

Ocorrência de Interações Medicamentosas em Unidade de Terapia Intensiva: avaliação de prescrições médicas

Occurrence of Drug Interactions in Intensive Care Unit: evaluation of medical prescriptions

Patrícia de Souza Rossignoli¹, Cristiane Fátima Guarido² & Ivanice Maria Cestari³

RESUMO – Objetivo: Identificar a ocorrência de Interações Medicamentosas (IM) potenciais em prescrições médicas de pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), e verificar a correlação entre IM e idade, sexo dos pacientes e condições determinantes para admissão em UTI. **Metodologia:** Prescrições médicas de adultos admitidos na UTI do Hospital Universitário de Marília foram estudadas por seis meses. **Resultados:** 256 prescrições médicas foram analisadas. Administraram-se $12,41 \pm 4,48$ medicamentos/paciente (média \pm DP). 76 IM distintas foram detectadas em 53% das prescrições, totalizando 384 ocorrências. Dos medicamentos prescritos, 37% estiveram envolvidos em IM. Houve correlação positiva entre o número de medicamentos administrados e as IM detectadas ($p=0,000$). **Conclusões:** A prescrição médica é um dos fatores capazes de interferir na qualidade e na quantidade dos medicamentos, sendo o estudo das IM uma importante ferramenta para otimização da farmacoterapia, podendo contribuir para a segurança, eficácia e qualidade da terapia medicamentosa em UTI.

PALAVRAS-CHAVE – Interações Medicamentosas; Unidade de Terapia Intensiva; farmacoterapia.

SUMMARY – Objective: To identify the occurrence of potential Drug Interactions (DI) in medical prescription of patients interned in Intensive Care Unit (ICU), and to verify the correlation between DI and age, sex of the patients and determinative conditions for admission in ICU. **Methodology:** Medical prescriptions of adults admitted in the ICU of the University Hospital of Marília had been studied by six months. **Results:** 256 medical prescriptions had been analyzed and managed 12.41 ± 4.48 drugs/patient (average \pm SD). 76 distinct DI had been detected in 53% of the prescriptions, totalizing 384 occurrences. About the prescribed drugs, 37% had been involved in DI. It had positive correlation between the managed drug number and the DI detected ($p=0.000$). **Conclusions:** The medical prescription is one of the factors capable to interfere with the quality and the amount of drugs, the study of the DI being an important tool for pharmacotherapy optimization able to contribute for the security, effectiveness and quality of the drug therapy in ICU.

KEYWORDS – Drug Interactions; Intensive Care Unit; pharmacotherapy.

INTRODUÇÃO

Definem-se como interações medicamentosas (IM) as situações nas quais os efeitos de um fármaco se modificam, ou quando ocorre o surgimento de um novo efeito, em decorrência da presença de outro fármaco, algum alimento, bebida ou agente químico ambiental (Stockley, 2004).

As IM são produzidas basicamente por dois mecanismos farmacológicos, aos quais se baseia a sua classificação. IM Farmacocinéticas (FC) são aquelas que apresentam afetados os processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção dos medicamentos (Stockley, 2004; Goodman, 1996). IM Farmacodinâmicas (FD) são aquelas nas quais os efeitos de um medicamento se alteram em decorrência da presença de outra substância farmacologicamente ativa (Stockley, 2004).

Embora as IM, na maioria das vezes, sejam capazes de provocar danos severos à saúde (Merlo *et al*, 2001; Romac & Albertson, 1999; Cullen *et al*, 1997; La-

zarou, Pomeranz & Corey, 1998), algumas delas podem ser exploradas terapeuticamente, otimizando o esquema farmacológico proposto (Merlo *et al*, 2001; Sierra *et al*, 1997).

Por vezes as IM descritas na literatura não são produzidas quando se aplica a terapia medicamentosa ao paciente, ou então são produzidas, porém sem grandes repercussões clínicas. A essas IM dá-se o nome de IM potencial (Goodman, 1996).

Ao se realizarem análises a cerca da frequência de ocorrências iatrogênicas em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), observa-se a relação de tais ocorrências com a medicação administrada. Define-se como ocorrência iatrogênica todo evento indesejável, não planejado, que cause resultados prejudiciais ao paciente ou tenha potencial para isso, podendo ou não ser resultado de negligência ou falha do profissional envolvido com a assistência (Padilha, 1994).

A execução da prescrição medicamentosa é uma das principais situações relacionadas à administração de

Recebido em 22/9/2006

¹ Acadêmica do curso de Farmácia - Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Marília
Avenida Santo Antônio, 3743 - Bairro Santa Teresa - CEP : 17507-050 - Marília/SP

² Farmacêutica pela USC. Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica. Professora Titular da Disciplina de Farmácia Hospitalar da Universidade de Marília.

³ Farmacêutica pela USP. Doutora em Fármacos e Medicamentos pela UNESP Coordenadora e Docente da Universidade de Marília.

medicamentos em UTI responsável pelas ocorrências iatrogênicas (Camargo & Padilha, 2003). Falhas como a escolha de medicamento e doses não apropriadas levam à produção de IM (Leape *et al*, 1995; Benjamin, 2003; Bates *et al*, 1995; Lesar, Briceland & Stein, 1997).

Em decorrência da gravidade do quadro clínico e instabilidade apresentadas pelos pacientes internados em UTI, a farmacoterapia aplicada neste setor hospitalar exige combinações farmacológicas que incorrem em grande diversidade e quantidade de drogas prescritas (Smythe *et al*, 1993; Cuddy, 2000). Concretiza-se, portanto, uma situação favorável para a ocorrência de IM (Sierra *et al*, 1997), situação esta que reduz a possibilidade de detecção de IM pela equipe multidisciplinar (Weideman, Bernstein & McKinney, 1999).

Muitos medicamentos comumente utilizados durante o tratamento intensivo possuem índice terapêutico estreito e toxicidade nos mesmos órgãos (sinergismo tóxico), fator este que também contribui para o aumento na possibilidade de ocorrência de IM (Goodman, 1996; Sierra *et al*, 1997).

Na UTI, não raramente, os pacientes costumam apresentar insuficiência de órgãos, principalmente rins e fígado, desordens estas que limitam muito o uso dos medicamentos, favorecendo o desencadeamento de inúmeras IM (Sierra *et al*, 1997). O principal efeito da disfunção renal nos parâmetros farmacocinéticos é a excreção prejudicada das drogas e seus metabólitos. A doença hepática pode, por sua vez, afetar a biodisponibilidade, distribuição, ação e eliminação de muitas drogas (Polisuk & Vainer, 1981; Civetta, Taylor & Kirby, 1992).

A alta frequência encontrada de pacientes idosos submetidos à terapia intensiva é uma outra situação que torna a UTI um ambiente onde a incidência de IM é elevada (Cadieux, 1989). São pacientes que sofrem com as alterações farmacocinéticas em decorrência da idade avançada (Crooks & Stevenson, 1981; Nielson, 1994) e com o emprego da farmacoterapia múltipla, muitas vezes comum e necessária ao tratamento de patologias crônicas que os acometem, bem como requerida durante o tratamento intensivo ao qual são submetidos (Mosegui *et al*, 1999; Campion *et al*, 1981; Knobel, 1994; Kroenke & Pinholt, 1990).

A atenção por parte de todos os profissionais que atuam na área de cuidados intensivos deve ser máxima, com o propósito de evitar a ocorrência de acidentes relacionados ao uso de medicamentos que incorram na produção de IM (Manenti *et al*, 1998). Neste sentido, o profissional farmacêutico possui papel fundamental na equipe multidisciplinar, contribuindo para a detecção de IM através da disseminação de informações sobre medicamentos, bem como pela atuação clínica dentro da UTI.

O presente estudo visa, portanto, identificar a ocorrência de IM potenciais em prescrições médicas de pacientes adultos internados na UTI do Hospital Universitário de Marília. Visa ainda verificar se existe correlação entre IM e idade, sexo dos pacientes e condições determinantes para admissão em UTI.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas 256 prescrições médicas de pacientes adultos internados na UTI do Hospital Universitário de Marília no período de março a setembro de

2005. Como critério de inclusão considerou-se para o estudo todas as prescrições médicas de pacientes adultos internados na UTI do Hospital Universitário de Marília no período de março a setembro de 2005, independente da situação que os levaram à internação.

A coleta dos dados deu-se por transcrição integral das prescrições para fichas individuais, com frequência diária. As informações coletadas nas prescrições foram: data da internação e prescrição, sexo e idade do paciente, nome do medicamento, posologia (dose, horários de administração e duração do tratamento), forma farmacêutica e via de administração, bem como a condição que levou o paciente a ser submetido ao tratamento intensivo e a farmacoterapia proposta.

As IM detectadas foram classificadas quanto ao mecanismo de ação pelo qual são produzidas em FC e FD, bem como quanto ao impacto sobre o estado de saúde do paciente em Terapêuticas (T) e Não-Terapêuticas (NT). Realizou-se o agrupamento dos medicamentos em classes. Para aqueles que pudessem ser prescritos para mais de uma finalidade a classificação deu-se baseada na indicação mais comum de seu uso em UTI. Considerou-se como nova medicação prescrita, aquela que apresentou alteração em sua via de administração ao longo dos dias de internação e todos os fármacos prescritos diariamente, incluindo fluidoterapia e eletrólitos. Não fizeram parte do estudo os medicamentos solicitados para o uso em situações emergenciais.

Testes estatísticos foram aplicados para que se estabelecessem correlações entre idade, sexo, quantidade de medicamentos prescritos, número de IM detectadas e condição que levou o paciente à internação, como forma de avaliar quais fatores contribuem para a ocorrência de IM e de que forma interferem em tais ocorrências.

A avaliação quanto às manifestações clínicas produzidas por IM não foi realizada, pois não houve acompanhamento dos pacientes durante o período de internação, portanto a classificação das IM quanto à manifestação clínica e severidade não ocorreu.

RESULTADOS

A idade média dos pacientes que tiveram as suas prescrições analisadas foi de $65,30 \pm 15,36$ anos (média \pm DP). Através da aplicação do teste estatístico Qui-quadrado revelou-se que o sexo foi fator diferencial na determinação das condições que levaram os pacientes em estudo à admissão em UTI ($p < 0,001$). As condições de admissão em UTI estão representadas na **Tabela I**.

TABELA I
Condições responsáveis pela internação em unidade de terapia intensiva segundo o diagnóstico e sexo

Diagnóstico	Sexo		Total
	feminino	masculino	
Doenças cardiovasculares	29 (22,31%)	59 (46,83%)	88(34,38%)
Doenças pulmonares	32 (24,62%)	22 (17,46%)	54(21,09%)
Pós-operatórios	68 (52,31%)	42 (33,33%)	110(42,97%)
Intoxicações	1 (0,77%)	3 (2,38%)	4(1,56%)
Total	130 (100,00%)	126 (100,00%)	256(100%)

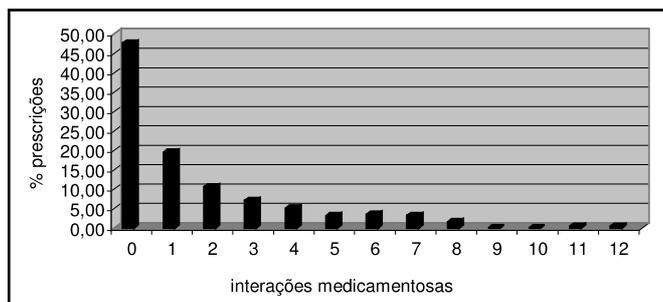


FIG. 1 - Número de interações medicamentosas por prescrição.

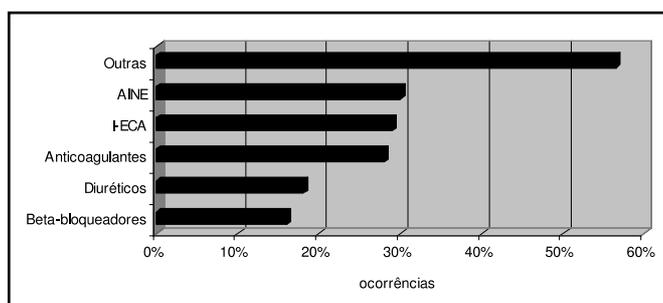


FIG. 2 - Classes medicamentosas mais envolvidas em interações medicamentosas.

Das prescrições médicas analisadas 53% (135) apresentaram IM potenciais. Embora este seja um dado bastante significativo, observou-se que a maioria das prescrições apresentou número reduzido de IM potenciais detectadas (Figura 1).

Em meio a 110 medicamentos diferentes administrados aos pacientes internados, 37% (41) deles estiveram envolvidos em um total de 384 ocorrências de IM.

Os medicamentos mais envolvidos em IM foram agrupados em classes medicamentosas (Figura 2), revelando os antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) como a classe mais envolvida, presente em 30% (115) das ocorrências. Foram designadas como "outras" as classes medicamentosas menos envolvidas em IM, porém não menos importantes, já que reunidas apresentaram envolvimento em 56,51% (217) das IM potenciais detectadas. São elas: ansiolíticos, sedativos, hipnóticos e anticonvulsivantes (12,76%), vasodilatadores (9,90%), corticosteróides (8,33%), hipnoanalgésicos (7,81%), hipoglicemiantes (6,25%) e antiarrítmicos (5,47%).

Totalizaram-se 76 IM diferentes, demonstradas na Tabela II de acordo com a classificação baseada no mecanismo de ação pelo qual são produzidas e quanto ao impacto sobre o estado de saúde do paciente. As IM classificadas como Farmacodinâmicas e Não-Terapêuticas foram as mais frequentes.

As IM mais frequentes foram também agrupadas por classes medicamentosas (Figura 3), observando-se em 15% (57) das ocorrências IM o envolvimento de AINE e anticoagulantes, e em 10% (37) o envolvimento dos I-ECA e suplemento de potássio. Foram designadas como "outras" as IM que, de forma isolada, apresentaram frequências menos significativas, porém reunidas corresponderam a 21,09% (81) das ocorrências. Entre elas encontram-se hipnoanalgésicos X benzodiazepínicos (5,73%), diuréticos poupadores de potássio X I-ECA (4,43%), diuréticos espoliadores de potássio X I-ECA (4,17%), hipoglicemiantes X I-ECA (3,91%) e vasodilatadores X beta-bloqueadores (2,86%).

TABELA II
Classificação das interações medicamentosas

Mecanismo/Impacto	Terapêuticas	Não-Terapêuticas	Total
Farmacodinâmicas	7 (9,21%)	40 (52,63%)	47 (61,84%)
Farmacocinéticas	4 (5,26%)	25 (32,89%)	29 (38,16%)
Total	11 (14,47%)	65 (85,52%)	76 (100,00%)

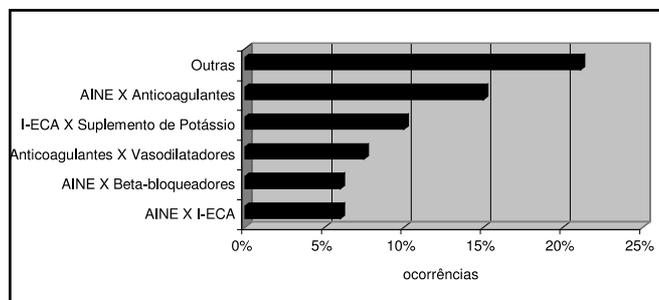


FIG. 3 - Interações medicamentosas mais frequentes relacionadas às classes medicamentosas.

Verificou-se correlação positiva entre o número de medicamentos administrados e o número de IM detectadas ($p=0,000$). Administraram-se $12,41 \pm 4,48$ medicamentos/paciente (média \pm DP). As prescrições que não apresentaram IM eram compostas por $10,38 \pm 3,98$ medicamentos (média \pm DP). Em contrapartida, nas prescrições onde foram detectadas IM o número de medicamentos elevou-se para $14,10 \pm 4,26$ (média \pm DP) (p -valor 0,0000).

Entre as prescrições analisadas dos pacientes do sexo masculino, observou-se que a idade avançada contribuiu significativamente para a elevação no número de IM ($r=-0,18$; $p<0,049$), não se estabelecendo a mesma correlação para o grupo feminino ($r=0,12$; $p<0,17$). A idade não foi fator determinante para o estabelecimento do número de medicamentos prescritos por paciente ($p>0,05$).

DISCUSSÃO

A média das idades dos pacientes não diferiu significativamente das médias de idade calculadas em outros estudos (Sierra *et al*, 1997; Smythe *et al*, 1993), o que possibilitou conferir homogeneidade ao grupo total de pacientes quanto a esta variável. O sexo dos pacientes não foi fator influente para a necessidade de internação em UTI, já que a quantidade de pacientes submetidos ao tratamento intensivo foi semelhante entre os sexos.

A alta incidência de prescrições apresentando IM foi um dado alarmante obtido pelo estudo. Embora a variedade de medicamentos prescritos seja grande, a literatura relata que uma parcela reduzida de tais medicamentos está relacionada com a maioria das ocorrências de IM (Sierra *et al*, 1997; Köhler *et al*, 2000).

Após a classificação das IM constatou-se que a grande maioria compreende interações FD e NT, sendo poucas aquelas IM capazes de otimizar o esquema farmacológico proposto aos pacientes (Merlo *et al*, 2001; Sierra *et al*, 1997).

As IM de maior incidência foram aquelas que envolveram AINE e medicamentos anticoagulantes. Já a

associação entre I-ECA e suplemento de potássio (segunda IM mais detectada), leva ao risco de desenvolvimento de hiperpotassemia, especialmente em situações onde exista disfunção renal como fator de risco para a ocorrência da IM (Goodman, 1996). IM entre anticoagulantes e vasodilatadores, em especial a heparina e nitroglicerina, também foram muito frequentes, porém o mecanismo para esta ocorrência não é totalmente conhecido. Acredita-se que a nitroglicerina influencie a atividade da antitrombina III, ou ainda pode haver redução das concentrações do anticoagulante (Stockley, 2004).

Através das correlações propostas entre o número de medicamentos administrados, idade dos pacientes e IM detectadas, ratificou para a realidade da UTI em estudo a elevação do risco de ocorrência de IM na medida em que se eleva o número e a variedade de medicamentos prescritos (Sierra *et al*, 1997; Smythe *et al*, 1993) e a idade dos pacientes internados (Cadioux, 1989; Crooks & Stevenson, 1981).

A farmacoterapia múltipla pôde ser demonstrada pela elevada média de medicamentos prescritos por paciente, e a sua influência na ocorrência de IM foi demonstrada pela maior média de medicamentos por prescrição quando elas apresentam IM (Köhler *et al*, 2000; Sloan, 1992). A incidência das IM oscila de 3% a 5% nos pacientes que recebem poucos medicamentos e até 20% naqueles que recebem de 10 a 20 medicamentos (Knobel, 1994).

Esta relação entre farmacoterapia e aumento na incidência de IM foi válida para os pacientes internados sob todas as condições de admissão, exceto para as intoxicações. Como estes casos de admissão foram os menos frequentes não houve quantidade de paciente suficiente para que alguma correlação fosse estabelecida estatisticamente.

CONCLUSÃO

Constatada a elevação do risco de ocorrência de IM na medida em que se eleva o número e a variedade de medicamentos prescritos e a idade dos pacientes internados, ressalta-se a importância de uma avaliação adequada no momento da prescrição, pois as associações medicamentosas só tendem a aumentar a incidência de IM. A prescrição é um dos fatores capazes de interferir na qualidade e na quantidade do consumo de medicamentos. O profissional responsável pela prescrição deve possuir, e usar, uma série de informações (dose, custos, via de administração, efeitos adversos e eficácia) no momento de prescrever, inclusive sobre o perfil do paciente que está em tratamento intensivo e alterações fisiológicas que ele possa apresentar. O farmacêutico exerce papel fundamental para a obtenção do êxito terapêutico ao colocar em prática a habilidade de manejar a terapia farmacológica, reduzindo assim ao mínimo o insucesso terapêutico. O estudo das IM torna-se uma importante ferramenta para otimização do esquema terapêutico, podendo contribuir na busca da segurança, eficácia e qualidade da terapia medicamentosa em UTI.

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital Universitário de Marília, nas pessoas do Dr. Fábio Tognoli Monari, Diretor Técnico e chefe

da Unidade de Terapia Intensiva e Rodrigo Soares Grecca, farmacêutico responsável. À professora Dra. Marie Oshiiwa pela contribuição estatística. Ao professor Dr. Adriano Cressoni Araújo, pelo auxílio nos estudos das interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS

1. Bates, D. W. *et al* Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *Jama*. 1995; 274(1):29-34.
2. Benjamin, D. M. Reducing medication errors and increasing patient safety: case studies in clinical pharmacology. *J Clin Pharmacol*. 2003; 43:768-783.
3. Cadioux, R. J. Drug interactions in the elderly. How multiple drug use increases risk exponentially. *Postgrad Med*. 1989; 86(8):179-86.
4. Camargo, M. N. V.; Padilha, K. G. [Iatrogenic occurrences with medication at the ICU] *Port. Acta Paulista de Enfermagem*. 2003; 16(4): 69-76.
5. Champion, E. W. *et al* Medical intensive care for the elderly. A study of current use, costs, and outcomes. *Jama*. 1981; 246(18):2052-2056.
6. Civetta, J. M.; Taylor, R. W.; Kirby, R. R. *Tratado de terapia intensiva*. São Paulo: Manole, 2 vol., 1992.
7. Crooks, J.; Stevenson, I. H. Drug response in the elderly-sensitivity and pharmacokinetic considerations. *Age Ageing*. 1981; 10(2):73-80.
8. Cuddy, P. G. Monitoring drug therapy in the intensive care unit. *Crit Care Nurs*. 2000; 22(4):14-22.
9. Cullen, D. J. *et al* Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med*. 1997; 25(8):1289-1297.
10. Goodman, E. G. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. 9.ed. 1195 p.
11. Knobel, E. *Conduitas no paciente grave*. São Paulo: Atheneu, 1994. 919p.
12. Köler, G. I. *et al* Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000; 38(11):504-513.
13. Kroenke, K.; Pinholt, E. M. Reducing polypharmacy in the elderly. A controlled trial of physician feedback. *J Am Geriatr Soc*. 1990; 38(1):31-36.
14. Lazarou J.; Pomeranz B. H.; Corey P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *Jama*. 1998; 279(15):1200-1205.
15. Leape L. L. *et al* Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *Jama*. 1995; 274(1):35-43.
16. Lesar, T. S.; Briceland, L.; Stein, D. S. Factors related to errors in medication prescribing. *Jama*. 1997; 277(4):312-317.
17. Manenti, S. *et al* [Adverse occurrences with drugs in intensive care unit: analysis of the administration of electrolyte solutions and antibiotics] *Port. Rev Esc Enf USP*1998; 32(4):362-368.
18. Merlo, J. *et al* Prescriptions with potential drug interaction dispensed at Swedish pharmacies in January 1999: cross sectional study. *British Medical Journal*. 2001; 323:427-428.
19. Mosegui, G. B. G. *et al* [Quality assessment of drug use in the elderly] *Port. Rev Saude Publica*. 1999; 33(5):437-444.
20. Nielson, C. Pharmacologic considerations in critical care of the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1994; 10(1):71-89.
21. Padilha, K. G. *Des-cuidar: as representações sociais dos enfermeiros em UTI sobre as ocorrências iatrogênicas de enfermagem*. 1994, 190f. Dissertação, Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.
22. Polisuk, J.; Vainer, R. [Drug interaction. An intensive therapy problem] *Port. Ars Cvrandi*. 1981; 14(4):96-100.
23. Romac, D. R.; Albertson, T. E. Drug interactions in the intensive care unit. *Clin Chest Med*. 1999; 20(2):385-99.
24. Sierra, P. *et al* [Potencial and real drug interactions in critically ill patients] Spanish. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 1997; 44: 383-387.
25. Sloan, R. W. Principles of drug therapy in geriatric patients. *Am Fam Physician*. 1992; 45(6):2709-2718.
26. Smythe, M. A. *et al* An exploratory analysis of medication utilization in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 1993; 21(9):1319-1323.
27. Stockley, I. H. *Interacciones farmacológicas. Fuente bibliográfica sobre interacciones, sus mecanismos, importancia clínica y orientación terapéutica*. Barcelona:Pharma Editores, 2004. 831p.
28. Weideman, R. A.; Bernstein, I. H.; McKinney, W. P. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *American Society of Health-System Pharmacists*. 1999;56(15):1524-1529.

Endereço para correspondência
Patrícia de Souza Rossignoli
paty.rossignoli@gmail.com