 27 (77,1)   | 39 (57,4)            | 55 (56,7)     | 0,085 *     |
| Feminino                                | 8 (22,9)    | 29 (42,6)            | 42 (43,3)     |             |
| <b>Idade &gt; 60 anos</b>               |             |                      |               |             |
| Sim                                     | 19 (54,3)   | 44 (64,7)            | 65 (67,0)     | 0,401 *     |
| Não                                     | 16 (45,7)   | 2 (35,3)             | 32 (33,0)     |             |
| <b>Tempo de Internação &gt; 10 dias</b> |             |                      |               |             |
| Sim                                     | 33 (94,3)   | 63 (92,6)            | 91 (93,8)     | 0,930<br>** |
| Não                                     | 2 (5,7)     | 5 (7,4)              | 6 (6,2)       |             |

Legenda – n - total de pacientes; PH – pacientes hepatopatas; PN – pacientes nefropatas e NHNN – pacientes não hepatopata e não nefropata;(\*) Teste Qui-Quadrado (\*\*) Teste Exato de Fisher

Com relação à idade, mais de 50% dos pacientes possuíam acima de 60 anos nos três grupos estudados, e, a média de idade variou em torno de 16% do valor médio. Já o tempo de internamento na UTI foi estatisticamente semelhante entre os grupos, mais de 90% dos pacientes ficaram internados por um tempo superior a 10 dias (Tabela 1).

As características de idade e tempo de internamento dos pacientes incluídos neste estudo foram influenciadas pelo perfil de uma unidade de terapia intensiva, pela complexidade do cuidado em hospitais universitários e pelo critério de inclusão relativo ao tempo de internamento. Em estudo caso-controle, CRUCIOL-SOUZA *et al.* (2006) encontraram chance 40% maior de interação em pessoas acima de 55 anos de idade. Gagne *et al.* (2008), em estudo retrospectivo utilizando base de dados de pacientes ambulatoriais, também encontraram associação entre idade (idosos) e tempo de internamento.

## 5.2 Análise farmacêutica das prescrições médicas

A prescrição médica é a transcrição do planejamento terapêutico, no formato de comandos, a serem executados pela equipe de apoio ao tratamento do paciente. No Brasil, a elaboração da prescrição é amparada legalmente sob diferentes legislações tais como o Decreto nº 20931, Lei nº 5991, RDC nº 10/01, Código de

ética médica e a Resolução CFM nº 1246/88. Assim, uma prescrição que atenda aos requisitos legais aumenta a segurança da terapêutica do paciente internado.

A Tabela 2 mostra os dados de inscrição e subscrição que fazem parte dos componentes essenciais que legalmente devem estar presentes na prescrição, bem como os percentuais de omissão destes dados nas prescrições emitidas na UTI do Hospital Universitário da UFPE durante o período deste estudo.

Sabendo que a omissão de alguma dessas informações pode comprometer a segurança do paciente, os itens com maior frequência (acima de 50%) de omissão nas prescrições analisadas foram: forma farmacêutica, a via de administração, informações sobre a diluição, o tempo de infusão dos medicamentos injetáveis e o horário de administração (aprazamento). Já a relação entre a omissão dos dados essenciais e as potenciais interações medicamentosas mostrou maior frequência nos itens forma farmacêutica e via de administração, que foram observados em mais de 50% das prescrições.

**Tabela 2.** Distribuição percentual dos itens obrigatórios omitidos nas prescrições médicas, associados a interações medicamentosas, emitidas na UTI do Hospital Universitário de Recife, Pernambuco, Brasil.

| Dados essenciais das prescrições médicas     | Frequência (%) | PIM(%) |
|--|----------------|--------|
| Inscrição                                    |                |        |
| Nome do fármaco                              | 31,7           | 6,3    |
| Forma farmacêutica                           | 51,9           | 60,1   |
| Subscrição                                   |                |        |
| Posologia                                    | 3,0            | 74,0   |
| Dose dos medicamentos                        | 21,1           | 2,9    |
| Diluição dos medicamentos                    | 56,4           | 33,6   |
| Via de administração                         | 65,0           | 56,0   |
| Tempo de infusão dos medicamentos injetáveis | 85,3           | 44,7   |
| Aprazamento                                  | 0              | 88,0   |

PIM % - percentual de Potenciais de Interações Medicamentosas.

O número de prescrições estudadas na unidade de terapia intensiva foi semelhante em comparação com o descrito em pesquisas publicadas no país e no exterior (HAMMES et al., 2008, LIMA; CASSIANI, 2009, SIERRA et al., 1997). A sistemática de prescrição adotada nessa UTI é o principal determinante desse resultado. O emprego de uma prescrição padronizada e pré-digitada diminui erros devido à legibilidade, reduz o tempo de elaboração da prescrição e facilita a adesão a protocolos institucionais. Por outro lado, gera um excesso de itens a serem

analisados durante o aprazamento e dispensação, maior número de folhas de prescrição, fatores que podem predispor aEAM. Essa questão reforça a natureza sistêmica e as interfaces do processo de utilização de medicamentos, exigindo avaliações na perspectiva dos elementos que compõem as prescrições médicas, para garantir um sistema de utilização de medicamentos seguro em todos os seus processos. A análise da prescrição medicamentosa representa umas das possíveis fontes de informações para realização de estudos sobre o uso de medicamentos e suas consequências, sendo a primeira etapa da cadeia de utilização de medicamentos e importante elo de comunicação entre profissionais envolvidos no cuidado ao paciente (CARDINAL, 2014).

De acordo com CASSIANI (2004), os erros de medicamento (EM) podem estar relacionados, entre outros, a problemas na prescrição, como a seleção incorreta de medicamentos, prescrição ilegível e omissão de informações. A correta especificação da forma farmacêutica a ser administrada também se faz necessária para evitar as falhas em relação à via de administração dos medicamentos.

Neste estudo foi identificado um percentual significativo de 51,9% de prescrições que não continham dados sobre a forma farmacêutica e via administração. NÉRI et al.(2004) e CRUCIOL-SOUZA et al. (2008) também identificaram prescrições sem indicação da forma farmacêutica a ser administrada com percentuais próximos aos do presente estudo, 48,6% e 10,1%, respectivamente. Ainda sobre o estudo de Cruciol-Souza e colaboradores (2008), os autores destacaram que quando o hospital disponibiliza apenas um produto contendo o fármaco prescrito, embora a prescrição continue incompleta perante a legislação, o paciente não sofre as consequências da falta desta informação, porém tal afirmação vai de encontro aos dados do estudo que demonstram a relação entre a omissão de dados essenciais nas prescrições médicas com significativo percentual de interações medicamentosas.

A falta de informação em relação ao modo de utilização e a via de administração dos medicamentos podem levar a interações medicamentosas e até a uma significativa redução na absorção do medicamento, alterando, assim, a sua biodisponibilidade (NÉRI, 2004).

Algo que merece reflexão no presente estudo são os resultados que teoricamente não geraram uma coerência, como por exemplo, o aprazamento e a

posologia. Todas as prescrições apresentavam o aprazamento para o correto horário na administração dos medicamentos, porém verificou-se um alto percentual de interações medicamentosas relacionados ao aprazamento (88%) das prescrições. A determinação dos horários de administração, muitas vezes estava relacionada às normas da Instituição, bem como aos hábitos de trabalho da equipe de enfermagem, que não aprazam medicamentos em horários específicos, no intuito de evitar esquecimentos ou interferências na administração dos medicamentos.

Apesar de não ser foco principal do estudo, verificou-se que os horários eram sempre os mesmos, evitando a administração dos medicamentos em horários críticos, como por exemplo: o horário de visitação de familiares e troca de plantão, repetindo uma prática que ocorre em vários serviços, que priorizam atender as rotinas institucionais do que atender as necessidades dos pacientes.

Além disso, cabe destacar que o aprazamento simultâneo de medicamentos representa um fator de risco para ocorrência de IM, especialmente aquelas que afetam a absorção e distribuição dos agentes terapêuticos e as Incompatibilidades farmacêuticas. É importante considerar que, conforme CRUCIOL-SOUZA et al. (2008), a especificação do esquema do horário deve ser individualizada, sendo fundamental sua presença nas prescrições. A interação com medicamentos se fundamenta em dados estatísticos que mostram que 53% das IM são favorecidas pelo aprazamento realizado pelo enfermeiro (OPAS; 2005).

Elevados índices de ausência da posologia (40,09%) foram encontrados por PECLY et al. (2006) que analisaram prescrições ambulatoriais em um hospital no Rio de Janeiro, e, segundo esses autores, a omissão de informações referentes a posologia é preocupante pois, dentre outros, prejudica o paciente quando aumenta o tempo de sua hospitalização, além do aumento dos gastos em saúde. Néri (2011) e Aguiar et al. (2006) encontraram, respectivamente, 26,30% e 11,80% das prescrições sem a posologia descrita.

Neste estudo os índices foram baixos em relação aos estudos anteriores, apenas 3% das prescrições não constavam as posologias, resultados justificados por se tratar de uma UTI e adesão de 100% da enfermagem no aprazamento das prescrições, dados essenciais interligados onde a triagem da enfermagem na realização do aprazamento depende diretamente da posologia preenchida nas

prescrições, porém como já foi ressaltado anteriormente foi um dado que também apresentou um alto percentual de relação com interações medicamentosas (74%).

É interessante destacar também o tempo de infusão dos medicamentos injetáveis, que apresentou alto percentual de omissão nas prescrições. Dado importante principalmente nas interações farmacêuticas, uma vez que quanto maior for o tempo de administração do medicamento, maior a probabilidade de interação, um equívoco ou engano na preparação do medicamento possivelmente comprometerá sua estabilidade físico-química e terapêutica, podendo gerar danos irreversíveis aos pacientes.

A identificação do medicamento e informações completas sobre ele e seu modo de administração são essenciais para que este seja administrado na dose, via, forma farmacêutica e frequência/horário de administração adequados. No estudo não foi encontrada nenhuma prescrição que respeitasse todos esses dados, revelando assim maior possibilidade de erros de medicamento. Porém deve-se levar em consideração também a estrutura econômica da Instituição e o seu perfil de atendimento. O Hospital de estudo, por exemplo, não dispunha de recursos e nem de uma política de conduta profilática para se evitar os erros de prescrição. Além desse levantamento foi verificada a relação entre os itens omitidos nas prescrições médicas e as interações medicamentosas. De acordo com os dados analisados, não foi possível afirmar que as potenciais interações medicamentosas estão diretamente ligadas ao não preenchimento correto das prescrições.

O local do estudo, um hospital escola com características acadêmicas, pode exercer efeitos negativos, como por exemplo, o número de prescritores por paciente, aumentando o fator de risco para exposição a interações medicamentosas (TAMBLYN et al., 1996). No caso da Instituição em estudo, o número elevado de médicos, ao todo 21 médicos em escalas de plantões, com diferentes tipos de formação, sem a presença de um diarista, além do grande volume de acadêmicos e residentes, podendo trazer prejuízos à viabilidade de todo o processo de assistência ao paciente, como por exemplo, uniformidade da conduta médica no preenchimento de fichas, formulários, prontuários e prescrições médica.

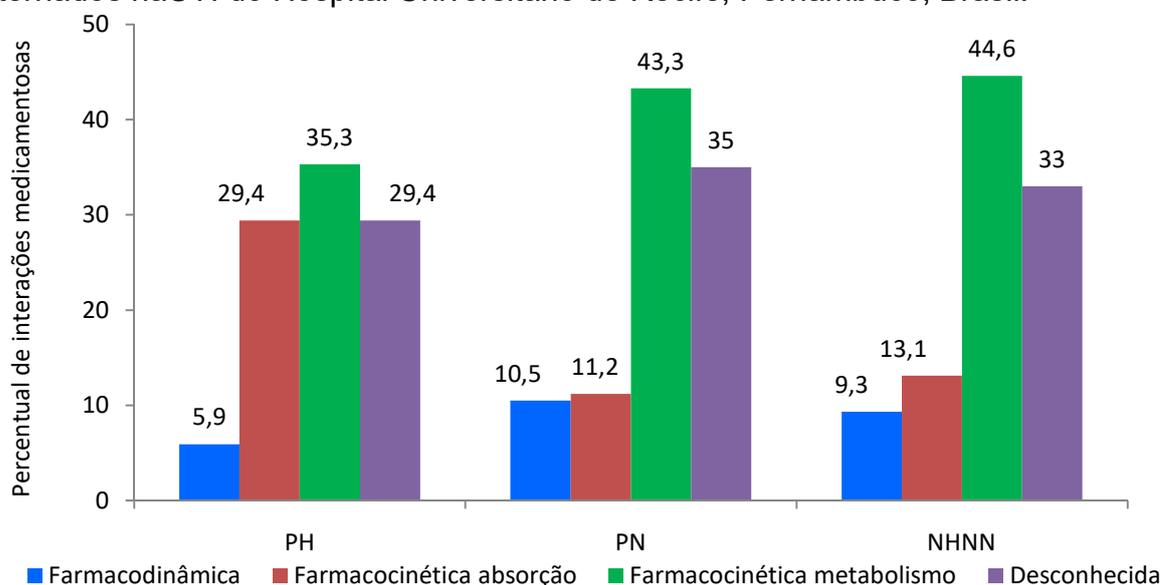
Neste contexto, ressalta-se que erros com medicações podem ser evitados, sendo que o cuidado contínuo com o uso das mesmas é importante e deve ser prioridade nos serviços de saúde, envolvendo todos os profissionais direta ou

indiretamente ligados aos cuidados dos pacientes (CAVALLINI;BISSON, 2010). Araújo e Uchôa em 2011 também sugeriram a adoção da prescrição eletrônica, o treinamento dos prescritores, à utilização de protocolos clínicos, a padronização dos processos e uma maior atuação dos farmacêuticos clínicos como estratégias para minimizar os erros de prescrição.

### 5.3 Potenciais interações medicamentosas: identificação e classificação

Identificou-se diferença significativa ( $\chi^2=13,86$ ;  $p=0,0313$ ) na distribuição de frequências dos tipos de interações medicamentosas segundo o grupo o qual o paciente pertencia. Dentre os hepatopatas, não houve diferença estatística de frequência entre os tipos de interações entre os fármacos. Predominou o tipo farmacocinético metabólico em todos os grupos, porém houve diferença quanto às potenciais interações relacionadas à farmacocinética de absorção (quando comparados os diferentes grupos), a qual foi mais frequente dentre os hepatopatas (**Gráfico 1**).

**Gráfico 1.** Distribuição das potenciais interações medicamentosas identificadas nas prescrições, classificadas segundo o tipo de interação e os grupos de pacientes internados na UTI do Hospital Universitário de Recife, Pernambuco, Brasil.



Ao considerar prescrições havia associação de medicamentos com nutrição parenteral, cujas interações já foram identificadas e comprovadas previamente em pesquisas *in vitro*, portanto interações farmacêuticas fármaco-nutriente. Identificou-

se que, dentre as 171 interações farmacêuticas, as incompatibilidades medicamentosas não testadas representaram mais de 50% dos casos em todos os grupos de pacientes analisados, como mostra a **Tabela 3**.

**Tabela 3.** Distribuição de frequência das interações farmacêuticas segundo compatibilidades detectadas nas prescrições de pacientes na UTI do Hospital Universitário de Recife, Pernambuco, Brasil.

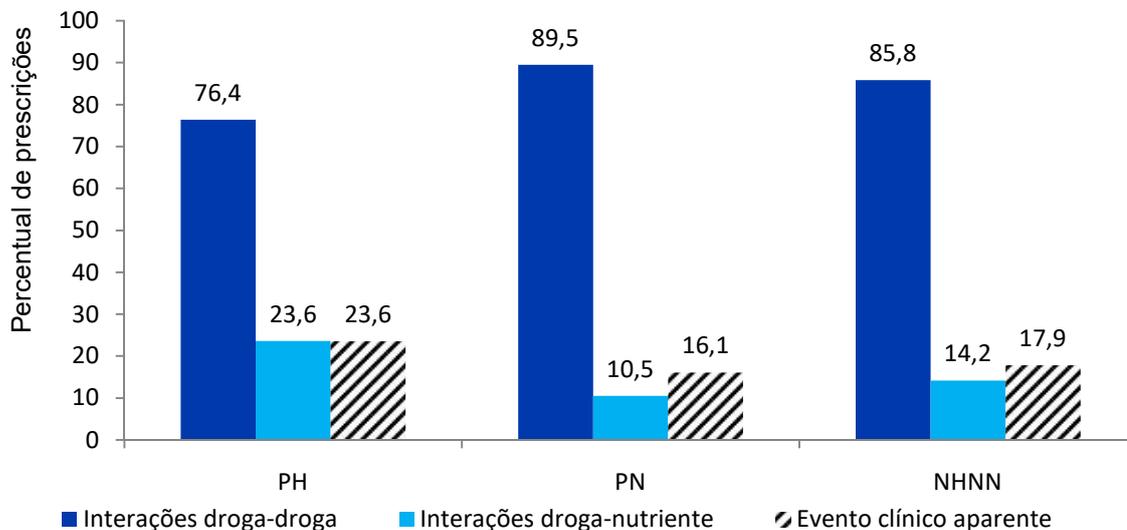
| Grupos de pacientes segundo doença de base | Total de interações farmacêuticas | Incompatíveis |      | Compatíveis |      | Não testada |      |
|--|-----------------------------------|---------------|------|-------------|------|-------------|------|
|  |                                   | n             | %    | n           | %    | n           | %    |
| PH   | 29                                | 5             | 17,2 | 7           | 24,2 | 17          | 58,6 |
| PN   | 73                                | 13            | 17,8 | 21          | 28,8 | 39          | 53,4 |
| NHNN                                       | 69                                | 8             | 11,6 | 25          | 36,2 | 36          | 52,2 |

Legenda: PH – pacientes com hepatopatia; PN – pacientes com nefropatia e NHNN – pacientes não hepatopatia e não nefropatia

A partir da análise dos medicamentos constantes em cada prescrição, foram identificadas as interações medicamentosas e os possíveis eventos adversos delas decorrentes, a partir de informações extraídas da base de dados MICROMEDEX<sup>®</sup>, bem como uma frequência maior de interações fármaco-nutriente no grupo dos hepatopatas. No entanto nenhuma desses parâmetros avaliados alcançou significância estatística ( $\chi^2=1,38$ ;  $p_{unicaudal}=0,120$ ).

Os EAM relacionados a uma ou mais IM, identificados pela análise das prescrições e da evolução clínica registrada nos prontuários, estão representados no Gráfico 2 pela coluna hachurada. Esses eventos adversos relacionados a medicamentos foram mais frequentes dentre os pacientes hepatopatas, colocando em risco cerca de 7% mais pacientes que nos grupos PN e NHNN (**Gráfico 2**).

**Gráfico 2.** Classificação das possíveis IM e os possíveis eventos adversos a medicamento, detectados nas prescrições de pacientes da UTI do Hospital Universitário de Recife, Pernambuco, Brasil.



PH – pacientes hepatopata; PN – pacientes nefropatas e NHNN – pacientes sem hepatopatia e nefropatia.

A ocorrência de adversas interações entre medicamentos administrados tem incidência proporcional à quantidade de fármacos usados simultaneamente. A frequência de interações medicamentosas significativas saltou de 3% em pacientes com uso de até seis medicamentos para 20% quando é feito uso de dez medicamentos diferentes (LIMA, 2007).

Neste estudo a média de medicamentos administrados foi de 12 (doze) medicamentos por pacientes internados. Ressalta-se que o número de medicamentos utilizados é descrito na literatura como um importante preditor de potenciais interações medicamentosas. Estudos realizados em UTI brasileiras detectaram uma média de medicamentos prescritos na mesma ordem de grandeza (LIMA; CASSIAN, 2009, ROSSIGNOLI; GUARIDO; CESTARI, 2006). A média de medicamentos administrados em um estudo espanhol foi 14,7 medicamentos / paciente (SIERRA et al., 1997). Em uma UTI de trauma norte-americana o número de medicamentos variou de dez a vinte medicamentos por paciente (BOUCHER et al., 1990).

O tipo de interação predominante que justifique as potenciais interações medicamentosas entre os grupos foi o farmacocinético. O tipo farmacocinético metabólico predominou no grupo de nefropatas e o grupo não nefropatas e não

hepatopatas. O grupo hepatopata não apresentou diferença de frequência no mecanismo farmacocinético metabólico e nem entre os demais mecanismos, já que esse grupo de pacientes apresentava algum tipo de comprometimento hepático.

Neste estudo, o maior número de interações farmacêuticas foi entre os medicamentos administrados por bomba de infusão contínua, fato que pode estar relacionado aos medicamentos característicos prescritos nas unidades de terapia intensiva, tais como analgésicos, sedativos, hipoglicemiantes e drogas vasoativas. De modo geral, o tempo de administração de cada medicamento intravenoso é determinado em função do princípio ativo (farmacocinética), da ação desejada e do volume a serem administrados. Dessa forma quanto maior o tempo de infusão de um medicamento, maior a probabilidade de interação, sendo essas variáveis determinantes para possíveis interações farmacêuticas, devendo-se considerar ainda algumas características do paciente, como o peso, idade e vias de acesso, estado de consciência e etc. Já foi exposto no presente estudo que a omissão de dados como a diluição e o tempo de duração na administração dos medicamentos são parâmetros que possam contribuir para justificar os altos índices de interações farmacêuticas.

Porém mais da metade dos casos de interações farmacêuticas ainda não foram testadas *in vitro* gerando uma preocupação na equipe ou profissional responsável pela conduta a ser tomada. O simples veto da administração medicamentosa inviabilizaria todo o processo de assistência em grande parte dos pacientes que se encontravam com incompatibilidades farmacêuticas em suas prescrições.

No **Gráfico 2**, o grupo dos pacientes hepatopatas foi o que apresentou maior percentual de eventos clínicos. Segundo AMARILES et al. (2012), as interações medicamentosas de relevância clínica estão relacionadas (cerca de 60-70%) com a indução ou inibição da atividade metabólica do fígado ou com alterações de biodisponibilidade (cerca de 20-25%), incluídas as interações relacionadas às alterações de pH, metabolismo pré-sistêmico e atividade da glicoproteína P. Em geral, uma porcentagem menor das interações farmacocinéticas está relacionada a excreção renal (5-10%) ou com a distribuição do medicamento (menos de 5%).

Assim, o conhecimento das características da interação medicamentosa que ocorrem em um determinado contexto assistencial subsidia o planejamento de ações

de prevenção e acompanhamento das consequências clínicas das interações VIEIRA et al. (2012).

#### 5.4 Características farmacoterapêuticas associadas a potenciais interações medicamentosas

A Tabela 4 apresenta a relação percentual entre os medicamentos de maior frequência nas interações medicamentosas e suas características farmacoterapêuticas que predisponem a eventos adversos. Dentre os fármacos de maior frequência de interações, merece destaque o midazolam, o fluconazol e a sulfa por terem apresentado três tipos de características farmacoterapêuticas predisponentes à EAM.

**Tabela 4.** Distribuição de frequência e percentual relativos às propriedades farmacoterapêuticas e nutrientes segundo as potenciais interações medicamentosas identificadas nas prescrições de pacientes internados na UTI do Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil

| Fármaco/Nutrientes (n)     | (%) metabolização no citocromo P450 | (%) baixo índice terapêutico | (%) fármacos que prolongam o intervalo QT | (%) fármacos de uso parenteral | (%) fármacos dependentes do tempo de infusão | (%) Absorção de medicamentos | (%) fármacos alta afinidade nas proteínas plasmáticas |
|----------------------------|-------------------------------------|------------------------------|---|--------------------------------|--|------------------------------|---|
| Midazolam (141)            | 66,8                                | -                            | -   | 38,1                           | 46,5   | -                            | -   |
| Rifampicina (10)           | 4,7                                 | -                            | -   | -                              | -  | -                            | -   |
| Omeprazol (29)             | 13,7                                | -                            | -   | 5,4                            | -  | -                            | -   |
| Sulfa (7)                  | -                                   | -                            | 17,5                                      | 1,3                            | 0,6  | -                            | -   |
| Carbamazepina (9)          | 4,2                                 | 100                          | -   | -                              | -  | -                            | -   |
| Fluconazol (25)            | -                                   | -                            | 62,5                                      | 6,7                            | 8,2  | -                            | -   |
| Prednisona (8)             | 3,7                                 | -                            | -   | -                              | -  | -                            | -   |
| Ritonavir (8)              | -                                   | -                            | 20  | -                              | -  | -                            | -   |
| Ácido Acetilsalicílico (8) | -                                   | -                            | -   | -                              | -  | -                            | 100   |
| Propranolol (7)            | 3,3                                 | -                            | -   | -                              | -  | -                            | -   |
| Nifedipino (7)             | 3,3                                 | -                            | -   | -                              | -  | -                            | -   |
| Fentanila (135)            | -                                   | -                            | -   | 36,6                           | 44,5   | -                            | -   |
| Morfina (21)               | -                                   | -                            | -   | 5,5                            | -  | -                            | -   |
| Ranitidina (12)            | -                                   | -                            | -   | 3,2                            | -  | -                            | -   |
| Tramadol (9)               | -                                   | -                            | -   | 2,4                            | -  | -                            | -   |
| Nutrientes (43)            | -                                   | -                            | -   | -                              | -  | 100                          | -   |

Das características farmacoterapêuticas associadas às potenciais interações medicamentosas que foram investigadas, o uso de fármaco tempo dependente de administração, uso de fármacos parenterais, ação no citocromo P450 e presença de mais 10 fármacos por prescrição obtiveram significância estatística entre os grupos. O grupo NHNN não se mostrou prevalente apenas na característica uso de fármacos parenterais, juntamente com grupo PN destacam-se percentualmente das intações medicamentosas (**Tabela 5**).

**Tabela 5.** Frequência e percentual das características farmacoterapêuticas e potenciais interações medicamentosas segundo grupos de pacientes classificados por doença de base (PH, PN, NHNN) da UTI do Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil.

| Potenciais eventos adversos à medicamento                          | Grupo      |            |           | p-valor             |
|--|------------|------------|-----------|---------------------|
|  | PH         | PN         | NHNN      |                     |
|  | n (%)      | n (%)      | n (%)     |                     |
| <b>Uso de Antídotos</b>  |            |            |           |                     |
| Sim  | 0 (0,0)    | 0 (0,0)    | 1 (1,0)   | 1,000 **            |
| Não  | 35 (100,0) | 68 (100,0) | 96 (99,0) |                     |
| <b>Uso de fármacos tempo dependente de administração</b>           |            |            |           |                     |
| Sim  | 4 (11,4)   | 26 (38,2)  | 22 (22,7) | <b>0,008 *</b>      |
| Não  | 31 (88,6)  | 42 (61,8)  | 75 (77,3) |                     |
| <b>Uso de fármacos parenteral</b>                                  |            |            |           |                     |
| Sim  | 21 (60,0)  | 44 (64,7)  | 37 (38,1) | <b>0,002 *</b>      |
| Não  | 14 (40,0)  | 24 (35,3)  | 60 (61,9) |                     |
| <b>Uso de fármacos Indutoras do prolongamento do intervalo QT</b>  |            |            |           |                     |
| Sim  | 0 (0,0)    | 0 (0,0)    | 5 (5,2)   | 0,091 **            |
| Não  | 35 (100,0) | 68 (100,0) | 92 (94,8) |                     |
| <b>Uso de fármacos com Índice terapêutico baixo</b>                |            |            |           |                     |
| Sim  | 1 (2,9)    | 5 (7,4)    | 5 (5,2)   | 0,771 **            |
| Não  | 34 (97,1)  | 63 (92,6)  | 92 (94,8) |                     |
| <b>Uso de fármacos com forte ligação com proteínas plasmáticas</b> |            |            |           |                     |
| Sim  | 4 (11,4)   | 4 (5,9)    | 6 (6,2)   | 0,502 **            |
| Não  | 31 (88,6)  | 64 (94,1)  | 91 (93,8) |                     |
| <b>Uso de fármacos com Ação no citocromo P450</b>                  |            |            |           |                     |
| Sim  | 14 (40,0)  | 27 (39,7)  | 59 (60,8) | <b>0,012 *</b>      |
| Não  | 21 (60,0)  | 41 (60,3)  | 38 (39,2) |                     |
| <b>Uso de &gt; 10 fármacos por prescrição</b>                      |            |            |           |                     |
| Sim  | -          | 35 (51,5)  | 79 (81,4) | <b>&lt; 0,001 *</b> |
| Não  | 35 (100,0) | 33 (48,5)  | 18 (18,6) |                     |
| <b>Interação Medicamentosa</b>                                     |            |            |           |                     |
| Sim  | 12 (34,3)  | 58 (85,3)  | 83 (85,6) | <b>&lt; 0,001 *</b> |
| Não  | 23 (65,7)  | 10 (17,7)  | 14 (14,4) |                     |

Legenda: Os asteriscos referem-se ao valor de p calculado pelo Teste Qui-Quadrado(\*) e Teste Exato de Fisher(\*\*).

Entre as características dos fármacos prescritos na UTI, destacam-se as interações com as enzimas do citocromo P450, pois parcela significativa era substrato, indutor ou inibidor desse conjunto de isoenzimas hepáticas. Os principais fármacos empregados em terapia intensiva são metabolizados pelo citocromo P450 (MANN, 2006). Fármacos com essas características são susceptíveis a interações farmacocinéticas de relevância clínica, determinadas pelo metabolismo de fármacos mediado pelo citocromo P450 (SPRIET et al., 2009).

A **Tabela 4** identifica o midazolam, a sulfa e o fluconazol como fármacos que apresentam as maiores frequências no envolvimento de interações medicamentosas, bem como características farmacoterapêuticas que predispõem às interações e conseqüentemente participam do desenvolvimento de eventos adversos possíveis.

A interação entre o midazolam e o omeprazol resulta em aumento da concentração plasmática do midazolam, devido à redução do metabolismo e excreção desse benzodiazepínico, podendo causar depressão do sistema nervoso central com sintomas tais como sedação, letargia e dificuldade na fala. Recomenda-se monitorar o paciente e, se necessário, ajustar a dose do midazolam, podendo aumentar o tempo de internação do paciente. Investigações recentes demonstraram que essa interação é de natureza farmacocinética, porque o omeprazol é um inibidor do citocromo P4503A4 e o midazolam é metabolizado por este mesmo sistema enzimático. O acúmulo do glicuronídeo alfa-hidroxi-midazolam, metabólito ativo do midazolam, foi identificado em pacientes com sedação prolongada, os quais foram tratados com inibidores do citocromo P4503A4 ou que tinham outros fatores de risco que afetam a eliminação de midazolam (DEVLIN; ROBERTS, 2009; RIKER; FRASER, 2009; DEVLIN, 2008; SCHWEICKERT; KRESS, 2008).

Influências na sedação, ou analgesia, são também determinadas pelas seguintes interações: midazolam + omeprazol, amiodarona + fentanil, fentanil + morfina, midazolam + morfina.

Os medicamentos de baixo índice terapêutico corresponderam em média a 20% dos medicamentos prescritos e se caracterizam por apresentar uma diferença muito pequena entre as concentrações terapêuticas e tóxicas, sendo necessária a monitorização cuidadosa da dose, dos efeitos clínicos e, algumas vezes, das concentrações sanguíneas. Nesses aspectos os fármacos de baixo índice terapêutico demonstram maiores riscos para segurança da utilização dos mesmos.

A frequência de fármacos prescritos com capacidade de induzir prolongamento do intervalo QT, variou de 2,1% a 3,2%. Essa categoria abrange um número pequeno de fármacos em comparação com o quantitativo das demais classes de caracterização dos fármacos. Entretanto, nessa categoria estão fármacos de interesse em cuidado crítico como: amiodarona, haloperidol, claritromicina, sulfametoxazol+trimetoprim e ciprofloxacino. Interações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas com esses fármacos podem acarretar em cardiotoxicidade, culminando com o desenvolvimento de torsades de pointes, um evento adverso clinicamente importante.

Assim como a farmacoterapia, a prescrição adequada da terapêutica nutricional oral, parenteral ou enteral é primordial para alcançar resultados clínicos adequados em pacientes de cuidado crítico. A terapêutica nutricional enteral, uma das mais prescritas, é administrada por meio de sondas nasoentéricas, nasogástricas ou ostomias. Entretanto, esses dispositivos não são exclusivos para administração da nutrição enteral (NE), são também empregados para administração de medicamentos. A consequência dessa prática é o risco de eventos adversos como: obstrução da sonda, incompatibilidades físico-químicas e potenciais interações fármaco+nutriente (HEINECK; BUENO; HEYDRICH, 2009).

Dessa forma, no contexto da terapia intensiva é importante investigar tanto as potenciais interações fármaco-fármaco como as potenciais interações fármaco-nutrição enteral. Nesta pesquisa, a incidência de interações fármaco+nutrição enteral foi baixa, com maior ocorrência nas prescrições da média de internação e na alta. No entanto, vale ressaltar que as potenciais interações fármaco-nutrição enteral têm impacto clínico, podendo interferir nos resultados do plano farmacoterapêutico, desenvolvido para o paciente.

As interações fármaco-nutrição enteral identificadas no estudo envolveram três fármacos de índice terapêutico estreito (fenitoína, levotiroxina e varfarina), o que sinaliza a importância clínica dessas potenciais interações (BAXTER, 2008, WILLIAMS; LESLIE, 2005).

Os mecanismos das potenciais interações fármaco-nutriente envolvem reações físico-químicas dos fármacos com componentes da dieta que acarretam em redução da biodisponibilidade. Outro fator que também contribui para reduzir a

concentração plasmática dos fármacos é a adsorção nas paredes da sonda enteral (WILLIAMS, 2008).

Uma estratégia para reduzir os efeitos das potenciais interações fármaco-nutrição enteral identificadas é o planejamento do horário de administração dos medicamentos, administração em dose única dos medicamentos e intermitente da nutrição. O manejo é mais complexo quando envolve esquemas múltiplos de administração de medicamentos e com a dieta em infusão contínua, pois demanda interrupção da dieta para administrar o medicamento e posterior ajuste da taxa de administração da dieta para garantir o aporte calórico prescrito. Normalmente é recomendado interromper a dieta uma a duas horas antes e depois da administração dos medicamentos (WILLIAMS, 2008). É papel do enfermeiro, em conjunto com o médico, farmacêutico e nutricionista esquematizar os horários e os cuidados da administração desses medicamentos evitando a interação fármaco-nutriente.

Dos medicamentos prescritos por Sonda Naso-Enteral (SNE), alguns deles são mais estudados quanto ao seu uso por esta via, devido à interação fármaco-nutriente. A fenitoína, por exemplo, é um dos principais fármacos envolvidos em algumas interações, há proposição de que possa ocorrer quelação entre a fenitoína e cátions divalentes da fórmula enteral, bioinativação e incompatibilidade entre o fármaco e a fórmula enteral, mudança do pH gástrico e intestinal causado por alimentação enteral com o aumento de quantidade de forma ionizada não absorvível de fenitoína, alteração do trânsito gástrico causado pela NE, ligação da fenitoína à caseína ou outros derivados protéicos na mistura no trato gastrointestinal ou, ainda, ligação da fenitoína à parede da sonda, um processo denominado adsorção, resultando em perda da biodisponibilidade e possível obstrução da sonda de nutrição (CHAN, 2002).

Recomenda-se interromper a administração da dieta enteral 2 horas antes e depois da fenitoína; evitar formulação contendo caseinato; determinar os níveis plasmáticos de fenitoína e monitorar a resposta clínica (GOMES & REIS, 2002). A suspensão da infusão da dieta também é recomendada na administração de outros fármacos que sofrem diminuição da absorção em presença de alimentos, como é o caso do captopril. (DIENER *et al*, 2001).

O omeprazol é um dos medicamentos mais utilizados por sonda. No HMAR esse medicamento se encontra na fórmula de cápsula. Porém a utilização dessa

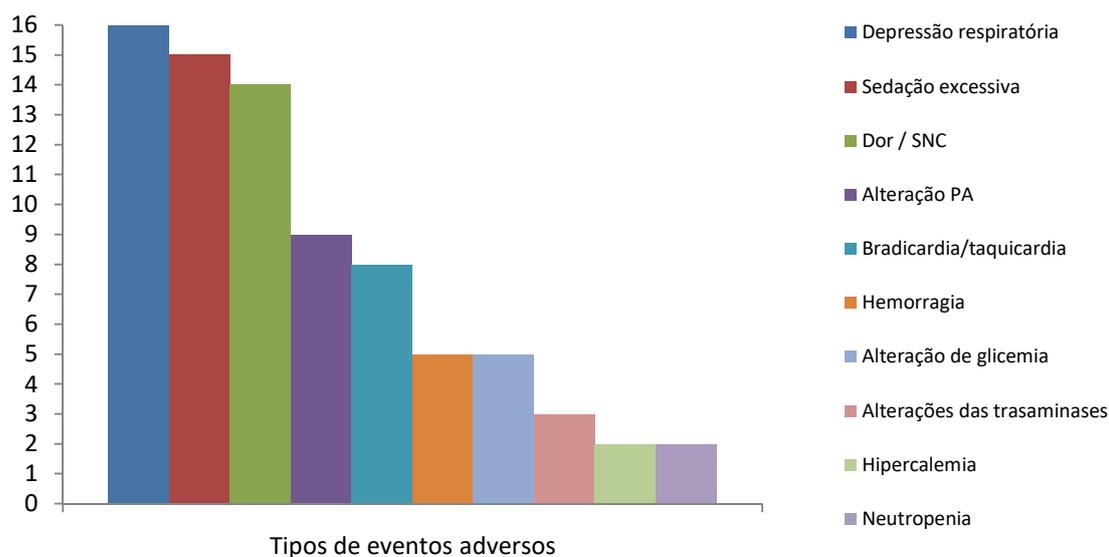
forma farmacêutica deve ser prescrita e manipulada com cautela em sondas de nutrição enteral, pois as cápsulas são de liberação lenta, apresentando em sua formulação camadas ou microgrânulos com tempo de dissolução progressivo, revestimentos programados para liberação lenta do fármaco (GORZONI et al, 2010). A alternativa recomendada é o uso de comprimidos solúveis o qual é mais adequado para uso em SNE. Não macerar, o comprimido deve ser disperso em água e a solução obtida administrada.

Alguns fármacos possuem estabilidade a um pH inferior a 3,5 ou superior a 10, quando administrados com uma dieta enteral, corre-se o risco destes se precipitarem obstruindo a sonda, como por exemplo a fluoxetina solução, haloperidol gotas, cefixima suspensão e N-acetilcisteína (RODRIGUES, 2009).

### 5.5 Caracterizações relativas ao índice de gravidade associados aos eventos clínicos

Os eventos adversos foram agrupados, constatando-se terem sido mais frequentes a depressão respiratória, sedação excessiva e os quadros de dor, associada ou não a alterações no Sistema Nervoso Central (SNC) (**Gráfico 3**).

**Gráfico 3.** Distribuição dos eventos clínicos atribuíveis a interações medicamentosas potenciais detectadas nas prescrições dos pacientes internados na UTI do Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil.



Prosseguiu-se a análise buscando estabelecer a relação entre as variáveis relacionadas aos eventos adversos amedicamento nos diferentes grupos de pacientes avaliados. Os eventos clínicos registrados em prontuário, com significância estatística, identificados entre os grupos foram: presença de dor, associada ou não a alterações no SNC, que apresentou maior incidência no grupo NHNN; elevações nos níveis de uréia ou creatinina com valores 2x acima do médio, que foram mais presentes no grupo PN; e elevações das transaminases e bilirrubina com níveis 2x o valor médio, que foram mais incidentes no grupo PH. Vale destacar ainda, o maior número de eventos clínicos no grupo NHNN.

Foram detalhados na **Tabela 6**, os fármacos para os quais foram identificadas sete ou mais interações, que foram prescritos com frequência na UTI em estudo. Essas interações, em conjunto, representaram aproximadamente 50% das interações identificadas no estudo. As mais frequentes ocorreram com midazolam e fentanila, refletindo os achados do **Gráfico 3**, o qual demonstrou que os principais eventos clínicos relacionados a medicamentos foram, justamente, aqueles decorrentes da elevação plasmática do midazolam, tais como depressão respiratória e sedação excessiva, que podem ocorrer quando há uso concomitante deste fármaco com o fentanil (**Tabela 6**).

**Tabela 6.** Distribuição de potenciais interações medicamentosas com frequência absoluta maior que sete detectadas nas prescrições de pacientes da UTI e os eventos clínicos potenciais consequentes das IM no Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil

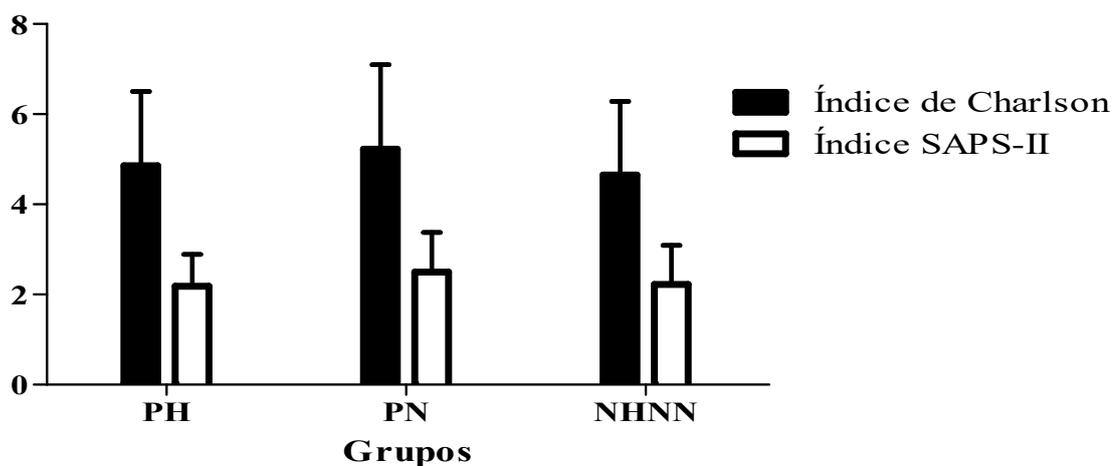
| Interação                 | Frequência<br>n (%) | Evento<br>clínico<br>aparente<br>n (%) | Sem evento<br>clínico<br>aparente<br>justificado<br>n (%) | Sem evento<br>clínico<br>aparente não<br>justificado<br>n (%) |
|---------------------------|---------------------|--|---|---|
| Midazolam+Fentanila       | 102 (22,7)          | 05 (6,3)                               | 39 (28,4)   | 58 (24,8)   |
| Midazolam+Omeprazol       | 29 (6,4)            | 03 (3,7)                               | 09 (6,5)  | 17 (7,2)  |
| Fentanila+Morfina         | 21 (4,6)            | 01 (1,2)                               | 07 (5,1)  | 12 (5,1)  |
| Fentalina+Fluconazol      | 15 (3,3)            | 01 (1,2)                               | 06 (4,3)  | 08 (3,4)  |
| Insulina NPH+Linezolidina | 14 (3,1)            | 01 (1,2)                               | 05 (3,6)  | 08 (3,4)  |
| Fentanila+Ranitidina      | 12 (2,6)            | 01 (1,2)                               | 05 (3,6)  | 06 (2,5)  |
| Midazolam+Fluconazol      | 10 (2,2)            | 03 (3,7)                               | 0 (0,0)   | 07 (3,0)  |
| Carbamazepina+Tramadol    | 09 (2,0)            | 01 (1,2)                               | 03 (2,1)  | 05 (2,1)  |

|                                 |            |           |           |           |
|---------------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| Prednisona+Ritonavir            | 08 (1,7)   | 02 (2,5)  | 01 (0,7)  | 05 (2,1)  |
| Losartana+Espiro lactolona      | 08 (1,7)   | 02 (2,5)  | 01 (0,7)  | 05 (2,1)  |
| Heparina+Ácido Acetilsalicílico | 08 (1,7)   | 01 (1,2)  | 02 (1,4)  | 05 (2,1)  |
| Propranolol+Nifedipino          | 07 (1,5)   | 01 (1,2)  | 03 (2,1)  | 03 (1,2)  |
| Captopril+Nutrientes            | 07 (1,5)   | 01 (1,2)  | 01 (0,7)  | 05 (2,1)  |
| Outras                          | 249 (49,8) | 54 (68,3) | 55 (40,1) | 94 (40,3) |
| Total                           | 449 (100)  | 79 (100)  | 137 (100) | 233 (100) |

Caracterizados os pacientes e o perfil das prescrições, buscou-se determinar a associação entre os índices de gravidade de Charlson e SAPS II, segundo a frequência de eventos adversos decorrentes de interações medicamentosas, nos grupos PH, PN e NHNN.

Ao comparar a mediana dos índices de gravidade entre os grupos de pacientes empregando o teste ANOVA, com correção de Bonferroni, constatou-se que não havia diferença significativa entre os índices que determinam o estado de saúde do paciente tornando-o ou não mais susceptível as interações medicamentosas. Fato da não diferença significativa estatisticamente reforçar a necessidade de prosseguir a análise (**Gráfico 4**).

**Gráfico 4.** Análise dos fatores relativos à gravidade associados à ocorrência de eventos adversos a medicamentos segundo grupos de pacientes internados na UTI do Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil.



O estudo comprovou que as interações medicamentosas e eventos clínicos são significantes estatisticamente, porém a dificuldade em relacionar as interações medicamentosas aos eventos clínicos na prática clínica é algo complexo.

A **Tabela 7** representa o grau de complexidade desta relação, os sem eventos clínicos esperados justificados e os sem eventos clínicos esperados não justificados apresentam juntos mais de 75% do total de eventos, e em contra partida não houve significância entre os grupos analisados segundo sua doença de base.

**Tabela 7.** Distribuição de frequência das consequências clínicas potencialmente atribuíveis a interações medicamentosas, segundo grupos por doença de base UTI do Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil.

| Consequências clínicas                             | Grupos      |             |               | p-valor   |
|--|-------------|-------------|---------------|-----------|
|  | PH<br>n (%) | PN<br>n (%) | NHNN<br>n (%) |           |
| <b>Interação Medicamentosa</b>                     |             |             |               |           |
| Sim  | 12 (34,3)   | 58 (85,3)   | 83 (85,6)     | < 0,001 * |
| Não  | 23 (65,7)   | 10 (17,7)   | 14 (14,4)     |           |
| <b>Evento clínico aparente</b>                     |             |             |               |           |
| Sim  | 3 (8,6)     | 17 (25,0)   | 36 (37,1)     | 0,004 *   |
| Não  | 32 (91,4)   | 51 (75,0)   | 61 (62,9)     |           |
| <b>Sem evento clínico aparente justificado</b>     |             |             |               |           |
| Valor absoluto                                     | 6 (35,3)    | 49 (34,3)   | 82 (28,4)     | 0,324**   |
| <b>Sem evento clínico aparente não justificado</b> |             |             |               |           |
| Valor absoluto                                     | 7 (41,2)    | 71 (49,6)   | 155 (53,6)    | 0,433**   |

Legenda: Os asteriscos referem-se ao valor de p calculado pelo Teste Qui-Quadrado(\*) e Teste Exato de Fisher(\*\*).

A **Tabela 8** representa a significância estatística no processo de pontuação determinado aos grupos de pacientes quanto ao risco de apresentarem eventos adversos decorrentes de potenciais interações medicamentosas. Os escores percentual quantificam e avaliam o risco dos pacientes em apresentarem uma possível interação medicamentosa, cada grau de escore foi analisado individualmente por grupos. Os pacientes dos grupos PN e NHNN ficaram na classificação de altíssimo risco, já o grupo dos PH teve um maior percentual de escore em médio risco.

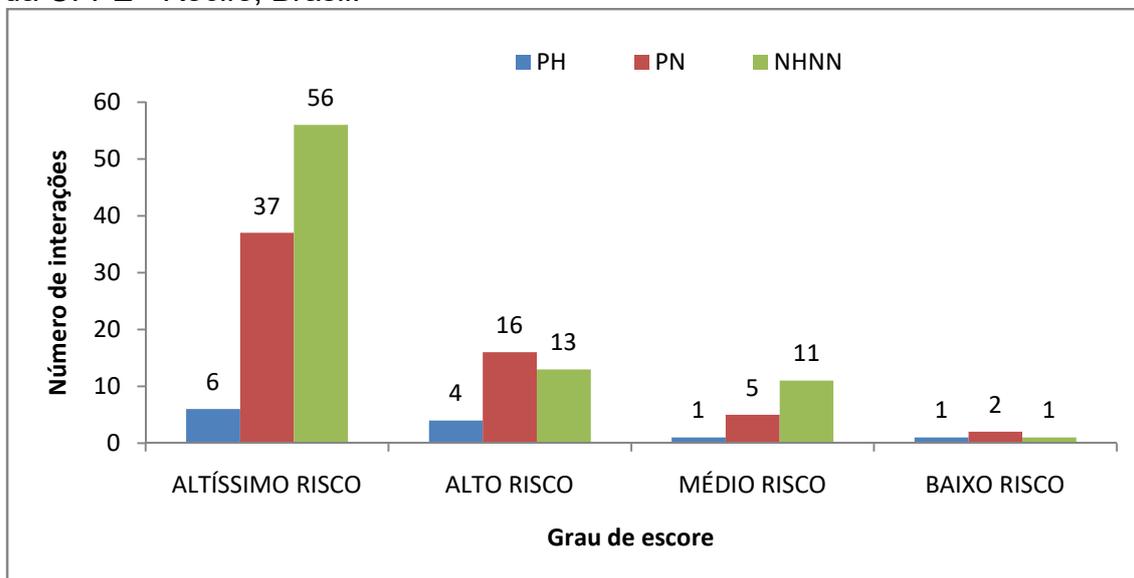
**Tabela 8.** Classificação dos grupos de pacientes submetidos às potenciais interações medicamentosas pelo processo de pontuação na UTI do Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil.

| Processo de pontuação | PH<br>n (%) | Grupo<br>PN<br>n (%) | NHNN<br>n (%) | p-valor              |
|-----------------------|-------------|----------------------|---------------|----------------------|
| <b>Score</b>          |             |                      |               |                      |
| Baixo Risco (0-3)     | 7 (20,0)    | 2 (2,9)              | 3 (3,1)       | <b>&lt; 0,001 **</b> |
| Médio risco (3,1 - 6) | 10 (28,6)   | 5 (7,4)              | 13 (13,4)     |                      |
| Alto risco (6,1 - 9)  | 8 (22,8)    | 20 (29,4)            | 19 (19,6)     |                      |
| Altíssimo risco (> 9) | 10 (28,6)   | 41 (60,3)            | 62 (63,9)     |                      |

Legenda: Os asteriscos referem-se ao valor de p calculado pelo Teste Exato de Fisher(\*\*).

O **Gráfico 5** mostra a relação entre o risco de uma potencial interação e o número de interações apresentadas pelos pacientes no presente estudo. Foi constatado que nos diferentes grupos o comportamento das curvas foi semelhante, quanto maior o escore (risco), maior o número de interações os pacientes apresentam, ou seja, é diretamente proporcional.

**Gráfico 5.** Relação entre o risco de uma potencial interação e o número de interações apresentadas pelos pacientes internados na UTI do Hospital Universitário da UFPE - Recife, Brasil.



Até aqui foram discutidas apenas as características farmacoterapêuticas dos medicamentos envolvidos nos eventos adversos decorrentes das interações medicamentosas. No entanto, este estudo também buscou determinar a associação

entre as características clínicas dos diferentes grupos de pacientes e os eventos adversos a medicamentos.

Os EAM mais frequentemente descritos resultantes das interações medicamentosas identificados foram a depressão respiratória, sedação excessiva e quadro de dor, associada ou não a alterações do SNC. Essas três classes de eventos clínicos podem estar relacionadas diretamente com os fármacos de ação sedativa, de uso frequente em unidade de terapia intensiva, coincidindo com o estudo de RAMOS (2012).

Diante do tratamento estatístico realizado, dos três eventos mais frequentes observados no presente estudo, apenas a variável Dor / SNC se mostrou significativa e os pacientes do grupo NHNN apresentaram a totalidade dos casos referentes a esse tipo de evento adverso, devido à presença de pacientes neoplásicos, pacientes com trauma e em sepse nesse grupo, uma vez que há uma maior necessidade da utilização de fármacos analgésicos. A maior frequência dos eventos clínicos também foi apresentada pelo mesmo grupo, demonstrando a confiabilidade do processo e critérios de avaliações.

Os índices de gravidade de Charlson e SAPS II foram comparados entre os grupos de pacientes e os resultados demonstraram que não houve diferença estatística. Isso reforça a idéia de que a doença de base do paciente bem como as condições clínicas referentes aos índices de gravidade semelhantes, não estão relacionados aos efeitos adversos, apontando como provável fator de tais eventos a característica farmacoterapêutica do medicamento.

Ainda referente aos eventos adversos decorrentes das interações medicamentosas, dentro dos grupos, os pacientes foram separados em dois subgrupos por idade: idade maior e menor que 60 anos; em tempo de internamento: maior e menor que 10 dias de internamento; índice de Charlson: maior ou menor que 5 pontos; e finalmente índice de SAPS II: maior ou menor que 40 pontos. Nenhuma das análises foi significativa estatisticamente entre os grupos para justificar os eventos adversos.

Em relação ao tempo de internamento constatou-se que o grupo de pacientes com tempo de internamento maior apresentou uma maior susceptibilidade aos eventos adversos resultantes das interações medicamentosas. No modelo múltiplo, onde é possível verificar a associação de variáveis na presença de outros fatores, a

idade não permaneceu como um fator significativo associado às IM, seja na análise da primeira prescrição ou da última antes da alta. RIECHELMANN *et al.* (2005) estudando interações entre pacientes hospitalizados e em quimioterapia, encontrou resultado semelhante, isto é, associação significativa com idade na análise univariada e perda de associação quando considerado outros fatores. Parte desta situação pode ser explicada pelo fato de que o que leva à maior frequência de interações medicamentosas potenciais entre idosos é justamente o fato de que estes estão mais sujeitos à politerapia. Embora os idosos apresentem alterações no metabolismo de fármacos que os tornam mais vulneráveis ao aparecimento de reações adversas decorrentes de interações medicamentosas, a idade não parece ser um fator importante para predisposição a interações medicamentosas potenciais, verificadas em prescrições médicas. Em todo caso, é importante destacar a frequência elevada de exposição à interação medicamentosa entre os idosos, uma vez que, caso a reação adversa se manifeste, as consequências tendem a ser mais graves do que as observadas em indivíduos jovens.

Nesse sentido, a média de tempo de internação na UTI foi de 15 dias, média de tempo superior aos dados do Censo Brasileiro de UTI da Associação Brasileira de Medicina Intensiva 2002/2003, que detectou média de permanência de três a quatro dias (SILVA, 2007). Um possível determinante desse resultado pode ser pelo fato de que o presente estudo foi realizado após 10 anos do referido Censo, hoje o perfil populacional brasileira se encontra com um maior número de velhos (KAWANO, 2006), os pacientes em tratamento com antimicrobianos que tem em média um intervalo de tempo de tratamento (10 a 14 dias de duração), o uso fármacos vasoativas, fármacos de sedação e finalmente um terceiro aspecto para justificar o aumento da média de internamento é devido a casos particulares, como foi registrado no estudo um paciente dependente do respirador sem possibilidade de alta da Unidade de Terapia Intensiva devido a problemas socioeconômicos e administrativos da Instituição.

O desfecho de uma interação medicamentosa pode ser perigoso quando promove aumento da toxicidade de um fármaco ou reduz a sua eficácia (Brasil, 2008). Normalmente a revelação deste evento clínico resultante de uma interação medicamentosa é estudada de forma isolada e controlada, o que torna mais fácil essa relação entre interação e feito clínico, porém sem muita utilidade prática. Na

rotina de uma Unidade de alta complexidade, como é o caso de uma UTI, essa correlação esbarra em uma complexa rede de variáveis: Análise clínica dos pacientes, idade dos mesmos e as características farmacoterapêuticas dos medicamentos prescritos, onde se tenta descartar ou justificar determinada consequência clínica resultante de uma interação medicamentosa.

No estudo verificou-se que uma única interação medicamentosa pode gerar três tipos de consequências clínicas diferentes em um determinado grupo populacional ou até mesmo em um único indivíduo, dependendo de uma complexa rede de variáveis. A tabela 8 demonstra a relação entre as interações medicamentosas e as consequências clínicas resultantes dessas interações.

Inicialmente as interações medicamentosas que geraram respostas clínicas foram denominadas de eventos clínicos aparentes; é o evento ocorrido e comprovado em literatura, um efeito clínico resultante de uma interação, que, no entanto se pode deduzir a possibilidade de uma correlação entre o efeito clínico e a interação medicamentosa estudada.

O segundo evento ocorrido foi os sem eventos clínicos aparentes justificados, apresentam também as interações comprovadamente na literatura e que não geram consequências clínicas aparentes esperadas, uma interação com comprovação de efeito adverso, porém o indivíduo submetido à interação não apresenta tal efeito. O não aparecimento deste evento pode ser justificado, devido à complexa rede de variáveis que possibilita uma justificativa para o não aparecimento de tal efeito adverso resultante da interação, como por exemplo, um fármaco  $A+B = C$ , C seria o evento previsto em literatura, porém não ocorreu, e tal acontecimento pode ser justificado pelo fato de um terceiro fármaco D poder interagir com a droga A, B ou ambas e neutralizar a apresentação do efeito de C.

E finalmente os eventos resultantes de interações sem evento clínico aparente não justificado, este último item descreve uma interação sabidamente detentora de um efeito clínico, e que por sua vez não gera esse efeito no paciente e que também não se consegue justificá-lo através da análise da complexa rede de variáveis desenvolvidas no trabalho.

Esquema dos eventos ocorridos em decorrentes de interações:

1. Evento clínico aparente:  $A + B = C$

Legenda: A = fármaco 1; B = fármaco 2 e C = evento clínico com comprovação na literatura e ocorrido no presente trabalho pela investigação de do histórico clínico do paciente.

2. Sem evento clínico aparente justificado:  $A + B = d$

$$D + A = d; D + B = d \text{ ou } D + A + B = d$$

Legenda: A = fármaco 1; B = fármaco 2; D = fármaco 3 e d = evento clínico com comprovação na literatura e NÃO ocorrido no presente trabalho pela investigação de do histórico clínico do paciente.

3. Sem evento clínico aparente não justificado:  $A + B = d$

Legenda: A = fármaco 1; B = fármaco 2 e d = evento clínico com comprovação na literatura e NÃO ocorrido no presente trabalho pela investigação de do histórico clínico do paciente sem justificativas.

Os sem eventos clínicos aparentes não foram estatisticamente significantes entre os grupos, reforçando ainda mais a dificuldade de investigação dos eventos adversos decorrentes das interações, e tais eventos podem ocorrer independentemente da doença de base do paciente.

Segundo PORTELA (2006) uma paciente fazendo uso das seguintes medicações: Hidroclorotiazida 50mg, Glibenclamida 5mg, Diazepam 10mg, Fenobarbital 100mg, Captopril 25mg, Maleato de dexclorfeniramina 2mg, Propranolol 40mg, Betaxolol 0,25%, Metimazol 10mg, Amoxicilina 500mg e Diclofenaco de potássio 50mg, foram detectadas inúmeras contraindicações, reações adversas, interações medicamentosas e eventos adversos. A politerapia citada demonstra um

dos fatores que podem gerar o mascaramento de possível consequência clínica resultante de interação medicamentosa.

É muito complexa a relação entre interação medicamentosa e consequência clínica, independente do tipo de interação, devendo ser analisados os aspectos de forma institucional, econômica, bem como a farmacoterapêutica e as condições clínicas do paciente.

A análise da tabela 1 demonstra os diferentes comportamentos clínicos nos pacientes internados na UTI que foram submetidos à interação entre o midazolam com o omeprazol. Nota-se que nesta interação em questão obtiveram-se três diferentes tipos de consequências clínicas em uma população. Os dois medicamentos envolvidos nessa interação apresentam características farmacoterapêuticas (relação direta com os seguintes mecanismos de ação; indutor e inibidor do citocromo P450, fármacos de uso parenteral, fármacos dependentes do tempo de infusão (tabela 5), atuação clínica na sedação excessiva (tabela 6), no tempo de internação (tabela 7) que podem potencializar o aparecimento de consequências clínicas decorrentes de uma interação e mesmo assim determinados indivíduos não apresentaram consequências clínicas de forma justificadas e não justificadas.

Em terapia intensiva, é crescente o número de investigações que demonstram o impacto positivo do cuidado produzido em unidades com equipes multidisciplinares, em termos de resultados clínicos, humanísticos e econômicos. O cuidado multidisciplinar integrado com programas de garantia de qualidade aprimora a segurança do paciente (DURBIN Jr., 2006, KANE; WEBER; DASTA, 2003, KLEINPELL; ELY; GRABENKORT, 2008, PRONOVOST et al., 2009).

Diante do exposto, a dificuldade de relação entre os eventos adversos decorrentes das interações medicamentosas entre os grupos estudados ainda existe. Na tentativa de se estudar o estado geral dos pacientes locados em unidade de terapia intensiva, foi criado um sistema de pontuação (score) que busca avaliar o risco dos pacientes mais susceptíveis a eventos adversos decorrentes de interações medicamentosas. Nesse score o paciente terá um acompanhamento de acordo com sua classificação de risco. Estes são classificados em altíssimo, alto, médio e baixo risco. Quanto maior o risco, maior probabilidade de susceptibilidade aos eventos adversos decorrentes das interações. Os resultados mostram que os

grupos NHNN e PN se localizam em sua maioria na classificação de altíssimo risco e tais grupos apresentam significância estatística nos parâmetros analisados no presente estudo. Quando se relaciona o risco dos pacientes com o número de interações medicamentosas, os grupamentos de altíssimo risco apresentam uma maior frequência no envolvimento das interações. Mais uma vez os grupos NHNN e PN se sobressaem estatisticamente em relação aos PH.

A prescrição de medicamentos baseada em evidências científicas e nos princípios do uso racional é uma importante contribuição do profissional médico para redução de EAM. O uso racional de medicamentos visa à efetividade da farmacoterapia, à adequação às necessidades do indivíduo, observando um custo adequado para a instituição. A contribuição é significativa para a segurança do paciente, pois permite uma individualização da farmacoterapia e o emprego de evidências científicas no processo do cuidado em saúde. Resultados positivos foram alcançados com a implantação de protocolos em UTI para seguintes grupos farmacoterápicos: sedação e analgesia, profilaxia de úlcera de estresse, soluções para terapia dialítica substitutiva, trombolíticos, profilaxia de trombose venosa e nutrição (KANE-GILL; WEBER, 2006, MOYEN; CAMIRÉ; STELFOX, et al., 2008). É importante que os protocolos considerem as IM devido à multiplicidade de medicamentos prescritos em terapia intensiva, apresentando estratégias de prevenção e de monitorização das interações que não podem ser evitadas.

O enfermeiro tem um papel especial na segurança do paciente, pois é o profissional de saúde que está diretamente em contato com os pacientes, além de ser responsável pelo preparo e pela administração de medicamentos, assim como da monitorização dos efeitos da terapia medicamentosa. O conhecimento do enfermeiro em farmacologia aplicada ao contexto assistencial melhora a qualidade do cuidado e contribui para a redução de EAM. Os riscos associados ao processo de preparo e de administração de medicamentos podem ser minimizados por ações educativas do enfermeiro junto a sua equipe e, principalmente, pela gestão adequada da assistência (NDOSI; NEWELL, 2009, TANG et al., 2007).

A atuação do farmacêutico é primordial para a segurança da utilização de medicamentos, pois otimiza o processo de utilização de medicamentos na UTI. Mas, para alcançar resultados que contribuam significativamente para a segurança do paciente, é essencial que essa atuação se realize por meio do novo paradigma da

prática farmacêutica, que é focado no paciente e em suas necessidades. Portanto, é necessário haver o referencial clínico assistencial e ações integradas com a equipe de saúde que atua na unidade de terapia intensiva. As intervenções devem ser proativas e focadas nas bases farmacoterápicas (KANE; WEBWE; DASTA, 2003).

A prática clínica do farmacêutico pode ser desenvolvida segundo o modelo da atenção farmacêutica ou da farmácia clínica. A complexidade da farmacoterapia, o perfil de morbidade, a demanda de ações consultivas pela equipe de saúde, a necessidade de evoluções frequentes tornam a farmácia clínica o modelo de prática mais recomendado para o contexto assistencial da terapia intensiva. A monitorização e a implementação de medidas de prevenção de EAM e de IM em doentes com esquemas farmacoterápicos complexos estão entre as atividades clínicas que otimizam a segurança dos pacientes críticos (KANE; WEBER; DASTA, 2003).

## 6 CONCLUSÕES

Considerando que este estudo confirma que a polifarmácia é uma prática comum na terapêutica dos pacientes internados nas unidades de terapia intensiva, deve haver maior vigilância acerca de efeitos adversos ou de redução da efetividade de determinados fármacos devido às suas interações farmacológicas.

O trabalho mostrou que é possível através do preenchimento correto das prescrições médicas evitar os tipos de interações fármaco-fármaco, fármaco-nutriente e interações farmacêuticas, os tipos de interações independe dos grupos de pacientes estudados.

Com relação às características farmacológicas dos fármacos prescritas, às características clínicas dos pacientes e aos eventos adversos foi possível identificar qual o grupo de paciente mais susceptível a apresentar eventos clínicos adversos resultantes de potenciais interações medicamentosas, por meio de um processo de pontuação, e assim promover discussões na equipe de saúde com intuito de melhorar a farmacoterapia dos pacientes assistidos em qualquer hospital público ou privado do país.

A atuação do farmacêutico na prevenção ou resolução dos problemas relacionados a medicamentos através da elucidação do mecanismo envolvido na interação medicamentosa e sua importância clínica constitui uma ferramenta primordial na promoção do uso racional de medicamentos.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Manual do Usuário Versão 7 NOTIVISA - **Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária** - Módulo de Notificação. Brasília, 2008.

AGUIAR, G.; SILVA JÚNIOR, L. A.; FERREIRA, M. A. M. Ilegibilidade e ausência de informação nas prescrições médicas : fatores de risco relacionados a erros de medicação. **Revista Brasileira de Promoção a Saúde**, v. 19, n. 2, p. 84–91, 2006.

AIZENSTEIN, M. L.; TOMASSI, M. H. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificação. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 169–173, 2011.

ALBENGRES, E.; LOUËT, H. LE; TILLEMENT, J. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. **Drug Safety**, v. 18, n. 2, p. 83–97, 1998.

ALVES, C. J.; PAULO, G.; FRANCO, P.; et al. Avaliação de índices prognósticos para pacientes idosos admitidos em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 21, n. 1, p. 1–8, 2009.

AMARILES, P.; SABATER-HERNÁNDEZ, D.; GARCÍA-JIMÉNEZ, E., et al. Effectiveness of Dader Method for pharmaceutical care on control of blood pressure and total cholesterol in outpatients with cardiovascular disease or cardiovascular risk: EMDADER-CV randomized controlled trial. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 18, n. 4, p. 311-323, 2012.

ANALYTICS, T. H. Micromedex®. , 2013. Greenwood Village, Colorado, USA: **Truven Health Analytics**. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com/>>. Acesso em: 15/1/2013.

APARASU, R.; BAER, R.; APARASU, A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 3, n. 4, p. 426–437, 2007.

APPOLLONI, L. et al. Integration among hospital pharmacist and infectious diseases physicians in the outpatient management of HIV infection. **Le Infezioni in Medicina**, v. 22, n.1, p. 19-25, 2014.

ARAÚJO P.T.B., UCHÔA S.A.C., Avaliação da qualidade da prescrição de medicamentos de um hospital de ensino. **Ciência e Saúde Coletiva**. v. 16, n. 1, p. 1107-14, 2011.

BARBER, N.; FRANKLIN, B. D.; CORNFORD, T.; KLECUN, E.; SAVAGE, I. **Safer, Faster, Better? Evaluating Electronic Prescribing. Report to the Patient Safety Research Programme (Policy Research Programme of the Department of Health )**. London, 2006.

BARBOSA, F.; FERREIRA, F. Cuidados Pré-Operatórios Em Hepatopatas. **Revista**

da **Associação de Medicina Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 222–226, 2010.

BAXTER, S. (Ed.). **Stockley's drug interactions**. London: **Pharmaceutical Press**, p. 146, 2008.

BECKER, S. C. Contemporary View of Medication – Related Harm. A New Paradigm, 2015. London: **National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention**.

BERDOT, S.; ROUDOT, M.; SCHRAMM, C.; et al. Interventions to reduce nurses' medication administration errors in inpatient settings: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Nursing Studies**. Epub ahead, 2015. Elsevier Ltd.

BOOCKVAR, K. S.; CARLSON LACORTE, H.; GIAMBANCO, V.; FRIDMAN, B.; SIU, A. Medication reconciliation for reducing drug-discrepancy adverse events. **American Journal Geriatric Pharmacotherapy**, v. 4, n. 3, p. 236–243, 2006.

BRASIL, 1973. Lei nº 5991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. Brasília.

\_\_\_\_\_, 1999. Lei nº 9.787. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília.

\_\_\_\_\_, 2008. Formulário Terapêutico 2008: Rename 2006. Brasília.

\_\_\_\_\_, 1996. Resolução nº 196/96. Pesquisa em seres humanos. Revista Biótica. Brasília.

\_\_\_\_\_, 2014. Ministério da Saúde. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente / Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Ministério da Saúde, 40 p. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento\\_referencia\\_programa\\_nacional\\_seguranca.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_nacional_seguranca.pdf). Acesso em: 20dez 2015.

BRILLI, R.J.; SPEVETZ, A.; BRANSON, R.D, et al. Critical care delivery in the intensive care unit: defining clinical roles and the best practice model. **Critical Care Medicine**, v. 29, n.10, p. 2007-2019, 2001.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 12th ed. Rio de Janeiro: Editora Mcgraw Hill, 2012.

BUSTAMANTE, G.; DOMÉNICO, D.; CABRERA, C. DE; GABRIELA, L. D. DE G. M.; JOSÉ, N. M. T. Detección de interacciones medicamentosas , en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital

Universitario de los Andes ( Serie Clínica ). **VITAE Academia Biomédica Digital**, v. 25, n. Octubre - Diciembre, p. 1–17, 2005.

CARDINAL, L. S. ; MATOS, V. T.; RESENDE, G. M.; TO-OLI-KADRI, M. C. Caracterização das prescrições medicamentosas em unidade de terapia intensiva adulto. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 24, n. 2, p. 151-6, 2012.

CAPUCHO, C.; CARVALHO, F. D.; CASSIANI, S. H. B. Farmacovigilância: **Gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente**. São Caetano do Sul: Yendis, p. 303, 2011.

CASTRO, L. L. C.; BEVILAQUA, L. D. P. Aspectos históricos conceituais e econômicos da farmacovigilância. Disponível em: <http://www.uel.br/ccs/portal/espacoparasaude/v4n1/doc/farmacovigilancia.htm> Acesso em: 20 dez. 2015.

CASSIANI, S. H. D. B. A segurança do paciente e o paradoxo no uso de medicamentos. **Revista Brasileira De Enfermagem**, v. 58, n. 3, p. 95–99, 2005.

CASSIANI S.H.B., UETA J. **A segurança dos pacientes na utilização da medicação**. São Paulo: Artes Médicas; 2004.

CAVALCANTI, I. L. Interação de Drogas. **Anestesia Venosa**. p.13–24, 2011.

CAVALLINI M.E., BISSON, M.P. **Farmácia hospitalar**, 2. Ed. Barueri: Manole; 2010.

CEDRAZ, K.N., SOBRINHO, C.L.N. Prevalência da síndrome de burnout e sua associação com fatores sociodemográficos, em médicos intensivistas da cidade de Salvador, BA. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 1, p. S7-S43, 2014.

CHAN LN. Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. **Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 5, p. 327-32, 2002.

CHARLSON, M. E.; POMPEI, P.; ALES, K. L.; MACKENZIE, C. R. a New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies : Development and validation. **Jurnal of Clinical Disease**, v. 40, n. 5, p. 373–383, 1987.

CHARLSON, M.; SZATROWSKI, T. P.; PETERSON, J.; GOLD, J. Validation of a combined comorbidity index. **Journal of clinical epidemiology**, v. 47, n. 11, p. 1245–1251, 1994.

CLAUMANN, R. DE C. N. **O farmacêutico e a atenção farmacêutica no novo contexto da saúde**. Universidade Federal de Santa Catarina, 2003.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. RESOLUÇÃO Nº 357 , 2001. Brasil: Conselho Federal de Farmácia.

CONWAY, B. J. B.; NATHAN, D. G.; BENZ, E. J.; et al. Key Learning from the Dana-Farber Cancer Institute's 10-Year Patient Safety Journey. 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. **Anais...** . p.615–619, 2006. Atlanta:

American Society of Clinical Oncology.

COUSINS, D. H.; GERRETT, D.; WARNER, B. A review of medication incidents reported to the National Reporting and Learning System in England and Wales over 6 years (2005-2010). **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 74, n. 4, p. 597–604, 2012.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 61, n. 6, p. 515-20, Dec 2006a.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C.; CATISTI, D. G. Avaliação de prescrições medicamentosas de um hospital universitário brasileiro. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 32, n. 2, p. 188-196, 2008.

CULLEN DJ, SWEITZER BJ, BATES DW, BURDICK E, EDMONDSON A, LEAPE LL. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. **Critical Care Medicine**, v. 25, n. 8, p.1289-97, 1997.

DALMOLIN, G. R. DOS S.; ROTTA, E. T.; GOLDIM, J. R. Medication errors: classification of seriousness, type, and of medications involved in the reports from a university teaching hospital. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 4, p. 793–802, 2013.

DASTA, J.F.; JACOB, J. The critical care pharmacist: what you get is more than what you see. **Critical Care Medicine**, v. 22, n. 6, p. 906-909, 1994.

DASTA, J.F.; ANGARAN, D.M. Evolving role of the pharmacist in critical care. **Critical Care Medicine**, v. 20, n. 5, p. 563-565, 1992.

DEVLIN, J.W., ROBERTS, R.J. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. **Critical Care Medicine**, v. 25, p. 431-49, 2009.

DEVLIN J.W. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. **Current Opinion in Critical Care**, v. 14, n. 4, p. 403-7, 2008.

DE-VRIES, T.; HENNING, R.; HOGERZEIL, H.; FRESLE, D. **Guide to Good Prescribing: a practical manual**. Geneva: World Health Organization - Action Programme on Essential Drugs, 2000.

DIENER, J.R.C.; et al. **Manual de terapia de nutrição Parenteral e Enteral. Irmandade do Senhor Jesus dos Passos e Hospital De Caridade**, Florianópolis, 2001.

DUARTE, R. Nutrição do paciente hepatopata. **Hepatopatias vaculares** , p. 1–5, 2012.

DURBIN Jr., C. G. Team model: advocating for the optimal method of care delivery in

the intensive care unit. **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 3, p. S12-S17, 2006.

EMERSON, F. Tipos de reações adversas a medicamentos. In: F. Emerson; J. Rios; E. Martins; K. Mendes (Eds.); **Alergia e outras reações adversas a medicamentos**. p.3–5, 2004. Rio de Janeiro: Revinter.

FAUSTO, N.; CAMPBELL, J. S.; RIEHLE, K. J. Liver regeneration. **Hepatology**, v. 43, n. S1, p. S45–S53, 2006.

FDA. Guidance for industry. Drug interaction studies study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations. **Guidance Document**, n. February, p. 79, 2012.

FIGUEIREDO, P. M. DE; COSTA, A. A. DA; CRUZ, FE. DO CA. S.; et al. Em Reações Adversas a Medicamentos. **Fármacos e Medicamentos**, v. 49, n. 4, p. 267–278, 2012.

FORSTER, A. J.; HALIL, R. B.; TIERNEY, M. G. Pharmacist surveillance of adverse drug events. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 61, p. 1466–1472, 2004.

FREITAS, O.; CHAUD, M.V.; UETA, J.; SHUHAMA, I.K. O farmacêutico e a farmácia: Uma análise retrospectiva e prospectiva. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.30, n. p.85-87, 2002

FUHR, U. Improvement in the handling of drug-drug interactions. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, p. 167-171, 2008.

GAGNE, J. J.; MAIO, V.; RABINOWITZ, C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 33, p. 141–151, 2008.

GOMES, M. J. V. M. & REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Editora Atheneu, p. 471-504, 2003.

GORZONI, M.L.; TORRE, A.D.; PIRES, S.L. Medicamentos e sondas de nutrição. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n.1, p. 17-21, 2010.

GUIDONI, C. M.; OBRELI-NETO, P. R.; PEREIRA, L. R. L.; BALDONI, A. O. Fontes de informações sobre interações medicamentosas: há concordância entre elas? **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 9, n. 2, p. 84–91, 2011.

GUNARATNA, C. Drug metabolism and pharmacokinetics in drug discovery: a primer for bioanalytical chemists, part I. **Current Separations**, v. 19, n. 1, p. 17–23, 2000.

HAMMES, J. A. PFUETZENREITER, F; SILVEIRA, F, et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 20, n. 4, p. 349-354, 2008.

HAWKEY, C. J.; HODGSON, S.; NORMAN, A; DANESHMEND, T. K.; GARNER, S. T. Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing. **BMJ**

(**Clinical research ed.**), v. 300, n. 6730, p. 986–990, 1990.

HEINECK, I.; BUENOS, D.; HEYDRICH, J. Study on the use of drugs in patients with enteral feeding tubes. **Pharmacy World & Science**, v. 31, n. 2, p. 145-148, 2009.

HUANG, S.M.; TEMPLE, R.; THROCKMORTON, D.C.; LESKO, L.J. Drug interaction studies: Study design, data analysis and implications for dosing and labelling. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 81, n. 2, p. 298-304, 2007.

KAWANO D.F., PEREIRA L.R.L., UETA J.M., FREITAS O. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 234-46, 2006.

INSTITUTE OF MEDICINE. **To err is human**. Washington DC, 1999.

JOHNSON, J. A; BOOTMAN, J. L. Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care. **American journal of health-system pharmacy**, v. 54, n. 5, p. 554–8, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9066865>>.

JOSHUA, L.; DEVI, P.; GUIDO, S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 18, n. 12, p. 639–645, 2009.

KAFEEL, H.; RUKH, R.; QAMAR, H.; BAWANY, J.; JAMSHED, M.; SHEIKH, R.; HANIF, T.; BOKHARI, U. Possibility of Drug-Drug Interaction in Prescription Dispensed by Community and Hospital Pharmacy in East of Iran. **Journal of Research in Pharmacy Practice**, n. April, p. 401–407, 2014.

KANE, S. L.; WEBER, R. J.; DASTA, J. F. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. **Intensive Care Med.**, New York, v. 29, n. 5, p.691-698, 2003.

KANE, S. L.; WEBER, R. J. Principles and practices of medication safety in the ICU. **Critical Care Clinical**, v.22, n. 2, p. 273-290, 2006.

KAWANO, T.; OSHITA, S.; TAKAHASHI, A.; et al. Molecular mechanisms underlying ketamine-mediated inhibition of sarcolemmal adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. **Anesthesiology**, v. 102, n. 1, p. 93–101, 2005.

KLEINPELL, R. M.; ELY, E. W.; GRABENKORT, R. Nurse practitioners and physician assistants in the intensive care unit: an evidence-based review. **Critical Care Clinical**, v. 36, n. 10, p. 2888-2897, 2008.

LEAPE, L. L.; BATES, D. W.; CULLEN, D. J.; et al. Systems analysis of adverse drug events. **Journal of American Medical Academy**, v. 274, p. 35–43, 1995.

LEAPE, L. L.; CULLEN, D. J.; CLAPP, M. D.; et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, v. 282, n. 3, p. 267–270, 1999.

LE-GALL, J. R. The use of severity scores in the intensive care unit. **Applied Physiology in Intensive Care Medicine**, v. 31, p. 1618–1623, 2005.

LIMA, R.E.F., **Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário do Ceará**: Dissertação mestrado. Ribeirão Preto (SP). Universidade de São Paulo; 2007.

LIMA, R. E., CASSIANI, S. H. B. Potential drug interactions in intensive care patents at a teaching hospital. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 17, n. 2, p.222-227, 2009.

LOURO, E.; ROMANO-LIEBER, N. S.; RIBEIRO, E. <B>Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário</B>. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 6, p. 1042–1048, 2007.

MARCOLIN, M. A.; CANTARELLI, M. D. G.; JUNIOR, M. G. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 31, n. 51, p. 70–81, 2004.

MARQUITO, A. B.; FERNANDES, N. M. D. S.; COLUGNATI, F. A. B.; PAULA, R. B. DE. Identifying potential drug interactions in chronic kidney disease patients. **Jornal brasileiro de nefrologia : 'órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 36, n. 1, p. 26–34, 2014.

MENEZES, R. F. (Org.). História da farmácia e dos medicamentos. Disponível em: [http://www.miniweb.com.br/ciencias/artigos/lm\\_historiafarmaciamed.pdf](http://www.miniweb.com.br/ciencias/artigos/lm_historiafarmaciamed.pdf) Acesso em: 20 dez. 2015.

MIASSO, A. I.; SILVA, A. E. B. D. C.; CASSIANI, S. H. D. B.; et al. O processo de preparo e administração de medicamentos: identificação de problemas para propor melhorias e prevenir erros de medicação. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, n. 3, p. 354–363, 2006.

MONANE, M.; MATTHIAS, D.; NAGLE, B.; KELLY, M. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer. **JAMA**, v. 280, n. 14, p. 1249–1252, 1998.

MONTEIRO, S. C. M.; BELFORT, I. K. P.; SOUSA, W. R.; BARROS, C. DA S.; CAMPOS, K. V. S. Estudo de potenciais interações medicamentosas em pacientes hipertensos. **Infarma**, v. 27, n. 2, p. 117–125, 2015.

MORIMOTO, T. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. **Quality and Safety in Health Care**, v. 13, n. 4, p. 306–314, 2004.

MOYEN, E.; CAMIRÉ, E.; STELFOX, H. T. Clinical review: medication errors in critical care. **Critical care**, v. 12, n. 2, p. 208, 2008.

MURTAZA, G.; KHAN, M. Y. G.; AZHAR, S.; KHAN, S. A.; KHAN, T. M. Assessment

of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. Epub ahead, 2015.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH AND NATIONAL CANCER INSTITUTE.  
**Common Terminology Criteria for Adverse Events ( CTCAE )**. 2010.

NATIONAL PATIENT SAFETY AGENCY (NPSA). About Patient Safety. [página na Internet]. Disponível em: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/about-us/>. Acesso em: 20 dez 2015.

NÉRI E.D.R., **Determinação do perfil dos erros de prescrição de medicamentos em um hospital universitário**: Dissertação. Fortaleza: Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará; 2004.

NÉRI, E. D. R.; GADÉLHA, P. G. C.; MAIA, S. G.; et al. Erros de prescrição de medicamentos em um hospital brasileiro. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 3, p. 306–314, 2011.

NDOSI, M. E.; NEWELL, R. Nurses´ knowledge of phamacology behind drugs they commonly administer. **Journal of Clinical Nursing**, Oxford, v. 18, n. 4, p. 570-580, 2009.

NOSEK, R. A.; MCMEEKIN, J.; RAKE, G. W. Standardizing Medication Error Event Reporting in the U . S . Department of Defense. **Patient Safety**, v. 4, p. 361–374, 2004.

OGA, S.; BASILE, AC. **Medicamentos e suas interações**. São Paulo, Atheneu, 1994.

OKUNO, M. F. P.; CINTRA, R. S.; VANCINI-CAMPANHARO, C. R.; BATISTA, R. E. A. **Interação medicamentosa no serviço de emergência**:Einstein (São Paulo), v. 11, n. 55 11, p. 462–466, 2013.

OLIVEIRA, A. B.; OYAKAWA, C. N.; MIGUEL, M. D.; et al. Obstáculos da atenção farmacêutica no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, 2005.

OPAS. A importância da farmacovigilância e monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília, 2005.

OSCANOA, T. Interacción medicamentosa en Geriatria. **Anales de la Facultad de Medicina**, v. 65, n. 2, p. 119–126, 2004.

OTERO-LÓPEZ, J.; ALONSO-HERNÁNDEZ, M.; MADERUELO-FERNÁNDEZ, P. Á.; et al. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. **Medicina Clínica**, v. 126, n. 3, p. 81–87, 2006.

PAPADOPOULOS J, REBUCK JA, LOBER C. The critical care pharmacist: an essential intensive care practitioner. **Pharmacotherapy**, v.22, n. 11, p.1484-1488, 2002.

PECLY, J.S. Análise qualitativa de receitas ambulatoriais em dado período em um hospital da rede pública: possíveis fatores que podem influenciar o uso correto de medicamentos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 87, n. 3, p. 89-91, 2006.

PEREIRA, D. G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 171–177, 2007.

PERINI, E.; ANACLETO, T. A. Erros de medicação associados a abreviaturas, siglas e símbolos. **Boletim do Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos**, v. 4, n. 2, p. 1–7, 2015.

PORTELA, R.S.G. Interações medicamentosas: estudo de caso. Trabalho apresentado ao curso de Especialização Lato Sensu em Atenção Farmacêutica da Universidade Federal de Alfenas, UNIFAL-MG, 2006.

PINTO, M. C. B. **Interações medicamentosas relevantes no tratamento de doenças cardiovasculares**: Dissertação de Mestrado. Departamento de Ciências Farmacêuticas Universidade Fernando Pessoa, Cidade do Porto, Portugal, 2014.

PRONOVOST, P.; WEAST, B.; SCHWARZ, M.; et al. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. **Journal of Critical Care**, v. 18, n. 4, p. 201–205, 2003.

RAMOS, F.P. **Uma proposta de análise do coping no contexto de grupo de mães de bebês prematuros e com baixo peso na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal**. Tese de Doutorado não publicada, Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, 2012.

REIS, A. M. M. **Fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva**: Tese de Doutorado. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. São Paulo, Brasil, 2009.

RIEHELMMANN, R. P.; MOREIRA, F.; SMALETZ, O.; SAAD, E.D. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 56, n. 3, p. 286-290, 2005.

RIKER, R. R.; FRASER, G. L. Altering Intensive Care Sedation Paradigms to Improve Patient Outcomes. **Critical Care Clinics**, v. 25, n. 3, p. 527–538, 2009.

ROCHA, S. T.; PIZZOL, F. D.; RITTER, C.; et al. Desempenho do escore SAPS II em uma unidade de terapia intensiva. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 41, n. 4, p. 26–31, 2012.

RODRIGUES, A. Importância do Conhecimento das Interações Fármaco-Nutrientes. , p. 64, 2009. Disponível em: <<http://ufpbdigital.ufp.pt/dspace/handle/10284/989>>.

ROSA, M. B.; PERINI, E.; ANACLETO, T. A.; NEIVA, H. M.; BOGUTCHI, T. Erros na prescrição hospitalar de medicamentos potencialmente perigosos. **Revista de**

**Saude Publica**, v. 43, n. 3, p. 490–498, 2009.

ROSSIGNOLI, P. S.; GUARIDO, C. F.; CESTARI, I. M. Ocorrência interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva: avaliação de prescrições médicas. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 87, n 4, p. 104-107, 2006.

SIERRA, P.; NOIA, A. S.; GARCIA, J. H., et al. Interacciones farmacológicas potenciales y reales em pacientes em estado crítico. **Revista de Enfermeria Basada em Evidenzia**, v. 44, n. 10, p. 383-387, 1997.

SILVA, M. C. M. **Fatores relacionados com a alta, óbito e readmissão em unidade de terapia intensiva**. 2007. 84f. Tese de Doutorado, Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

SOARES, M. A.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; CABRITA, J.; MORAIS, J. Critérios de avaliação de prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados - Uma Revisão Sistemática. **Artigo Médico**, v. 24, p. 775–784, 2011.

SOUZA, P. M.; ARAUJO, B. G. DE; SILVA, L. **Farmacologia clínica: textos informativos** , p. 107, 2012.

SOUZA, P. M. DE; SANTOS, L. L. S.; SILVEIRA, C. A. N. **Fármacos em idosos**. Brasília, 2008.

SPRIET, I. et al. Mini-series: II. Clinical aspects. Clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU. **Intensive Care Medical**, v. 35, n. 4, p. 603-612, 2009.

STORPITIS, S. et al. **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. 1ª Ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, p. 489,2008.

TAMBLYN, R. M. MCLEOD. I.P. J.; ABRAHAMOWICZ, M.; LAPRISE. Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. **CMAJ**, v. 154, n. 8, p. 1177-84, 1996.

TANG, F. I.; SHEU, S. J.; YU, S.; WEI, I. L.; CHEN, C. H. Nurses relate the contributing factors involved in medication errors. **Journal of Clinical Nursing**,v. 16, n. 3, p.447-457, 2007.

VANDERVEEN T., HARRIS J., L. S.R. Reducing complexity: a strategic approach to optimizing the medication use process for all medications. Disponível em: [http://www.cardinal.com/clinicalcenter/ education/Complexity%20Dec%202006.pdf](http://www.cardinal.com/clinicalcenter/education/Complexity%20Dec%202006.pdf). Acesso em: 12 de julho de 2009.

VIANA, G. Eventos adversos relacionados a interações medicamentosas em pacientes com sida em terapia intensiva. , p. 74, 2012.

WEATHERMON, R.; CRABB, D. W. Alcohol and medication interactions. **Alcohol research & health : the journal of the National Institute on Alcohol Abuse and**

**Alcoholism**, v. 23, n. 1, p. 40–54, 1999.

WILLIAMS, N. T. Medication administration through enteral feeding tubes. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 65, n. 24, p. 2347-2357, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION(WHO). **Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres**. France: World Health Organization, 2014.

\_\_\_\_\_, 2013. **World Alliance for Patient Safety**. Geneva: **World Health Organization**. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/worldalliance/en/>. Acesso em: 20 dez 2015.

YANG, H.; YANG, C. C. Harnessing Social Media for Drug-Drug Interactions Detection. **IEEE International Conference on Healthcare Informatics**, p. 22–29, 2013.

YU, K. H.; NATION, R. L.; DOOLEY, M. J. Multiplicity of medication safety terms, definitions and functional meanings: when is enough enough? **Quality and Safety in Health Care**, v. 14, n. 5, p. 358–363, 2005.

## ANEXOS

ANEXO 01 – Caracterização clínica dos pacientes pelo Índice de gravidade (Índice de Comorbidade Charlson);

ANEXO 02 – Caracterização clínica dos pacientes pelo Índice de gravidade (Índice Simplified Acute Physiologic Score – SAPS II)

ANEXO 03 – Caracterização do estado clínico dos pacientes submetidos às possíveis interações medicamentosas.

ANEXO 04 – Análise demográfica farmacoterapêutica das prescrições médicas.

ANEXO 05 – Formulário utilizado para transcrição médica.

ANEXO 06 – Caracterização da farmacoterapêutica dos pacientes em uso de medicamentos prescrito resultante de eventos adversos.

ANEXO 07 - Caracterização da farmacoterapêutica dos pacientes e classificação das interações medicamentosas.

ANEXO 08 – Caracterização farmacoterapêutica e análise do processo de preparação de medicamentos administrados por sonda (Parte 01).

ANEXO 09 – Caracterização farmacoterapêutica e análise do processo de preparação de medicamentos administrados por sonda (Parte 02).

ANEXO 10 – Caracterização farmacoterapêutica (ALGORITMO DE NAYSMITH E NICHOLSON PARA DECISÃO DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR SONDA)

ANEXO 11 – Caracterização demográfica e clínica dos pacientes através dos tipos de eventos adversos resultantes de possíveis interações medicamentosas.

ANEXO 12 – Registros da História Patológica pregressa e História médica atual, Evolução clínica pós-admissão na UTI, Observações da enfermagem e Medicamentos prescritos nos últimos 60 dias ou automedicação.

ANEXO 13 - Registros da Evolução farmacêutica.

**ANEXO 01** – Caracterização clínica dos pacientes pelo Índice de gravidade (Índice de Comorbidade Charlson)

| ASPECTOS A SEREM ANALISADOS PELO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA<br>TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC |                  |                   |              |              |              |                |
|---|------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA DOS PACIENTES  |                  |                   |              |              |              |                |
| Iniciais dos pacientes:   |                  |                   |              |              |              |                |
| Prontuário:   |                  |                   |              |              |              |                |
| Sexo:   |                  |                   |              |              |              |                |
| Idade:  |                  |                   |              |              |              |                |
| CID 10 dos diagnósticos:  |                  |                   |              |              |              |                |
| Índice de Comorbidade<br>Charlson:  |                  |                   |              |              |              |                |
| Idade <49<br>0  | 50 – 59<br>1     | 60 - 69<br>2      | 70 - 79<br>3 | 80 – 89<br>4 | 90 - 99<br>5 | 100 - 109<br>6 |
| <b>MORBIDADES</b>   | <b>SIM</b>       | <b>NÃO</b>        |              |              |              |                |
| SIDA  | 6                | 0                 |              |              |              |                |
| DOENÇA CEREBROVASCULAR  | 1                | 0                 |              |              |              |                |
| INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA   | 1                | 0                 |              |              |              |                |
| DOENÇA PULMONAR CRÔNICA   | 1                | 0                 |              |              |              |                |
| DOENÇA DO TECIDO CONECTIVO  | 1                | 0                 |              |              |              |                |
| DEMÊNCIA  | 1                | 0                 |              |              |              |                |
| PARALISIA, HEMIPLEGIA, PARAPLEGIA   | 2                | 0                 |              |              |              |                |
| LEUCEMIAS   | 2                | 0                 |              |              |              |                |
| LINFOMA MALIGNO   | 2                | 0                 |              |              |              |                |
| INFARTO DO MIOCÁRDIO  | 1                | 0                 |              |              |              |                |
| DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA  | 1                | 0                 |              |              |              |                |
| ÚLCERA GÁSTRICA OU DUODENAL   | 1                | 0                 |              |              |              |                |
| <b>DIABETES</b>   |                  |                   |              |              |              |                |
| Não   | Sem complicações | Com complicações  |              |              |              |                |
| 0   | 1                | 2                 |              |              |              |                |
| <b>DOENÇA HEPÁTICA</b>  |                  |                   |              |              |              |                |
| Não   | Leve             | Moderada ou grave |              |              |              |                |
| 0   | 1                | 3                 |              |              |              |                |
| <b>DOENÇA RENAL</b>   |                  |                   |              |              |              |                |
| Não   | Leve             | Moderada ou grave |              |              |              |                |
| 0   | 0                | 2                 |              |              |              |                |
| <b>TUMOR MALIGNO SÓLIDO</b>   |                  |                   |              |              |              |                |
| Não   | Sem metástase    | Com metástase     |              |              |              |                |
| 0   | 2                | 6                 |              |              |              |                |
| <b>TOTAL DE PONTOS =</b>  |                  |                   |              |              |              |                |

**ANEXO 02 – Caracterização clínica dos pacientes pelo Índice de gravidade (Índice Simplified Acute Physiologic Score – SAPS II)**

ASPECTOS A SEREM ANALISADOS PELO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA  
TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC

CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA DOS PACIENTES

Iniciais dos pacientes:

Prontuário:

Sexo:

Idade:

CID 10 dos diagnósticos:

Índice SAPS II:

|  |  |
|--|--|
| Tipo de admissão: cirurgia eletiva de urgência ou urgência médica      |  |
| Doença crônica (SIDA, malignidade hematológica, neoplasia metastática) |  |
| Escala de coma de Glasgow  |  |
| Idade (anos)   |  |
| Pressão arterial sistólica em mmHg                                     |  |
| Frequência cardíaca (bpm)  |  |
| Temperatura em °C  |  |
| PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>                                     |  |
| Débito urinário em L/dia   |  |
| Uréia sérica em g/L  |  |
| Leucócitos / mm <sup>3</sup>   |  |
| Potássio sérico mEq/L  |  |
| Sódio mEq/L  |  |
| Bicarbonato mEq/L  |  |
| Bilirrubina MG/Dl  |  |
| TOTAL  |  |

|                     |                      |         |
|---------------------|----------------------|---------|
|                     | Cirurgico<br>Eletivo | Clínico |
| Tipo de tratamento: |                      |         |

|           |      |       |
|-----------|------|-------|
|           | Alta | Óbito |
| Desfecho: |      |       |

**ANEXO 03** – Caracterização do estado clínico dos pacientes submetidos às possíveis interações medicamentosas.

ASPECTOS A SEREM ANALISADOS PELO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA  
TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC

CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA DOS PACIENTES

Iniciais dos pacientes:

Prontuário:

Sexo:

Idade:

CID 10 dos diagnósticos:

| Rastreabilidade do paciente:                                 |  | SIM | NÃO |
|--|--|-----|-----|
|  |  |     |     |
| Tempo de tromboplastina parcial maior que 100 segundos       |  |     |     |
|  |  |     |     |
| INR > 6  |  |     |     |
|  |  |     |     |
| Elevação de creatinina ou ureia sérica 2 vezes o valor basal |  |     |     |
|  |  |     |     |
| Leucócitos menor que $3.10^3$                                |  |     |     |
|  |  |     |     |
| Redução abrupta de hemoglobina (maior que 4g/dl)             |  |     |     |
|  |  |     |     |
| Elevação de ALT, AST e Bilirrubina 2 vezes o limite superior |  |     |     |
|  |  |     |     |
| Glicose menor que 50mg/dl                                    |  |     |     |
|  |  |     |     |
| Hipotensão   |  |     |     |
|  |  |     |     |
| Rash cutâneo   |  |     |     |
|  |  |     |     |
| Sedação excessiva  |  |     |     |
|  |  |     |     |
| Restrição líquida  |  |     |     |
|  |  |     |     |
| Alteração do estado nutricional (níveis de albumina)         |  |     |     |
|  |  |     |     |
| Distúrbios eletrolíticos                                     |  |     |     |
|  |  |     |     |
|  |  |     |     |

### ANEXO 04 – Análise demográfica farmacoterapêutica das prescrições médicas.

ASPECTOS A SEREM ANALISADOS PELO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA  
TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC

CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA DOS PACIENTES

Iniciais dos pacientes:

Prontuário:

Sexo:

Idade:

CID 10 dos diagnósticos:

| PRESCRIÇÃO MÉDICA   | SIM | NÃO |
|---|-----|-----|
| Uso frequente de medicamentos parenterais   |     |     |
| Programação de bombas de infusões   |     |     |
| Infusões baseadas em peso estimado  |     |     |
| Número elevado de medicamentos  |     |     |
| Medicamentos de baixo índice terapêutico  |     |     |
| Classes terapêuticas mais prescritas (cardio; sedativos; analgésicos; anticoagulantes e anti-infecciosos) |     |     |
| Antídotos   |     |     |
| Indutores de prolongamento de QT  |     |     |
| Atividades no citocromo P450  |     |     |
| Abertura de horários dos medicamentos   |     |     |
| Antibioterapia terapêutica – até 14 dias  |     |     |
| Opioides x laxantes   |     |     |
| Medicamentos dependentes no tempo de administração  |     |     |
| Interrupção abrupta de medicamento  |     |     |



**ANEXO 06 – Caracterização da farmacoterapêutica dos pacientes em uso de medicamentos prescrito resultante de eventos adversos.**

| ASPECTOS A SEREM ANALISADOS PELO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC |  |     |     |
|--|--|-----|-----|
| CARACTERIZAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA  |  |     |     |
| Iniciais dos pacientes:  |  |     |     |
| Prontuário:  |  |     |     |
| Sexo:  |  |     |     |
| Idade:   |  |     |     |
| CID 10 dos diagnósticos:   |  |     |     |
| UTILIZAÇÃO DOS SEGUINTE MEDS:  |  | SIM | NÃO |
| Utilização de fitomenadiona;   |  |     |     |
| Utilização de anti-histamínico H1;   |  |     |     |
| Utilização de flumazalina  |  |     |     |
| Utilização de naloxolona;  |  |     |     |
| Utilização de antieméticos: dimenidrinato e ondansetrona;  |  |     |     |
| Poliestireno sulfonato de cálcio.  |  |     |     |

**COMPOSTOS QUE DEVERIAM SER INGERIDOS EM JEJUM**

|   |                               |  |
|---|-------------------------------|--|
| 1. Ampicilina                                   | 22. Furosemida;               | 43. Sotalol;                               |
| 2. Astemizol;                                   | 23. Isoniazida;               | 44. Sulfametoxazol;                        |
| 3. Azoganatol;                                  | 24. Dinitrato de isossorbida; | 45. Tetraciclina;                          |
| 4. Bacampicilina;                               | 25. Cetoprofeno;              | 46. Teofilina;                             |
| 5. Betanecol;                                   | 26. Lansoprazol;              | 47. Preparações de hormônios tireoidianos; |
| 6. Bisacodil;                                   | 27. Levodopa;                 | 48. Sulfato de terbutalina;                |
| 7. Carbonato de cálcio;                         | 28. Lisinopril;               | 49. Trienteno;                             |
| 8. Captopril;                                   | 29. Lomustil;                 | 50. Trimetoprim.                           |
| 9. Carbenicilina;                               | 30. Metotrexato;              |  |
| 10. Óleo de rícino;                             | 31. Metildopa;                |  |
| 11. Clorafenicol;                               | 32. Nalcilina;                |  |
| 12. Ciclosporina (somente cáp. Gelatonisas);    | 33. Ácido nalidíxico;         |  |
| 13. Demeclociclina;                             | 34. Naltrexona;               |  |
| 14. Dicloxaciclina;                             | 35. Norfloxacino;             |  |
| 15. Disopiramida;                               | 36. Oxitraciclina;            |  |
| 16. Preparações digitais;                       | 37. Penicilamina;             |  |
| 17. Eritromicina base/estolato de eritromicina; | 38. Penicilina;               |  |
| 18. Etidronato;                                 | 39. Fenazina;                 |  |
| 19. Ácido fólico;                               | 40. Fenitoína;                |  |
| 20. Sais ferrosos;                              | 41. Propantelina;             |  |
| 21. Flavoxato;                                  | 42. Rifampicina;              |  |

**ANEXO 07 - Caracterização da farmacoterapêutica dos pacientes e classificação das interações medicamentosas.**

ASPECTOS A SEREM ANALISADOS PELO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA  
TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC

CARACTERIZAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Iniciais dos pacientes:

Prontuário:

Sexo:

Idade:

CID 10 dos diagnósticos:

| INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS  |     |     |
|--|-----|-----|
| CLASSIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES:                                    |     |     |
|  | SIM | NÃO |
| Ajuste de dose;  |     |     |
| Contraindicada;  |     |     |
| Monitorização de sinais e sintomas;                              |     |     |
| Otimização do planejamento de horários de administração;         |     |     |
| Substituir ou suspender um dos medicamentos;                     |     |     |
| Suplementar com um terceiro medicamento;                         |     |     |
| Evitar uso conjunto;   |     |     |
| Avaliar risco benefício;   |     |     |
| Usar com precaução; Observação da resposta terapêutica;          |     |     |
| Mudança da via de administração;                                 |     |     |
| MECANISMO DE AÇÃO DAS INTERAÇÕES:                                |     |     |
| Farmacocinética (ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO e EXCREÇÃO) |     |     |
| Farmacodinâmica  |     |     |
| Misto  |     |     |

**ANEXO 08 – Caracterização farmacoterapêutica e análise do processo de preparação de medicamentos administrados por sonda.**

ASPECTOS A SEREM ANALISADOS PELO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA  
TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC

CARACTERIZAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Iniciais dos pacientes:

Prontuário:

Sexo:

Idade:

CID 10 dos diagnósticos:

INTERAÇÃO DROGA – NUTRIENTES (DADOS DE COLETA RELAÇÃO DROGA-NUTRIENTE):

|                   |   |  |     |  |  |
|-------------------|---|--|-----|--|--|
| Sonda:            |   |  |     |  |  |
|                   | Tipo: Silicone ou poliuretano                         |  |     |  |  |
|                   |   |  |     |  |  |
|                   | Obstruiu: sim ou não                                  |  |     |  |  |
|                   |   |  |     |  |  |
|                   | Acesso: boca ou nariz                                 |  |     |  |  |
|                   |   |  |     |  |  |
|                   | Ostomia: gastrostomia; duodenostomia ou jejunostomia. |  |     |  |  |
| Nutrição Enteral: |   |  |     |  |  |
|                   | Número de dias:                                       |  |     |  |  |
|                   |   |  |     |  |  |
|                   | Indicação: neurológico; desnutrição ou imunidade.     |  |     |  |  |
|                   |   |  |     |  |  |
|                   | Tipo de infusão: intermitente ou contínua.            |  |     |  |  |
|                   |   |  |     |  |  |
|                   | Velocidade de infusão:                                |  |     |  |  |
| Medicamento:      |   |  |     |  |  |
|                   | Sólidos:  |  |     |  |  |
|                   |   |  |     |  |  |
|                   | comprimidos simples                                   |  | ( ) |  |  |
|                   | comprimidos com revestimento enterico                 |  | ( ) |  |  |
|                   | cápsula gelatina dura                                 |  | ( ) |  |  |
|                   | cápsula liberação prolongada                          |  | ( ) |  |  |
|                   | Líquido: xarope; emulsão;<br>elixir, edulito; gotas.  |  |     |  |  |
|                   |   |  |     |  |  |
|                   | xarope:   |  | ( ) |  |  |
|                   | emulsão   |  | ( ) |  |  |
|                   | elixir  |  | ( ) |  |  |
|                   | Gotas   |  | ( ) |  |  |

**ANEXO 09 – Caracterização farmacoterapêutica e análise do processo de preparação de medicamentos administrados por sonda (Parte 02).**

ASPECTOS A SEREM ANALISADOS PELO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA  
TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC

CARACTERIZAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Iniciais dos pacientes:

Prontuário:

Sexo:

Idade:

CID 10 dos diagnósticos:

INTERAÇÃO DROGA – NUTRIENTES (DADOS DE COLETA RELAÇÃO DROGA-NUTRIENTE):

| PREPARO DOS MEDICAMENTOS:               |     |     |
|---|-----|-----|
| Triturou: sim ou não.                   |     |     |
| Triturou até ser pó fino: sim ou não.   |     |     |
| Diluiu: SF ou água.                     |     |     |
| Volume usado: até 10, 15 ou 20ml.       |     |     |
| ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS:         |     |     |
|   | SIM | NÃO |
| Administrou junto com a dieta:          |     |     |
| Interrompeu a dieta e administrou:      |     |     |
| Interrompeu a dieta menor que 5min A/D  |     |     |
| Interrompeu a dieta 5 a 10min A/D       |     |     |
| Interrompeu a dieta 10 a 15min A/D      |     |     |
| Interrompeu a dieta maior que 15min A/D |     |     |
| Confirmou a posição da sonda:           |     |     |
| Lavou a sonda antes:                    |     |     |
| Lavou a sonda depois:                   |     |     |
| Lavou a sonda entre as medicações:      |     |     |
| Não recebia NE no momento:              |     |     |

**ANEXO 10 – Caracterização farmacoterapêutica (ALGORITMO DE NAYSMITH E NICHOLSON PARA DECISÃO DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR SONDA)**

ASPECTOS A SEREM ANALISADOS PELO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA  
TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC

**CARACTERIZAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA**

Iniciais dos pacientes:

Prontuário:

Sexo:

Idade:

CID 10 dos diagnósticos:

INTERAÇÃO DROGA – NUTRIENTES (DADOS DE COLETA RELAÇÃO DROGA-NUTRIENTE):

**ALGORITMO DE NAYSMITH E NICHOLSON PARA DECISÃO DE ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS POR SONDA**

|   |  |  |  | SIM | NÃO |  |
|---|--|--|--|-----|-----|--|
| Existem vias alternativas de administração?                                 |  |  |  |     |     |  |
|   |  |  |  |     |     |  |
| Existem formas farmacêuticas líquidas disponíveis comercialmente?           |  |  |  |     |     |  |
|   |  |  |  |     |     | Avaliar sua osmolaridade, conteúdo de sorbitol e possíveis interações.         |
| Está disponível na forma farmacêutica de comprimido dispersível?            |  |  |  |     |     |  |
|   |  |  |  |     |     |  |
| Está disponível na forma farmacêutica de cápsula?                           |  |  |  |     |     |  |
|   |  |  |  |     |     | Considerar a possibilidade da administração de cápsulas gelatina mole ou dura. |
| O comprimido pode ser triturado?  |  |  |  |     |     |  |
|   |  |  |  |     |     | Avaliar as recomendações por forma farmacêutica e por princípio ativo.         |
| Existe a possibilidade de elaboração de fórmulas magistrais do medicamento? |  |  |  |     |     |  |
|   |  |  |  |     |     |  |
| Considerar a via parenteral ou o uso de princípio ativo alternativo.        |  |  |  |     |     |  |

**ANEXO 11** – Caracterização demográfica e clínica dos pacientes através dos tipos de eventos adversos resultantes de possíveis interações medicamentosas.

ASPECTOS A SEREM ANALISADOS PELO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA  
TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC

CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA DOS PACIENTES

Iniciais dos pacientes:

Prontuário:

Sexo:

Idade:

CID 10 dos diagnósticos:

| TIPOS DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS: |     |     |
|---|-----|-----|
|   | SIM | NÃO |
| Hiperglicemia;                            |     |     |
| Hipoglicemia;                             |     |     |
| Hipertensão;                              |     |     |
| Hemorragia;                               |     |     |
| Intoxicação digitalica;                   |     |     |
| Hepatotoxicidade;                         |     |     |
| Nefrotoxicidade;                          |     |     |
| Cardiotoxicidade;                         |     |     |
| Hipercalemia;                             |     |     |
| Hipocalemia;                              |     |     |
| Neutropenia;                              |     |     |
| Diarreia;                                 |     |     |
| Hipernatremia;                            |     |     |
| Depressão do Sistema Nervoso Central;     |     |     |
| Depressão respiratória;                   |     |     |
| Neurotoxicidade;                          |     |     |
| Rabdomiólise;                             |     |     |
| Hiponatremia;                             |     |     |
| Trombocitopenia;                          |     |     |
| Flebite;                                  |     |     |
| Extravasamento.                           |     |     |

**ANEXO 12** – Registros da História Patológica pregressa e História médica atual, Evolução clínica pós-admissão na UTI, Observações da enfermagem e Medicamentos prescritos nos últimos 60 dias ou automedicação.

ASPECTOS A SEREM ANALISADOS PELO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA  
TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC

CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA DOS PACIENTES

Iniciais dos pacientes:

Prontuário:

Sexo:

Idade:

CID 10 dos diagnósticos:

ANÁLISE DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

História Patológica pregressa e História médica atual

Evolução clínica pós admissão na UTI

Observações da enfermagem

Medicamentos prescritos nos últimos 60 dias ou automedicação

**ANEXO 13 - Registros da Evolução farmacêutica.**ASPECTOS A SEREM ANALISADOS PELO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA  
TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC

## CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA E CLÍNICA DOS PACIENTES

Iniciais dos pacientes:

Prontuário:

Sexo:

Idade:

CID 10 dos diagnósticos:

## EVOLUÇÃO FARMACÊUTICA

| COMO RESOLVEU O RNM: |                    |       |                        |                                |
|----------------------|--------------------|-------|------------------------|--------------------------------|
| VIA DE COMUNICAÇÃO   | VERBAL:            |       | ESCRITA:               | Farmacêutico-paciente          |
|                      | Ronda médica       |       | Informe da farmácia    | Farmacêutico-paciente-cuidador |
|                      | Sessão clínica     |       | Registro no prontuário | Farmacêutico-médico            |
|                      | Reunião na unidade |       | Em notas na enfermaria | Farmacêutico-enfermeira        |
|                      | Outro              |       | Informe de alta        | Outro                          |
|                      |                    | Outro |                        |                                |

RESULTADO:

INTERVENÇÃO ACEITA: ( )

INTERVENÇÃO NÃO ACEITA: ( )