



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

**RAFAEL TRAJANO FERREIRA**

**INVESTIGAÇÃO DE INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS  
POTENCIAIS EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO**

**CAMPINA GRANDE - PB**

**2018**

**RAFAEL TRAJANO FERREIRA**

**INVESTIGAÇÃO DE INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS POTENCIAIS EM  
PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba em cumprimento aos requisitos necessários para obtenção do título de mestre em Saúde Pública.

**Área de concentração:** Saúde Pública.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mônica Oliveira da Silva Simões.

**CAMPINA GRANDE - PB**

**2018**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

F383i Ferreira, Rafael Trajano.  
Investigação de interações farmacocinéticas potenciais em  
pacientes internados em um hospital universitário [manuscrito]  
:/ Rafael Trajano Ferreira. - 2018.  
81 p. : il. colorido.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade  
Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e  
Pesquisa, 2018.

"Orientação : Profa. Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões,  
Departamento de Farmácia - CCBS."

1. Interações de medicamentos. 2. Farmacocinética. 3.  
Efeitos colaterais. 4. Segurança do paciente. 5.  
Medicamentos - Reações adversas.

21. ed. CDD 615.704 5

**Rafael Trajano Ferreira**

**Investigação de interações farmacocinéticas potenciais em pacientes internados em um hospital universitário**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba em cumprimento aos requisitos necessários para obtenção do título de mestre em Saúde Pública.

**Área de concentração:** Saúde Pública.

Aprovado em. 19/03/2018.

**Banca Examinadora**



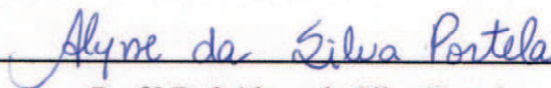
---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mônica Oliveira da Silva Simões  
Universidade Estadual da Paraíba – UEPB  
Orientadora



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Carla Campos Muniz Medeiros  
Universidade Estadual da Paraíba – UEPB  
Examinadora Interna



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Alyne da Silva Portela  
Faculdade de Ciências Médicas/Unifacisa  
Examinadora Externa

## DEDICATÓRIA

A Deus,  
de quem sinto a presença, influenciando fortemente minha trajetória,  
trilhando meu caminho,  
guiando meus passos e munindo minha jornada das condições necessárias  
para que eu consiga desenvolver meus projetos e alcançar objetivos e sonhos,  
em todos os aspectos da minha vida.

## **MEU AGRADECIMENTO ESPECIAL**

À professora Dra. Mônica Oliveira da Silva Simões,  
por quem passei a admirar profundamente,  
pela confiança depositada em mim, desde o início do mestrado,  
e, também, pela amizade, paciência, incentivo, cuidado e, finalmente,  
pela valorosa contribuição para meu crescimento acadêmico, profissional e pessoal.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Antônio e Marionete, por acreditarem desde sempre na educação de seus filhos, pelos valores ensinados e por todo amor e dedicação.

Aos meus filhos Lenin e Larissa, e a minha esposa Alessandra, principalmente, por aceitarem compartilhar o tempo que teriam comigo para que eu pudesse me dedicar às responsabilidades do mestrado.

À amiga e professora Msc. Adriana Amorim que não só me incentivou a participar da seleção para o mestrado, como também, organizou e ministrou aulas de revisão em saúde pública em sua casa, e que foram essenciais para o sucesso nas provas.

Aos meus colegas de mestrado, com quem pude aprender e compartilhar conhecimentos e valores, pelo apoio em períodos abstrusos e pelos momentos de descontração.

Aos meus colegas de trabalho que torceram e ficaram felizes pela minha aprovação, me apoiando com o que cada um poderia oferecer durante o curso.

Às estudantes Karla e Ana Thayse, pela paciência e dedicação, e ainda, por terem sido de extrema relevância para a coleta de dados do trabalho.

Aos funcionários do arquivo do HUAC, especialmente ao senhor João, pela cordialidade, boa vontade e agilidade na separação de prontuários, sendo de importância crucial durante a coleta de dados.

Às professoras Dra. Carla Campos Muniz Medeiros e Dra. Alyne da Silva Portela por gentilmente aceitarem fazer parte da minha banca e contribuírem, sobremaneira, para o aperfeiçoamento do trabalho desenvolvido.

Ao professor Dr. Ricardo Alves de Olinda, pela paciência e disposição de me orientar na análise estatística da pesquisa.

***Muito obrigado!!!***

***“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito.***

***Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.***

***(Martin Luther King)***



## RESUMO

**Introdução:** Na prática clínica, tornou-se frequente a prescrição e utilização concomitante de vários medicamentos. Apesar dos efeitos benéficos da polifarmácia, certas combinações entre fármacos são prejudiciais e podem levar ao aumento do risco de interações medicamentosas (IM) e, conseqüentemente, associa-se a reações adversas a medicamentos (RAM), dificuldades na adesão ao tratamento e aumento dos custos de assistência à saúde. **Objetivo:** Investigar potenciais interações farmacocinéticas (IMPc) em pacientes internados na UTI Adulto (UTIa) e na Clínica Médica (CM) do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC). **Métodos:** estudo com delineamento transversal, analítico e quantitativo realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro em Campina Grande/PB. Foi realizado um estudo piloto entre março e maio de 2017 para testar e ajustar os instrumentos de coleta e o banco de dados e conhecer as IMPc mais prevalentes. A coleta de dados do estudo ocorreu entre 01 de junho e 15 de novembro de 2017. A população (n=367) foi composta pelos prontuários de todos os pacientes que estiveram internados na UTI adulto (UTIa) e na clínica médica (CM) do HUAC. As IMPc foram identificadas e classificadas com o auxílio do software MICROMEDEX® Healthcare Series 2.0. Os dados foram tabulados em planilhas do Microsoft Office EXCEL® 2007 e analisados pelo software estatístico R. Foram obtidas inicialmente as principais estatísticas descritivas da amostra e a normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Anderson-Darlin. Foi utilizado o teste do Qui-quadrado de Pearson para verificar possíveis associações entre as variáveis do estudo ( $p < 0,05$ ). Foi adotado a correção de Yates nos casos em que as frequências esperadas foram menores que 5. Para verificar a relação entre as variáveis independentes e a ocorrência de IMPc (variável dependente) utilizou-se o a regressão logística univariada, a regressão de Poisson para as variáveis de contagem ajustado ao modelo de regressão binomial negativa para os casos em houve problemas de superdispersão. O teste de Correlação de Spearman foi utilizado para análise da correlação das variáveis medicamentos prescritos e medicamentos administrados e a ocorrência de IMPc. Adotou-se nível de significância de 5%. **Resultados:** verificou-se alta prevalência de IMPc na UTIa e na CM (90,3% e 82,6%) na população estudada (n=367). Foram avaliados prontuários de 225 pacientes, sendo 75 da UTIa e 150 da CM, totalizando 771 prescrições (UTIa, n=332; CM, n=439). Polifarmácia, tempo de internação e maior número de comorbidades estiveram associados a IMPc. A maioria das IMPc foram graves e moderadas, com evidência boa e regular. Destas, 56% das IMPc ocorreram na UTIa. As IMPc entre fármaco-alimento (66,5%) foram mais frequentes. Os pares de IMPc mais prevalentes na UTIa foram midazolam+omeprazol e fentanil+toranja e na CM foi o ciprofloxacino+sinvastatina e o captopril+alimento. **Conclusão:** A despeito da complexidade da UTI, a alta prevalência de IMPc indica a necessidade de seu acompanhamento no contexto hospitalar geral. O conhecimento do perfil de IMPc associado a uma prática contínua de triagem, monitorização e avaliação por parte de uma equipe multiprofissional, por meio da utilização de um banco de dados de interações medicamentosas, representam um importante processo que deve ser colocado efetivamente em prática para minimizar o risco de reações adversas decorrentes dessas interações, aperfeiçoando a terapia medicamentosa e, por conseguinte, contribuindo para a segurança do paciente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Interações de medicamentos. Farmacocinética. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. Segurança do paciente.

## ABSTRACT

**Introduction:** In clinical practice, the prescription and concomitant use of several drugs has become common. Despite the beneficial effects of polypharmacy, certain drug combinations are detrimental and may lead to increased risk of drug interactions (DI) and, consequently, are associated with adverse drug reactions (ADR), difficulties in adherence to treatment, and increased costs of health care. **Objective:** to investigate potential pharmacokinetic interactions (PPkI) in patients hospitalized in adult intensive care unit (ICUa) and medical clinic (MC) in a university hospital. **Methods:** a cross-sectional, analytical and quantitative study conducted at Hospital Universitário Alcides Carneiro in Campina Grande/PB. A pilot study was conducted between March and May 2017 to test and adjust the collection instruments and the database and to know the most prevalent IMPc. Data collection of the study occurred between June 1 and November 15, 2017. The sample was composed of the medical records of all patients who were hospitalized in ICUa and MC of the HUAC. PPkI were identified and classified using the MICROMEDEX® Healthcare Series 2.0 software. The data were tabulated in Microsoft Office EXCEL® 2007 worksheets and analyzed by statistical software R. The main descriptive statistics of the sample were initially obtained and the data normality was assessed by the Anderson-Darlin test. The Pearson Chi-square test was used to verify possible associations between the study variables ( $p < 0.05$ ). The Yates correction was adopted in cases where the expected frequencies were less than 5. The univariate logistic regression adjusted to the gamma regression model was used to verify the relationship between the dependent variables and the occurrence of PPkI (independent variable). Spearman's correlation test was used to analyze the correlation between the variables drugs prescribed and drugs administered and the occurrence of PPkI. A significance level of 5% was adopted. **Results:** we verified a high prevalence of PPkI in the ICUa and MC (90,3% and 82,6%). The medical records of 225 patients were evaluated, being 75 of the ICUa and 150 of the MC, and an amount of 771 prescriptions (ICUa,  $n = 332$ ; MC,  $n = 439$ ). Polypharmacy, hospitalization time and greater number of comorbidities were associated to PPkI. Most of the PPkI were severe and moderate, with good and regular evidence. An amount of 56% of the PPkI occurred in the ICUa. The PPkI between drug and food (66,5%) were more frequent. The most prevalent PPkI pairs in the ICUa were midazolam + omeprazole and fentanyl + grapefruit and in MC was ciprofloxacin + simvastatin and captopril + food. **Conclusion:** In spite of the complexity of the ICUa, the high prevalence of PPkI indicates the need for its follow-up in the general hospital context. Knowledge about PPkI profile associated to a continuous practice of screening, monitoring and evaluation by a multiprofessional team, through the use of a drug interactions database represents an important process that must be effectively implemented to minimize the risk of adverse reactions resulted from such interactions, enhancing drug therapy and thus contributing to patient safety.

**KEYWORDS:** Drug interactions. Pharmacokinetics. Drug-related side effects and adverse reactions. Patient safety.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Efeito de polimorfismos genéticos em alguns alelos variantes do citocromo P450 humano e mecanismos moleculares que levam a metabolismo alterado de drogas...	23
<b>Figura 2</b> - Exemplos de Interações Farmacocinéticas e alguns sítios anatômicos envolvidos.....	24
<b>Figura 3</b> - Fluxograma representando a população e amostra selecionada para a pesquisa .....	32
<b>Figura 4</b> - Classificação de IM por gravidade e documentação .....	38
<b>Figura 5</b> - Análise estatística da associação entre as variáveis número de diagnósticos e tempo de internação com a ocorrência de IMPc na UTIa ajustado pelo modelo de regressão de Poisson .....	62
<b>Figura 6</b> - Dez fármacos mais prescritos na UTIa e CM.....	62
<b>Figura 7</b> - Classificação das IMPc por gravidade, nível de evidência e tempo de aparecimento.....	63

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Distribuição dos dados sociodemográficos, clínicos, farmacoterapêuticos dos pacientes internados que apresentaram as IMPc mais frequentes no período de março a maio de 2017 no HUAC, Campina Grande (PB) .....	59
<b>Tabela 2</b> - Frequência de prescrição e distribuição de IMPc fármaco-fármaco e fármaco-alimento por classe ATC .....	60
<b>Tabela 3</b> - Interações farmacocinéticas potenciais mais frequentes e frequência da presença do manejo clínico indicado pelo MICROMEDEX® <i>Health Series</i> no prontuário do paciente .....	61

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Exemplos de interações farmacodinâmicas .....	19
<b>Quadro 2</b> - Exemplos de substratos de diferentes isoenzimas do CYP450, com indutores e inibidores de sua atividade.....	22
<b>Quadro 3</b> - Exemplos de interações entre fármacos e alimentos/nutrientes.....	26
<b>Quadro 4</b> - Distribuição do ajuste terapêutico realizado nas prescrições dos pacientes internados na UTIa e na CM durante o segundo até o 15º dia de internação.....	31
<b>Quadro 5</b> - Distribuição das variáveis avaliadas durante o estudo, de acordo com suas categorias e descrição .....	33

## ABREVIATURAS E SIGLAS

- AAS** - Ácido Acetilsalicílico
- ADT** - Antidepressivos Tricíclicos
- AINE** - Anti-inflamatório Não-esteroidal
- ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ATC** - *Anatomical Therapeutic Chemical*
- ATP** – Adenosina trifosfato
- AUC** – Área sob a curva
- BCC** - Bloqueadores de Canais de Cálcio
- CAPES** – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- CID 10** – Classificação Internacional de Doenças
- CK** – Creatina Quinase
- CM** – Clínica Médica
- CYP450** – Citocromo P450
- DCB** - Denominação Comum Brasileira
- EBSERH** – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
- EP** – Estudo Piloto
- GpP** – Glicoproteína P
- HUAC** – Hospital Universitário Alcides Carneiro
- HMGCR** - 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima redutase
- IBP** – Inibidor da bomba de prótons
- IC<sub>95%</sub>** - Intervalo de Confiança de 95%
- IFA** – Interação fármaco-alimento
- IFc** – Interação farmacocinética
- IM** – Interação Medicamentosa
- IMP** – Interação Medicamentosa Potencial
- IMPc** – Interação Medicamentosa Potencial Cinética
- IMPc f/f** – Interação Medicamentosa Potencial Cinética Fármaco-Fármaco
- IMPc f/a** – Interação Medicamentosa Potencial Cinética Fármaco-Alimento
- IMPd** – Interação Medicamentosa Potencial Dinâmica
- IMR** – Interação Medicamentosa Real

**LDL** – Lipoproteína de baixa densidade  
**mRNA** – Ácido ribonucleico mensageiro  
**PB** – Paraíba  
**pH** – Potencial Hidrogeniônico  
**RAM** – Reação Adversa a Medicamentos  
**OMS** – Organização Mundial da Saúde  
**SNC** – Sistema Nervoso Central  
**SNP** - *single nucleotide polymorphism*  
**SUS** – Sistema Único de Saúde  
**TFG** – Taxa de Filtração Glomerular  
**UFMG** – Universidade Federal de Campina Grande  
**URM** – Uso Racional de Medicamentos  
**USP DI** - *United States Pharmacopeia Dispensing Information*  
**UTI** – Unidade de Terapia Intensiva  
**UTIa** – Unidade de Terapia Intensiva Adulto

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>18</b>
2.1	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS .....	18
2.2	INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS .....	19
2.3	INTERAÇÕES ENTRE FÁRMACOS E ALIMENTOS .....	25
2.4	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS X REAIS .....	27
2.5	BASES DE DADOS DE INTERAÇÕES .....	28
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>29</b>
3.1	OBJETIVO GERAL .....	29
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	29
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>30</b>
4.1	DESENHO E LOCAL DA PESQUISA .....	30
4.2	ESTUDO PILOTO .....	30
4.3	PERÍODO DA COLETA DE DADOS .....	31
4.4	POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	31
4.5	CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES .....	33
4.6	VARIÁVEIS .....	33
4.7	PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS .....	35
4.8	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS .....	37
4.9	CONTROLE DE QUALIDADE .....	38
4.10	PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	389
4.11	ASPECTOS ÉTICOS .....	39
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>64</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>65</b>
	<b>APÊNDICE</b> .....	<b>72</b>
	APÊNDICE A - Formulário de Coleta de dados sociodemográficos, clínicos e terapêuticos .....	72
	APÊNDICE B - Formulário para Registro das Interações Medicamentosas e do manejo clínico .....	73



APÊNDICE C - Análise estatística pelo modelo de regressão logística univariado para verificar associação entre as variáveis independentes sexo e desfecho e as variáveis dependentes IMPc, IMPc f/f e IMPc f/a na UTIa e na CM.....	74
APÊNDICE D – Análise estatística por regressão logística de Poisson ajustado ao modelo de regressão logística binomial negativa para verificar associação entre as variáveis independentes idade, tempo de internação, número de diagnóstico e as variáveis dependentes IMPc, IMPc f/f e IMPc f/a na UTIa e na CM.....	75
APÊNDICE E – Interações farmacocinéticas potenciais mais frequentes identificadas durante o estudo piloto para avaliação da presença do manejo clínico nos prontuários dos pacientes internados na UTIa e CM.....	76
<b>ANEXO.....</b>	<b>77</b>
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP/HUAC .....	77
ANEXO B – Escala de RASS ( <i>Richmond Agitation Sedation Scale</i> ).....	80

# 1 INTRODUÇÃO

A exposição a múltiplos fármacos, o uso de mais medicamentos do que está clinicamente indicado ou o consumo de cinco ou mais medicamentos é reconhecido como polifarmácia (SALES; SALES; CASOTTI, 2014). A polifarmácia tornou-se frequente na prática clínica, tendo sido utilizada, principalmente, quando se deseja obter efeito terapêutico sinérgico, aumentando a eficácia do tratamento, ou ainda quando é necessário realizar a terapia de várias doenças coexistentes (GONÇALVES et al., 2016).

Apesar dos seus efeitos benéficos, a polifarmácia merece atenção particular e deve ser usada com cautela, pois certas combinações entre fármacos são maléficas e podem levar ao aumento do risco de interações medicamentosas (IM) (OKUNO et al., 2013) e, conseqüentemente, associa-se a reações adversas a medicamentos (RAM), dificuldades na adesão ao tratamento e aumento dos custos de assistência à saúde (CUENTRO et al., 2016).

Uma correlação direta entre polifarmácia e IM tem sido demonstrada por vários estudos. O risco de ocorrência aumenta em 13% com o uso de dois fármacos, de 58% quando este número aumenta para cinco, elevando-se para 82% nos casos em que são consumidos sete ou mais medicamentos (GUJJARLAMUDI, 2016; PEREIRA et al., 2012).

As IM podem ser definidas como fenômenos clínicos que decorrem da resposta farmacológica, tóxica ou clínica, oriunda da interferência da ação de um determinado medicamento, alimento ou qualquer substância química sobre o efeito de outro medicamento, administrado previamente ou em concomitância ao primeiro (FERNANDES, et al., 2012; HASAN et al., 2012; LEÃO; MOURA; MEDEIROS, 2014; SANTIBÁÑEZ et al., 2014).

É possível classificar as IM em dois grupos principais: as farmacodinâmicas, que resultam da combinação de dois medicamentos com mecanismos de ação similares ou opostos, podendo se comportar de uma maneira sinérgica ou antagônica (ESPINOSA et al., 2014); e farmacocinéticas, que ocorrem quando a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de um medicamento é alterado por outra droga ou alimento (HAIDAR; JEHA, 2011).

As conseqüências das IM podem ser benéficas ou desejáveis, com o objetivo de tratar doenças concomitantes, reduzir efeitos adversos, prolongar a duração do efeito, impedir, ou retardar o surgimento de resistência bacteriana, aumentar a adesão ao tratamento, incrementar a eficácia ou permitir a redução de dose; ou ainda indesejáveis, podendo determinar redução do efeito ou resultado contrário ao esperado, aumentar a incidência e a gama de RAM e o

custo da terapia, sem incremento no benefício terapêutico, sendo, por conseguinte, difíceis de detectar e podem ser responsáveis pelo fracasso da terapia ou progressão da doença (DITADI; COLET, 2010; BALEN et al., 2017).

Assim, as IM são um grave problema de saúde pública, pois podem estar relacionadas com internações hospitalares, com o aumento dos gastos médicos e do tempo de hospitalização (VARALLO; COSTA; MASTROIANNI, 2013). Sabendo que a prevalência de interações aumenta exponencialmente com o número de fármacos prescritos, principalmente associados à complexidade do quadro clínico em pacientes hospitalizados, as unidades clínicas hospitalares merecem enfoque especial, visto que o uso concomitante de drogas, a gravidade e instabilidade dos pacientes são fatores extremamente relevantes para a vulnerabilidade do mesmo (MELGAÇO et al., 2011).

Muitos estudos (HAMMES et al., 2008; LIMA; CASSIANI, 2009; REIS; CASSIANI, 2011; VIEIRA et al., 2012; UIJTENDAAL et al., 2014; ABIDEEN; VIVEKANANDAN; MISHRA, 2015; BANIASADI; FARZANEGAN; ALEHASHEM, 2015; NEVES; COLET, 2015; GÜLÇEBİ İDRİZ OĞLU et al., 2016) na literatura têm focado no risco de interações medicamentosas potenciais (IMP), avaliando, principalmente, interações entre fármacos e no âmbito de UTI, enquanto poucos têm sido conduzidos para comparar esse risco em mais de uma unidade clínica de uma mesma instituição hospitalar, com enfoque em interações farmacocinéticas (especialmente entre fármacos e alimentos).

Diante deste contexto, a pesquisa teve como objetivo conhecer o perfil das interações medicamentosas potenciais do tipo farmacocinética, identificar as mais frequentes e investigar a sua ocorrência em pacientes internados no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

## 2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

### 2.1 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uma IM ocorre quando o efeito de um fármaco é modificado por outro fármaco ou alimento tomado concomitantemente. Embora os fármacos sejam usados para alcançar efeitos terapêuticos benéficos, também podem levar em muitos casos a desfechos indesejáveis conhecidos como RAM (ABIDEEN; VIVEKANANDAN; MISHRA, 2015), sendo classificados pela OMS como erros de medicação (RAMOS, 2012).

Neste contexto, vários estudos demonstram o impacto negativo que o uso incorreto do medicamento pode acarretar à saúde das pessoas e à organização dos serviços de saúde (MOURA; ACURCIO; BELO, 2009). Uma análise das reações adversas aos fármacos mostrou que as IM representam 5% de todos os erros de medicação intra-hospitalares e o mais ameaçado grupo são pacientes idosos e polimedicados (CEDRAZ; SANTOS JUNIOR, 2014).

Hoefler e Wannmacher (2012) destacam ainda que os problemas terapêuticos provenientes de IM são significantes e associam-se de 0,6% a 4,8% das internações hospitalares. No ambiente hospitalar, estudos estimam que entre 5% a 20% das reações adversas decorrentes de IM resultam em prolongamento do tempo de internação ou óbito (GÜLÇEBİ İDRİZ OĞLU, 2015), além do aumento dos custos hospitalares (OLIVEIRA-PAULA et al., 2014). Os hospitais chegam a gastar 15 a 20% de seus orçamentos para lidar com as complicações causadas pelo uso indevido de produtos farmacêuticos. Assim, reduzir esses eventos adversos tem um impacto positivo na qualidade de vida do paciente, na efetividade do sistema de saúde e na eficiência no uso dos recursos (PEREIRA et al., 2012)

As IM são consideradas benéficas terapêuticamente quando aumentam a eficácia dos fármacos associados (p. ex.: associação de diuréticos a anti-hipertensivos) ou exercem efeito corretivo sobre a reação adversa consequente ao uso de um deles (p. ex.: diurético retentor de potássio corrige a hipopotassemia induzida por tiazidas) (HOEFFLER; WANNMACHER, 2012).

Por outro lado, o desfecho de uma IM pode ser perigoso quando promove aumento da toxicidade de um fármaco (p. ex.: pacientes que fazem uso de varfarina podem ter sangramentos se passarem a usar ácido acetilsalicílico sem reduzir a dose do anticoagulante) (GUJJARLAMUDI, 2016); ou ainda quando reduz a eficácia de um fármaco, o que pode ser tão nocivo quanto à toxicidade (p. ex.: tetraciclina sofre quelação por antiácidos e alimentos

láceos, sendo excretada nas fezes sem produzir o efeito antimicrobiano desejado) (HOEFFLER; WANNMACHER, 2012).

Quanto ao mecanismo, as IM podem ser de base farmacodinâmica ou farmacocinética. As interações farmacodinâmicas decorrem de efeito sinérgico ou antagônico entre fármacos coadministrados no sítio da atividade biológica (receptor, enzima), envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam e, assim, alterando a ação de um ou ambos os medicamentos (HOEFFLER; WANNMACHER, 2012; HIMANSHU; SHYAM; YATIN, 2015). Um fármaco pode aumentar o efeito do agonista (sinergia) por estimular a receptividade de seu receptor celular ou inibir enzimas que o inativam no local de ação. A diminuição de efeito (antagonismo) pode dever-se à competição pelo mesmo receptor, tendo o antagonista puro maior afinidade e nenhuma atividade intrínseca (HOEFFLER; WANNMACHER, 2012). No Quadro 1 é possível observar alguns exemplos de interações farmacodinâmicas comuns na prática clínica.

**Quadro 1** – Exemplos de interações farmacodinâmicas.

Agente precipitante	Agente afetado	Interação resultante	Mecanismo
Trimetoprima	sulfametoxazol	sinergia	atuação em etapas diferentes de mesma rota metabólica
Aminoglicosídeos	pancurônio	sinergia	sensibilização de receptor
Neostigmina	suxametônio	sinergia	inibição de enzimas inativadoras
Naloxona	morfina	antagonismo	competição por receptor
Flumazenil	benzodiazepínicos	antagonismo	competição por receptor
Ondansetrona	tramadol	antagonismo	bloqueio de receptores

**Fonte:** Hoefler e Wannmacher (2012).

## 2.2 INTERAÇÕES FARMACOCINÉTICAS

A Farmacocinética é um dos principais ramos da farmacologia que estuda o movimento do fármaco no organismo humano desde a administração até a sua eliminação, podendo ser entendido como “o que o corpo faz com o fármaco” (BENSON, 2017). O conhecimento do comportamento dos fármacos no organismo ajuda na análise de dados farmacológicos e toxicológicos, política de dosagem, na eficácia e toxicidade clínica em

estudos (CAVALHEIRO; COMARELLA, 2016) e na promoção do uso racional de medicamentos (URM) na prática clínica (WANG et al., 2016).

Essas interações podem ser quantificadas com base nas alterações em parâmetros cinéticos como a área sob a curva (AUC), meia-vida e pico de concentração sérica. As interações farmacocinéticas (IFc) são usualmente indesejadas e vistas pelos clínicos como algo a ser evitado, embora estrategicamente possam empregar a combinação de drogas para otimizar a resposta ao tratamento (EDWARDS, 2012).

As alterações observadas em razão das interações farmacocinéticas ganham importância conforme a magnitude de aumento ou redução das concentrações sanguínea e tissular de um fármaco ou de seus metabolitos. Ao se avaliar risco potencial, extensão e significância clínica de uma interação farmacocinética, é necessário considerar os fatores relacionados ao fármaco (potência, dose/concentração do inibidor/ indutor, índice terapêutico do substrato, extensão da biotransformação do substrato pela enzima afetada, presença de metabolitos ativos ou tóxicos) e ao paciente (predisposição genética, suscetibilidade a efeitos adversos, fatores epidemiológicos) (HOEFFLER; WANNMACHER, 2012).

IFc são importantes, pois frequentemente são previsíveis e, por conseguinte, evitáveis. Podem resultar em concentrações séricas tóxicas ou em concentrações sub-terapêuticas com diminuição da ação do fármaco se a dose não for ajustada. A gravidade da IFc depende das concentrações séricas e do índice terapêutico dos fármacos envolvidos (HEFNER et al., 2015).

Grande parte das IM são farmacocinéticas e podem ser classificadas em alterações na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos (BRITO, 2011; GUJJARLAMUDI, 2016).

**Absorção:** vários fatores podem influenciar a absorção de um fármaco, através da mucosa gastrointestinal. A alteração do pH gástrico é um desses fatores. Portanto, fármacos (ex. antiácidos, anticolinérgicos, inibidores da bomba de próton e antagonistas-H<sub>2</sub>) são capazes de aumentar o pH gástrico o que podem influenciar a cinética e biodisponibilidade de outros fármacos coadministrados (HOEFFLER; WANNMACHER, 2012).

Outro fator importante é a adsorção, quelação e outros mecanismos de formação de complexos. Alguns fármacos podem se combinar no trato digestivo com íons metálicos (ex. cálcio, magnésio, alumínio e ferro) formando complexos pouco absorvidos (GUJJARLAMUDI, 2016). Um terceiro fator consiste na alteração da motilidade gastrintestinal. Assim, alguns fármacos (ex. metoclopramida, cisaprida) podem aumentar o

trânsito gástrico, diminuindo o tempo de contato com a área da mucosa, induzindo uma diminuição da absorção (PALLERIA et al., 2013).

A inibição da glicoproteína-P (GpP) intestinal (proteína transmembrana que regula a absorção de fármacos), por alguns fármacos tem sido relatada na literatura como significativa na absorção de medicamentos precariamente absorvidos (PALLERIA et al., 2013). As GpP também conferem resistência a vários fármacos antitumorais, uma vez que promovem o efluxo de fármacos antitumorais das células cancerosas (nas quais estão excessivamente expressas), conseqüentemente inibindo seus efeitos citotóxicos e apoptóticos e tornando a quimioterapia quase sempre inefetiva (AMIN, 2013; CALLAGHAN; LUK; BEBAWY, 2014).

**Distribuição:** O volume aparente de distribuição é um instrumento matemático que permite saber a concentração efetiva de um medicamento a partir da sua dose. Não representa compartimentos anatômicos ou fisiológicos reais e é afetado por uma variedade de fatores, incluindo ligação à proteína plasmática, lipofilicidade, ligação ao tecido e transportadores de membrana (BENSON, 2017). Muitos medicamentos ligam-se extensivamente a proteínas plasmáticas (ex. albumina,  $\alpha$ -glicoproteína), de forma que um fármaco pode ser deslocado por outro, com maior afinidade de ligação, aumentando a quantidade do medicamento livre no sangue e podendo causar uma exacerbação do efeito. Por exemplo, o diazepam desloca a fenitoína de proteínas plasmáticas resultando em uma maior concentração da fenitoína livre e um risco maior de efeitos adversos (depressão do SNC, nistagmo, vertigem, sonolência, ataxia) (BREWER; WILLIAMS, 2012).

**Metabolismo:** finaliza a ação de muitos fármacos, através de reações (oxidativas, de redução e hidrolíticas) de fase I, especialmente, dentro dos hepatócitos utilizando, frequentemente, o sistema enzimático CYP450 como catalisador e principal via metabólica, favorecendo a eliminação (BATES; LAU; ANGIOLILLO, 2011; KENNEDY; JANN; KUTSCHER, 2013).

Muitas IFc estão relacionadas à indução ou inibição desse sistema enzimático não específico. Barbitúricos, por exemplo, induzem o CYP450 e alguns fármacos serão metabolizados mais eficientemente, resultando em meia-vida menor, reduzindo níveis séricos e a eficácia clínica. O oposto também é verdadeiro para fármacos que inibem o sistema (ex. amiodarona) (CORRIE; HARDMAN, 2017).

A inibição do CYP450 pode acontecer por meio de dois mecanismos: a inibição reversível (mais comum) resulta de mútua competição para se ligar à enzima, sendo diretamente influenciada pela concentração sérica e a afinidade dos fármacos pelo sítio de

ligação da enzima e sua duração depende da meia-vida do fármaco precipitante (inibidor); a inibição irreversível acontece quando um fármaco forma um complexo estável com a enzima metabolizadora, sendo sua duração condicionada à taxa de formação de uma nova enzima (HORN; HANSTEN, 2016). Exemplos de alguns fármacos que são substratos, indutores e inibidores do CYP450, podem ser observados no Quadro 2.

**Quadro 2** – Exemplos de substratos de diferentes isoenzimas do CYP450, com indutores e inibidores de sua atividade.

Substratos	Indutores	Inibidores
<b>CYP 1A2</b> Teofilina, propranolol, clozapina	Carbamazepina, fenitoína, rifampicina, omeprazol	Cimetidina, ciprofloxacino, eritromicina, diltiazem, fluvoxamina
<b>CYP 2C9</b> AAS <sup>1</sup> e a maioria dos AINE <sup>2</sup> , diazepam e (S) varfarina	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina	Amiodarona, fluvoxamina, metronidazol, omeprazol, ritonavir, tolbutamida
<b>CYP 2C19</b> Omeprazol, lansoprazol, amitriptilina, clopidogrel, fenitoína, diazepam	Carbamazepina, fenobarbital, rifampicina	Fluoxetina, fluvoxamina, lansoprazol, omeprazol, cetoconazol, ticlopidina
<b>CYP 2D6</b> β-bloqueadores, codeína, encanidina, metoprolol, flecainida, clozapina, fenotiazida, propafenona, tramadol, ADT <sup>3</sup>		Amiodarona, clorfenamina, encainida, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, fenotiazinas, quinidina, ritonavir, sertralina, venlafaxina, terbinafina
<b>CYP 3A4</b> Atorvastatina, sinvastatina, BCC <sup>4</sup> , felodipina, verapamil, (R) - varfarina, cisaprida, ciclosporina, midazolam, triazolam, sildenafil, terfenadina, codeína, apixabana, rivaroxabana	Barbitúricos, carbamazepina, dexametasona, etosuximida, fenitoína, rifampicina, rifabutino	Amiodarona, BCC <sup>4</sup> (diltiazem), claritromicina, ciclosporina, cimetidina, danazol, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, fluoxetina, cetoconazol, itraconazol, indinavir, lansoprazol, metronidazol, nefazodona, nelfinavir, norfloxacin, omeprazol, propoxifeno, quinina, ritonavir, saquinavir, sertralina, contraceptivos orais, tacrolimus, tamoxifeno, venlafaxina, voriconazol, zafirlucast

**Fonte:** Adaptado de Cascorbi (2012). <sup>1</sup>AAS: ácido acetilsalicílico; <sup>2</sup>AINE: anti-inflamatórios não-esteroidais; <sup>3</sup>ADT: antidepressivos tricíclicos; <sup>4</sup> BCC: bloqueadores de canais de cálcio.

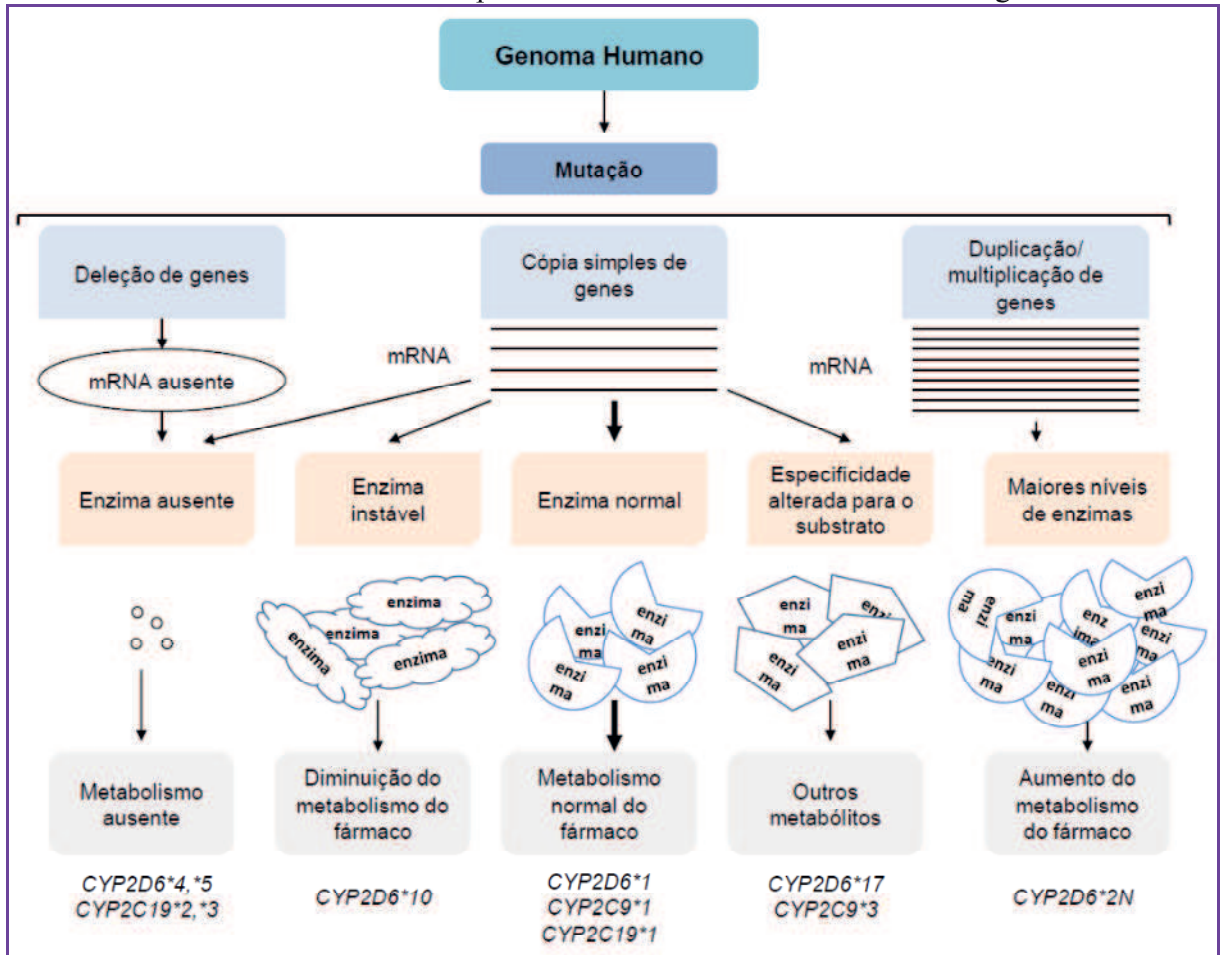
Fatores genéticos individuais ocorrem com CYP450 e devem ser considerados quando se avalia IMP. Essas variações acontecem em várias famílias do CYP450, resultando em indivíduos com baixa à alta capacidade metabólica (KENNEDY; JANN; KUTSCHER, 2013).

Há, na literatura, descritas 18 famílias e mais de 40 subfamílias, o que totalizam inúmeras possibilidades de polimorfismos. As variações mais comuns são as mutações do tipo *single nucleotide polymorphism* (SNP), deleções de genes e duplicações, que, durante o



processo de codificação, poderá dar origem, ou não, a uma enzima superativa, ativa ou com atividade diminuída (AHMED et al., 2016; PAIXÃO et al., 2017), conforme pode ser observado na Figura 1.

**Figura 1** - Efeito de polimorfismos genéticos em alguns alelos variantes do citocromo P450 humano e mecanismos moleculares que levam a metabolismo alterado de drogas.



**Fonte:** Adaptado de Ahmed et al. (2016).

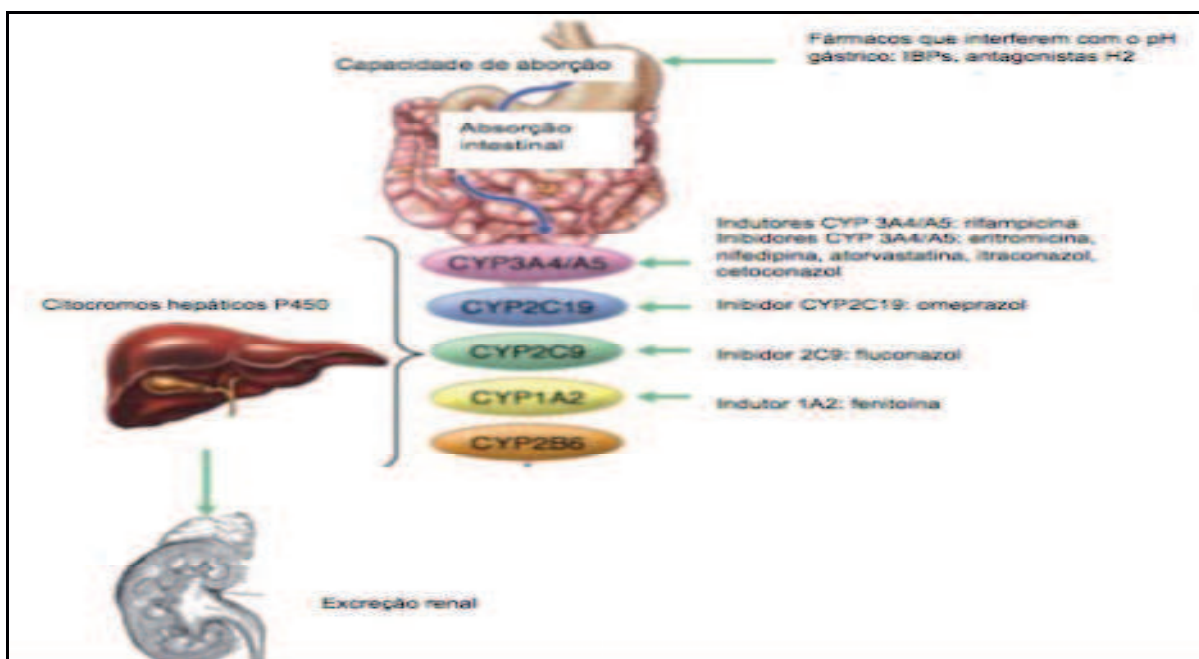
Sendo assim, os polimorfismos genéticos multialélicos, que dependem fortemente da etnia, desempenham um papel importante na função dos CYP 2D6, 2C19, 2C9, 2B6, 3A5 e 2A6, podendo levar a fenótipos farmacogenéticos distintos denominados metabolizadores pobres, intermediários, extensos e ultrarápidos. Dessa forma, em determinadas situações, a dose eficaz de drogas para um determinado paciente pode revelar-se letal ou resultar em falha terapêutica em outros (concentrações de drogas muito baixas em doses normais), levando a efeitos adversos graves ou nenhum efeito (AHMED et al., 2016).

Por exemplo, a dose máxima diária recomendada de simvastatina (um inibidor da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima redutase - HMGCR) para o gerenciamento dos níveis de colesterol no sangue é de 40 mg. Em um estudo de coorte de 156 pacientes, 95% deles apresentaram redução dos níveis de colesterol e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), enquanto os 5% restantes não exibiram nenhuma redução, mesmo em doses tão altas quanto 160 mg/dia de simvastatina (DAVIDSON et al., 1997)

As IM de fase II são, muitas vezes, ignoradas, mas têm o potencial de ser um fator clinicamente importante na dosagem e identificação de causas metabólicas e resultados clínicos não intencionais. As reações de fase II são conjugativas, quando utilizam rotas metabólicas como glicuronidação, glicina, sulfato, glutatona, acetilação e metilação (KENNEDY; JANN; KUTSCHER, 2013). Alguns fármacos são metabolizados pelas vias de fase I, seguido do metabolismo de fase II, porém outros são metabolizados por apenas uma ou outra fase (BENSON, 2017).

**Excreção:** Fármacos precisam ser eliminados do organismo sendo os rins, fígado, pulmões e trato gastrointestinal, particularmente, importantes nesse processo (CORRIE, 2014). Os principais fatores que interferem na eliminação de um fármaco são: alteração do pH urinário, da secreção tubular renal, no fluxo sanguíneo renal e excreção biliar e ciclo entero-hepático (HOEFFLER; WANNMACHER, 2012). Na Figura 2, observam-se alguns órgãos onde pode haver IFc e alguns exemplos de IM.

**Figura 2** – Exemplos de Interações Farmacocinéticas e alguns sítios anatômicos envolvidos.



Fonte: Coimbra (2014).

IM envolvendo mecanismos renais primariamente consistem na alteração da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) ou competição por um sistema de transporte tubular em comum. Por exemplo, antibióticos aminoglicosídeos podem reduzir a TFG o que pode levar a sua acumulação bem como de outras drogas (ex. digoxina) que dependem da excreção renal (BREWER; WILLIAMS, 2012).

### 2.3 INTERAÇÕES ENTRE FÁRMACOS E ALIMENTOS

Muitos processos patológicos em recuperação exigem do organismo um aporte nutricional adequado e administração de fármacos eficazes e seguros (LOPES; CARVALHO; FREITAS, 2010), de forma que a interação entre fármaco e alimentos é uma constante em pacientes hospitalizados (HELDT; LOSS, 2013).

Do ponto de vista clínico, as interações entre medicamentos e alimentos são importantes quando houver alteração nos efeitos farmacocinéticos ou farmacológicos dos fármacos levando à diminuição da eficácia terapêutica e/ou aumento de efeitos tóxicos ou quando resultarem em má absorção e utilização incompleta de nutrientes, comprometendo o estado nutricional (MARQUES, 2013), com risco de eventos adversos (HELDT; LOSS, 2013).

Uma interação fármaco-alimento/nutriente (IFA) consiste na modificação da resposta farmacológica ou clínica de um medicamento devido à administração prévia ou simultânea de um nutriente ou a alteração da atividade do nutriente devido à administração prévia ou concomitante de um medicamento, também envolvendo processos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos. Os nutrientes podem ser componentes dos alimentos ou de suplementos nutricionais como os destinados à terapia nutricional (REIS et al., 2014).

As IFA são complexas e difíceis de serem reconhecidas, podendo determinar prejuízo da ação do medicamento e/ou alimento, inadequado efeito farmacológico do medicamento ou comprometimento do estado nutricional, além de obstrução de sondas de alimentação (HELDT; LOSS, 2013). Os fármacos podem demonstrar sua eficácia apenas se administrados na quantidade apropriada com combinações de medicamentos e alimentos adequados e em um tempo apropriado (BUSHRA; ASLAM; KHAN, 2011).

Fatores que podem aumentar o tipo e intensidade de IFA incluem variáveis relacionadas ao paciente como idade, sexo, comorbidades, estado nutricional; e também

relacionadas ao fármaco ou nutriente como via de administração, estado nutricional, e perfil farmacológico e toxicológico do medicamento (KARADIMA et al., 2016).

Uma IFA clinicamente significativa é aquela relacionada com um processo fisiológico prejudicado (alteração do perfil cinético e/ou dinâmica de uma droga ou um nutriente mensurável), que pode resultar em desnutrição, falha na terapia, efeitos adversos ou mesmo uma situação de risco de vida (KARADIMA et al., 2016), se relacionando ainda a aumentos no custo e no tempo de internação hospitalar (LOPES; CARVALHO; FREITAS, 2010).

Alguns efeitos que fármacos comumente usados podem ter sobre nutrientes estão descritos no Quadro 3.

**Quadro 3** – Exemplos de interações entre fármacos e alimentos/nutrientes.

Fator Precipitante <sup>1</sup>	Objeto da Interação <sup>2</sup>	Potencial consequência	Exemplos
Estado nutricional	Fármaco	Falha no tratamento ou toxicidade do fármaco	<b>Obesidade</b> provoca concentração reduzida de <u>ertapenem</u> após dose padrão, mas toxicidade de <u>aciclovir</u> após uma dose usual Deficiência de <b>Vitamina C</b> prolonga a ação de pentobarbital
Alimento ou componente do alimento	Fármaco	Falha no tratamento ou toxicidade do fármaco	<b>Nutrição enteral</b> prejudica a absorção de <u>ciprofloxacino</u> <b>Alimento</b> pode interferir com a absorção de <u>levodopa</u> e <u>alendronato</u> , mas melhora a absorção de <u>deferasirox</u> e de <u>gabapentina-enacarbil</u> <b>Suco de toranja</b> aumenta biodisponibilidade de nilotinibe e a toxicidade de <u>sinvastatina</u>
Nutriente específico ou outro ingrediente	Fármaco	Falha no tratamento ou toxicidade do fármaco	<b>Sulfato de ferro</b> reduz a concentração de <u>doxiciclina</u> quando tomados juntos <b>Vitamina C</b> pode reduzir a atividade de <u>fluconazol</u> <b>Vitamina D</b> reduz a concentração de <u>atorvastatina</u> <b>Daidzein</b> aumenta biodisponibilidade e reduz o <i>clearance</i> de <u>teofilina</u>
Fármaco	Estado nutricional	Estado nutricional alterado	<b>Capecitabina</b> pode causar hipertrigliceridemia Baixa dose de <b>quetiapina</b> causa ganho de peso significativo <b>Sorafenib</b> está associado à sarcopenia
Fármaco	Nutriente específico	Estado nutricional alterado	<b>Carbamazepina</b> diminui o estado de absorção de <u>vitamina D</u> e <u>biotina</u> <b>Ezetimibe</b> reduz absorção de <u>vitamina E</u> <b>Isoniazida</b> prejudica o estado da <u>vitamina B6</u> <b>Ribavirin</b> com <u>peginterferon-<math>\alpha</math>2<math>\beta</math></u> prejudica o estado da <u>vitamina B12</u>

**Fonte:** Adaptado de Boullata e Hudson (2012). <sup>1</sup> Fator iniciante ou “perpetrador” de uma interação; <sup>2</sup> A parte influenciada ou “vítima” de uma interação

## 2.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS X REAIS

Interação Medicamentosa é um evento clínico em que os efeitos de um fármaco ficam alterados pela presença de outro fármaco, fitoterápico, alimento, bebida alcoólica ou agente químico ambiental (PEIXOTO et al., 2012), sendo, portanto, diferentes da resposta desencadeada pelo uso individual desses agentes (RODRIGUES et al., 2017).

Quando as interações presentes na prescrição são teoricamente avaliadas, por meio de bases de dados, e não pela sua ocorrência real, elas são consideradas Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) (RODRIGUES et al., 2017). As IMP, portanto, definem a possibilidade de ocorrência de interações entre dois fármacos ou entre um fármaco e um nutriente (PIEIDADE et al., 2014), já conhecidas e documentadas em literatura, (MAZZOLA et al., 2011) . Não necessariamente, ocorrem em todos os pacientes, envolvendo apenas indivíduos com características específicas, como por exemplo, metabolizadores extensos ou pobres de uma isoenzima citocromo P450 (CYP450) (MAGRO; MORETTI; LEONE, 2011). Quando as IMP ocorrem, podendo ser comprovadas por meio de sinais e sintomas do paciente ou por testes laboratoriais, passam a ser definidas como Interações Medicamentosas Reais (IMR) (LIMA, 2007; PIEIDADE et al., 2014).

Com base nesse aspecto, embora a relação de IMP seja muito longa, inclui pelo menos 2500 pares de drogas (MAGRO; MORETTI; LEONE, 2011), na clínica hospitalar, a maioria das IMP não tem importância ou consequências clínicas significativas (MELGAÇO et al., 2011). Para ilustrar isso, Cremades et al., (2009) identificaram apenas 0,96% de efeitos clínicos negativos, decorrentes de IMP em seu estudo. Sendo assim, para avaliar adequadamente o impacto epidemiológico de IM, a distinção entre interações potenciais e reais deve ser considerada (MAGRO; MORETTI; LEONE, 2011).

Vários são os fatores que contribuem para uma maior taxa de RAM decorrentes de IM: relacionados aos fármacos, compreendem índice terapêutico estreito, polifarmácia e sequência de administração; relacionados ao paciente, incluem idade, sexo, genética, comorbidades, presença de doenças que alteram a eliminação dos fármacos, o número de médicos que visitam o paciente (PATEL et al., 2014), dieta, consumo de álcool e tabaco (EL SAMIA MOHAMED et al., 2013). Por conseguinte, pacientes hospitalizados são mais propensos a serem afetados por esses eventos adversos (BHAGAVATHULA et al., 2014). Cerca de 5% de todas as RAM no ambiente hospitalar são causadas por essas interações, sendo a maioria passível de prevenção (ABIDEEN; VIVEKANANDAN; MISHRA, 2015).

## 2.5 BASES DE DADOS DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Considerando a estimativa de que todo o corpo de conhecimento duplica a cada dois anos, não é surpresa que tecnologia da informação de saúde e decisão baseada em recursos computacionais de apoio foram direcionados para o seu potencial valor para melhorar a segurança e os resultados dos pacientes. Um exemplo desses recursos são os bancos de dados on-line de informações de medicamentos que são usados para ajudar a apurar o suporte à decisão clínica sobre uma série de terapêuticas relacionadas ao paciente incluindo: determinação de peso ou regimes de dosagem, monitoramento de interações medicamentosas, e identificação de riscos de segurança (CLAUSON et al., 2007).

Patel e Beckett (2016) avaliaram sete recursos específicos para análise de interações medicamentosas e destacou o MICROMEDEX® *Health Series* com maiores pontuações para alcance, completude e consistência das informações.

Em 2016, Kheshiti et al. compararam cinco softwares de interações medicamentosas (ifacts, MICROMEDEX®, Lexi-Interact, Pharmavista, Epocrates) comumente utilizados com avaliação da exatidão e abrangência para conhecer o mais indicado para prática clínica. Concluiu, assim como em literatura prévia, que os softwares possuem divergências entre si e deficiências, indicando a necessidade do julgamento clínico de um especialista para distinguir interações relevantes das irrelevantes.

Como tal, o acesso de médicos e farmacêuticos a recursos eletrônicos de fácil utilização que podem rapidamente fornecer informação completa, precisa e atual, tornou-se cada vez mais importante, pois podem ajudar a prevenir IM perigosas e, conseqüentemente, contribuir para a segurança do paciente (MOUNTFORD et al., 2010; HIMANSHU; SHYAM; YATIN, 2015).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar potenciais interações farmacocinéticas (IMPc) em pacientes internados na UTI Adulto (UTIa) e na Clínica Médica (CM) do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC).

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a população estudada que apresentou IMPc de acordo com variáveis sociodemográficas (idade, sexo), clínicas (diagnóstico, tempo de internação, desfecho, número de comorbidades) e farmacoterapêuticas (número de medicamentos prescritos, medicamentos administrados ao paciente, indicação terapêutica, forma farmacêutica, via de administração);
- Conhecer a prevalência de IMPc na UTIa e CM, classificando de acordo com o tipo (fármaco-fármaco, fármaco-alimento), gravidade (contraindicado, grave, moderado, leve, desconhecido), qualidade da documentação/evidência científica (Excelente, boa, regular, desconhecida), início de efeito (tardio, rápido, desconhecido);
- Identificar fatores de risco sociodemográficos (sexo, idade), clínicos (número de comorbidades, desfecho, tempo de internação), farmacoterapêuticos (número de medicamentos prescritos, número de medicamentos administrados) associados a interações medicamentosas cinéticas;
- Verificar no prontuário dos pacientes a presença de manejo clínico para as IMPc mais frequentes.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 DESENHO E LOCAL DA PESQUISA

Trata-se de estudo com delineamento transversal, com objetivo analítico e abordagem quantitativa dos dados, desenvolvido no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), em Campina Grande, Paraíba, Brasil.

O HUAC é um órgão da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), gerenciado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), desde dezembro de 2015. Integra a Rede Brasileira de Hospitais Sentinela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, desde a sua criação, pela sua natureza pública, localização e pela condição de hospital de ensino, o HUAC assumiu uma abrangência regional, de tal maneira que a clientela que o procura é originária das diferentes microrregiões dos estados da Paraíba, Rio Grande do Norte e Pernambuco.

O hospital dispõe de uma estrutura de 61 consultórios e 160 leitos hospitalares (sendo 2 desativados), configurando um hospital de pequeno porte. Destes, 23 são de cuidados intensivos e 39 de clínica geral (EBSERH, 2015).

### 4.2 ESTUDO PILOTO

Antes da coleta definitiva de dados, foi realizado um estudo piloto (EP) com a finalidade de testar e ajustar os instrumentos de coleta e o banco de dados, avaliar e aprimorar a logística e planejamento de coleta de dados, conhecer as dificuldades inerentes à coleta de dados, promover o treinamento da equipe, verificar o período de internação com a maior ocorrência de IMPc, e ainda conhecer as IMPc mais frequentes, seus respectivos biomarcadores (sinais, sintomas, exames laboratoriais), para, então, definir o protocolo com fins à investigação na etapa subsequente da pesquisa.

O EP foi realizado no período de março a maio de 2017, por meio da análise retrospectiva dos prontuários de pacientes internados na UTIa e CM nos meses de outubro, novembro e dezembro de 2016. Foram analisadas as prescrições, do primeiro até o 15º dia de internação do paciente, de 36 prontuários da UTIa e 63 da CM.

Após a coleta e análise de dados do EP foi observado que, embora uma parte das IMPc permanecesse por vários dias ou até durante todo o período avaliado (15 dias), houve ajuste



no esquema terapêutico, principalmente acréscimo de medicamentos, nas prescrições da maioria dos pacientes durante o período do segundo ao sexto dia de internação para UTIa, enquanto, na CM, esse período foi o segundo e o terceiro dia, conforme mostrado no Quadro 4. Com isso, foi possível estabelecer que, para o estudo final, seriam coletadas apenas as prescrições do primeiro ao sexto dia da UTIa e do primeiro ao terceiro dia da CM, sendo esses os períodos com maior probabilidade de incidência de IMPc diferentes nas unidades pesquisadas.

**Quadro 4** – Distribuição do ajuste terapêutico realizado nas prescrições dos pacientes internados na UTIa e na CM durante o segundo até o 15º dia de internação.

Tipo de ajuste terapêutico	Número de Pacientes com ajuste terapêutico na UTIa													
	Dia													
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Acréscimo <sup>1</sup>	21	21	15	12	15	11	7	8	5	4	3	1	0	3
Decréscimo <sup>2</sup>	7	6	5	7	2	1	5	1	2	2	1	4	2	1
Inalterado <sup>3</sup>	8	4	9	5	5	5	4	5	6	3	2	1	4	1
Tipo de ajuste terapêutico	Número de Pacientes com ajuste terapêutico na CM													
	Dia													
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Acréscimo <sup>1</sup>	31	28	14	12	7	7	4	4	4	3	1	0	0	1
Decréscimo <sup>2</sup>	21	12	12	5	8	6	3	3	2	1	2	2	1	0
Inalterado <sup>3</sup>	10	17	29	26	25	20	19	15	11	11	5	3	3	3

<sup>1</sup>Prescrição de um medicamento que não constava na prescrição do dia anterior; <sup>2</sup>Suspensão da prescrição de um medicamento que havia sido prescrito no dia anterior; <sup>3</sup>Manutenção da prescrição de um medicamento prescrito no dia anterior. **Fonte: o autor.**

Distintamente, estudo piloto realizado por Lima (2007) em uma UTI de um Hospital Universitário do Ceará encontrou que as interações medicamentosas permaneciam constantes do primeiro ao quinto dia, uma vez que as alterações no esquema terapêutico, quando ocorriam, eram do quinto dia em diante. No mesmo estudo, ao seu final, ficou decidido coletar as prescrições apenas do segundo e do sexto dia de hospitalização.

#### 4.3 PERÍODO DA COLETA DE DADOS

A coleta de dados para o estudo maior ocorreu entre 01 de junho e 15 de novembro de 2017.

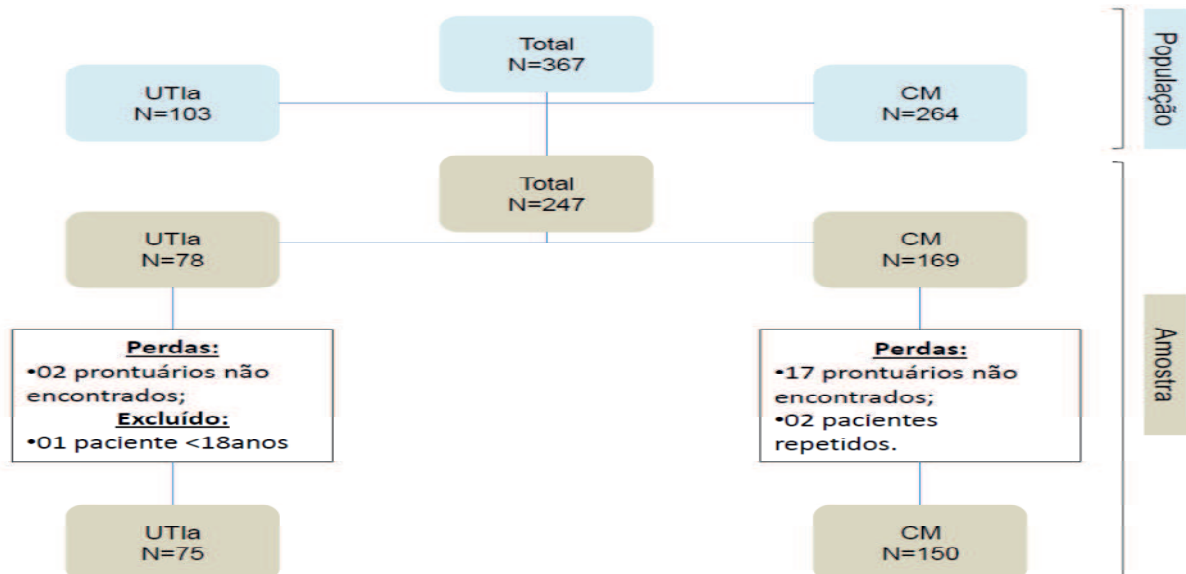
#### 4.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Os pacientes admitidos na UTIa e na CM são registrados em seus respectivos livros de registro que contêm as seguintes informações: número do prontuário, nome do paciente, idade, diagnóstico, data de admissão e data de alta/óbito. Destes livros foram selecionados os pacientes que compreenderiam a população e, conseqüentemente, a amostra utilizada na pesquisa.

A população do estudo foi composta por todos os pacientes que estiveram internados na UTIa e CM do HUAC, nos meses de março a maio de 2017, totalizando 367 pacientes inicialmente selecionados, sendo 103 da UTIa e 264 da CM.

Para compor a amostra do estudo, a fim de verificar a frequência do manejo clínico nos prontuários e coletar os dados sócio-demográficos, clínicos e farmacoterapêuticos, bem como analisar a correlação entre as variáveis dependentes e independentes, foram selecionados (dentre a população do estudo) os pacientes que apresentaram no mínimo uma das IMPc mais frequentes observadas durante o estudo piloto, sendo 78 pacientes da UTIa e 169 na CM, totalizando 247 pacientes. Destes, um foi excluído na UTIa pois o paciente era menor de 18 anos; dois foram considerados perdas, uma vez que os prontuários não foram encontrados no arquivo do HUAC; e 19 não foram incluídos na CM, sendo 17 por não ter sido encontrados no arquivo e dois porque os pacientes haviam sido internados mais de uma vez durante o período de coleta de dados, sendo considerados apenas os dados referentes à primeira internação. Restaram, portanto, 75 na UTIa e 150 na CM (225 pacientes no total). A Figura 3 representa o fluxograma referente à população e amostra selecionadas na pesquisa.

**Figura 3** – Fluxograma representando a população e amostra selecionada para a pesquisa.



Fonte: o autor.

#### 4.5 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES

##### a) Critérios de inclusão

Pacientes com tempo mínimo de internação de 24h com prescrições contendo no mínimo dois medicamentos ou um medicamento e alguma dieta ou terapia nutricional prescrita;

Pacientes que apresentaram pelo menos uma das IMPc mais frequentes identificadas durante o estudo piloto.

##### b) Critérios de exclusão

Pacientes com idade inferior a 18 anos.

#### 4.6 VARIÁVEIS

As variáveis de descrição da amostra e relacionadas às IM estão apresentadas no Quadro 5.

**Quadro 5** – Distribuição das variáveis avaliadas durante o estudo, de acordo com suas categorias e descrição.

<b>Categorias</b>	<b>Variável</b>	<b>Descrição</b>
<b>Sócio-demográficas</b>	Idade	Verificação da idade com base na data de nascimento, calculada em anos, segundo a data de internação. Foram considerados idosos os pacientes com idade >60 anos (BUENO et al., 2009) Masculino e feminino.
	Sexo	
<b>Clínicas</b>	Diagnóstico ou hipótese diagnóstica	Descrição conforme expresso no prontuário, mas classificadas e codificadas conforme a CID-10 (Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde) (WHO, 2016). Verificação da quantidade de diagnósticos e comorbidades por paciente.
	Tempo de internação	Período compreendido entre o primeiro dia de admissão e o dia da alta/óbito.

		Esses dois dias foram incluídos na contabilização do tempo de internação.
	Desfecho	Alta e óbito.
<b>Farmacoterapêuticas</b>	Número de medicamentos prescritos	Quantidade de medicamentos diferentes prescritos por prescrição. Os medicamentos foram descritos conforme a Denominação Comum Brasileira (DCB) (MORETTO; MASTELARO, 2013)
	Número de medicamentos administrados	Quantidade de medicamentos efetivamente administrados por prescrição. Os medicamentos foram descritos conforme a DCB (MORETTO; MASTELARO, 2013).
	Indicação terapêutica	Os medicamentos foram classificados segundo o sistema ATC ( <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index</i> , ATC/DDD Index) de classificação nos seguintes grupos terapêuticos principais: A, B, C, D, G, H, J, L, M, N, P, R, S, V. Trata-se de um sistema de codificação elaborado pelo <i>World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology</i> , em que os fármacos são classificados em grupos e subgrupos e obedecem a cinco níveis, de acordo com os órgãos e sistemas de atuação, bem como suas propriedades químicas, terapêuticas e farmacológicas (WHO, 2013).
	Forma farmacêutica	Foram admitidas as seguintes formas: cápsula, comprimido, comprimido revestido, gel e solução oftálmica, loção, inalantes, injetáveis, líquidos orais.
	Via de administração	Foram consideradas as seguintes vias: endovenosa, oral, subcutânea, intramuscular, oftálmica, nasoenteral, cutânea, inalatória.
<b>Interações medicamentosas</b>	Tipo de interação	Classificadas em dois tipos: fármaco-fármaco e fármaco-alimento (MICROMEDEX, 2017).
	Gravidade	Classificadas em: <b>Contraindicada</b> (quando os medicamentos são contra indicados para uso concomitante); <b>grave</b> (quando a interação pode trazer riscos à vida do paciente e requer intervenção médica imediata);

		<b>moderada</b> (quando a interação pode resultar em exacerbação da condição clínica do paciente ou demandar alteração da terapia); <b>leve</b> (quando a interação pode ter efeitos clínicos limitados, sem demandar alterações na terapia medicamentosa); e <b>desconhecida</b> (quando não tem definição de grau de gravidade) (MICROMEDEX, 2017).
	Manejo clínico	Descrição do manejo clínico recomendado pelo MICROMEDEX (MICROMEDEX, 2017). Avaliação da presença do manejo clínico no prontuário.
	Tempo de início do evento clínico	Foram consideradas como: <b>Rápida/Imediata</b> (quando o efeito da interação manifesta imediatamente ou nas primeiras 24 horas da administração conjunta dos medicamentos); e <b>tardia</b> (quando o efeito da interação manifesta 24 horas após a administração conjunta dos medicamentos) (MICROMEDEX, 2017).
	Documentação científica/nível de Evidência	Foram classificadas como: <b>Excelente</b> (quando estudos controlados estabeleceram a existência da interação medicamentosa); <b>boa</b> (quando documentação forte sugere a existência da interação, mas faltam estudos bem controlados); <b>regular</b> (quando documentação disponível é escassa, mas as bases farmacológicas permitem suspeitar da interação); e <b>desconhecida</b> (quando a documentação sobre a interação não é conhecida) (MICROMEDEX, 2017).

#### 4.7 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Foi utilizada para coleta de dados a técnica de análise documental por meio da revisão retrospectiva dos prontuários dos pacientes internados na UTI e CM do HUAC, no período compreendido na pesquisa. Inicialmente, os livros de registro dessas unidades foram consultados para realização da seleção dos pacientes da pesquisa.

Após a seleção, uma primeira etapa do estudo foi desenvolvida na farmácia do hospital por meio da transcrição do tipo da dieta prescrita (com seus respectivos horários) e dos dados farmacoterapêuticos (medicamentos prescritos, via de administração, forma farmacêutica, aprazamento) das segundas vias das prescrições dos pacientes (n=367) para um primeiro instrumento de coleta. Foram analisadas as prescrições do primeiro até o sexto de internação na UTI e do primeiro até o terceiro dia de internação na CM, conforme protocolo de coleta definido após o EP.

Simultaneamente, as informações farmacoterapêuticas coletadas foram submetidas à base de dados MICROMEDEX® *Health Series* Solutions para triagem das interações. As IMPc obtidas, seu perfil de classificação, bem como o mecanismo e manejo clínico, registrados em um segundo instrumento de coleta. A partir do provável mecanismo informado pelo MICROMEDEX® *Health Series*, as IMP foram classificadas em cinéticas, dinâmicas e cujo mecanismo era desconhecido. Importante destacar que as IMPc, cujos mecanismos indicados pelo MICROMEDEX® *Health Series* exigiam uma via de administração do fármaco diferente da que havia sido identificada na prescrição não foram consideradas durante o estudo. Por exemplo, as IMPc entre furosemida e alimento, que envolve a alteração da absorção do fármaco pelo alimento, não foram contabilizadas quando a via endovenosa estava prescrita para a furosemida.

Em uma etapa seguinte, apenas os prontuários dos pacientes (n=225) com as IMPc mais frequentes apontadas pelo EP foram selecionados para verificação da presença do manejo clínico sugerido pelo MICROMEDEX® *Health Series* e coleta dos dados sociodemográficos (sexo, idade), farmacoterapêuticos (medicamentos administrados e aprazamento) e clínicos (diagnósticos/comorbidades durante a internação, tempo de internação e desfecho). Foi verificada nos prontuários a administração dos fármacos, por intermédio da checagem (confirmação da administração do fármaco) feita pela enfermagem na prescrição. Para isso, também foram consultadas evoluções dos profissionais (médicos e enfermeiros) para identificar qualquer restrição à dieta. Então, além da convergência de informações para validação da IMPc, foram consideradas nesse momento, apenas as que tiveram a possibilidade do medicamento ou alimento prescrito ter sido administrados ao paciente. Por exemplo, uma IMPc de um fármaco (p. ex. levotiroxina) com nutrição enteral era desconsiderada nessa etapa se a dieta enteral não houvesse sido prescrita, ou no caso de, uma interação entre fármacos (midazolam + omeprazol), caso um desses não tivesse sido administrado.

#### 4.8 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS






Foi utilizado um formulário (Apêndice A) para registro das informações sociodemográficas, clínicas, farmacoterapêuticas e nutricionais. Outro formulário (Apêndice B) serviu para registro das informações pertinentes aos resultados (resultado do par de interações, tipo, gravidade, documentação e início de efeito da interação) das potenciais interações medicamentosas subsidiada pelo MICROMEDEX® *Health Series*, que foi a base de dados para identificação e classificação das IMPc utilizada na pesquisa.

O software MICROMEDEX® *Health Series* tem sido utilizado para identificação de IMP em vários estudos, tanto em hospitais brasileiros como internacionais (BAGATINI et al., 2011; POLIDORI; Di GIORGIO; PROVENZANI, 2012; MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2015). O MICROMEDEX® *Health Series* é uma base de dados que contém informações sobre medicamentos, etiologia, epidemiologia, diagnósticos e tratamento, disponibilizando farmacopéias conhecidas internacionalmente como Martindale e USP DI (*United States Pharmacopeia Dispensing Information*) (MARQUITO et al., 2013).

Está disponível *on-line* por meio do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (MARQUITO et al., 2013) e é usada para verificar todas as interações conhecidas para um único medicamento ou para fazer a triagem das interações de uma lista de medicamentos. Os resultados são agrupados por tipo de interação: fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-álcool, fármaco-laboratório, fármaco-tabaco, fármaco-gravidez, fármaco-lactação, fármaco-alergia e duplicação de componente; e também pelo início de efeito (tardio, rápido, não especificado) (MICROMEDEX INSIGHTS, 2016).

As interações de cada tipo encontradas, ainda são classificadas por gravidade, com ícones codificados por cor e definições em uma palavra, para fins de clareza, e a qualidade da documentação disponível para a interação, também é mostrada, conforme pode ser visto na Figura 4. O MICROMEDEX® *Health Series* apresenta sensibilidade e especificidade adequada para identificação de IM, pois contém um dicionário de mais de 8.000 termos de fármacos únicos, o que distingue os nomes comerciais de nomes genéricos equivalentes, eliminando a possível duplicação de dados de interação na tela (CEDRAZ; SANTOS JUNIOR, 2014).

**Figura 4** – Classificação de IM por gravidade e documentação.

Definições de gravidade		Classificação da documentação	
	<b>Contraindicado</b> O uso concomitante dos medicamentos é contraindicado.	<b>Excelente</b>	Estudos controlados estabeleceram com clareza a existência da interação.
	<b>Grave</b> A interação pode oferecer risco à vida e/ou requerer intervenção médica para minimizar ou evitar efeitos adversos sérios.	<b>Boa</b>	A documentação sugere fortemente a existência da interação, mas há carência de estudos bem controlados.
	<b>Moderado</b> A interação pode provocar exacerbação da condição do paciente e/ou requerer alteração no tratamento.	<b>Regular</b>	A documentação disponível é fraca, mas considerações de ordem farmacológica levam os clínicos a suspeitar que a interação existe; ou, existe uma boa documentação para um medicamento farmacologicamente semelhante.
	<b>Leve</b> A interação teria efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir aumento na frequência ou na gravidade dos efeitos colaterais, mas em geral não seria necessária qualquer alteração importante no tratamento.	<b>Desconhecido</b>	Desconhecido.
	<b>Desconhecido</b> Desconhecido.		

**Fonte:** Adaptado de MICROMEDEX Insights (2016).

## 4.9 CONTROLE DE QUALIDADE

Os formulários de pesquisa foram preenchidos, organizados por paciente e em ordem crescente de identificação alfanumérica, bem como arquivados em pastas separadas e específicas para cada setor. Foram todos revisados para verificação da consistência de preenchimento e, em caso, de ausência ou falhas de registro de informações, os prontuários foram novamente consultados para correção das pendências.

## 4.10 PROCESSAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados em planilhas do Microsoft Office EXCEL® 2007 e analisados pelo software estatístico R (R CORE TEAM, 2017). Foram obtidas, inicialmente, a prevalência de IMP na população estudada e ainda as principais estatísticas descritivas da amostra, por meio de medidas de frequência absoluta e relativa; foram calculados média e desvio-padrão para as variáveis tempo de internação, número de diagnóstico, número de medicamentos prescritos/paciente, número de medicamentos administrados/ paciente e número de IMPc/prescrição/paciente. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Anderson-Darlin, identificando que as variáveis medicamentos prescritos e medicamentos



administrados seguiram comportamento normal apenas na UTIa ( $p\text{-valor}>0,05$ ). Foi utilizado o teste do Qui-quadrado de Pearson para verificar possíveis associações entre as variáveis do estudo ( $p<0,05$ ). Foi adotado a correção de Yates nos casos em que as frequências esperadas foram menores que 5. Os resultados obtidos foram apresentados de forma descritiva e também por meio de tabelas comparativas (SIEGEL; CASTELLAN, 2006). Para verificar a relação entre as variáveis independentes sexo e desfecho com a ocorrência de IMPc (variáveis dependentes) utilizou-se a regressão logística univariada, em que a variável independente era representada como sucesso ou fracasso, um (1) ou zero (0), respectivamente. Tendo em vista que as variáveis dependentes (IMPc) são contagens foi ajustado o modelo de regressão de Poisson. E para os casos em que ocorreram problemas de superdispersão foi ajustado o modelo de regressão binomial negativa. Todos esses modelos de regressão pertencem à classe de Modelos Lineares Generalizados (PAULA, 2013). O teste de Correlação de Spearman foi utilizado para análise da correlação das variáveis independentes medicamentos prescritos e medicamentos administrados e a ocorrência de IMPc. Adotou-se Intervalo de Confiança de 95% ( $IC_{95\%}$ ).

#### 4.11 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi desenvolvido em conformidade com os aspectos éticos da pesquisa com seres humanos, regulamentado pela Resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Alcides Carneiro (CAEE n.º 64352617.3.0000.5182), por meio do Parecer Consubstanciado n.º 1.973.647 (ANEXO A).

Do ponto de vista normativo, a pesquisa seguiu às normas propostas, envolvendo pesquisa em seres humanos. Os riscos de constrangimento e desconforto por parte da pesquisa, em razão de acesso aos nomes e demais informações constantes nos prontuários foram minimizados uma vez que não foram transcritos os nomes dos pacientes para os formulários e bancos de dados utilizados, utilizando para tanto uma codificação alfanumérica para identificá-los.

Além disso, foi atendida a orientação do chefe do setor de arquivo do hospital para que a coleta fosse realizada em local específico destinado dentro do próprio setor, bem como que não fossem feitas imagens de qualquer documento constante no prontuário.

## **5 RESULTADOS**

Os resultados deste trabalho consistem na produção de um artigo científico para submissão à Revista de Saúde Pública, Qualis A2 para área de Saúde Pública.

# INVESTIGAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS FARMACOCINÉTICAS EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Rafael Trajano Ferreira<sup>1</sup>

Mônica Oliveira da Silva Simões<sup>2</sup>

Ricardo Alves de Olinda<sup>3</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** investigar a ocorrência de potenciais interações farmacocinéticas (IMPc) em um hospital universitário. **Métodos:** estudo com delineamento transversal, analítico e quantitativo realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) em Campina Grande/PB. A população foi composta pelos prontuários de todos os pacientes (n=367) que estiveram internados na UTI adulto (UTIa) e na clínica médica (CM) do HUAC no período de 01 de junho e 15 de novembro de 2017. As IMPc foram identificadas e classificadas com o auxílio do software MICROMEDEX® Healthcare Series 2.0. Utilizou-se o Microsoft Office EXCEL® 2007 para tabulação dos dados e o software R para análise estatística. Foi realizada a estatística descritiva e empregou-se o teste de Qui-quadrado de Pearson com a correção de Yates, a regressão logística univariada, regressão logística de Poisson e a regressão logística binomial negativa para associação entre as variáveis dependentes e independentes com Intervalo de Confiança de 95%. **Resultados:** verificou-se alta prevalência de IMPc na UTIa e na CM (90,3% e 82,6%). Foram avaliados prontuários de 225 pacientes, sendo 75 da UTIa e 150 da CM, e um montante de 771 prescrições (UTIa, n=332; CM, n=439). Polifarmácia, tempo de internação e maior número de comorbidades estiveram associados a IMPc. A maioria das IMPc foram graves e moderadas, com evidência boa e regular. Observou-se que 56% das IMPc ocorreram na UTIa. Os pares de IMPc mais prevalentes na UTIa foram midazolam+omeprazol e fentanil+(suco) toranja. Na CM foi o ciprofloxacino+sinvastatina e o captopril+alimento. **Conclusão:** Apesar da complexidade da UTI, a alta prevalência de IMPc em ambas as unidades indica a necessidade de seu acompanhamento no contexto hospitalar geral. O conhecimento do perfil de IMPc associado a uma prática contínua de triagem, monitorização e avaliação por parte de uma equipe multiprofissional são importantes para minimizar o risco de reações adversas a medicamentos (RAM) decorrentes de interações medicamentosas, aperfeiçoando a terapia medicamentosa e, por conseguinte, contribuindo para a segurança do paciente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Interações de medicamentos. Farmacocinética. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. Segurança do paciente.

1. Farmacêutico. Aluno de mestrado em saúde pública da Universidade Estadual da Paraíba.
2. Farmacêutica. Professora do mestrado em saúde pública da Universidade Estadual da Paraíba.
3. Estatístico. Professor do mestrado em saúde pública da Universidade Estadual da Paraíba.

## ABSTRACT

**Objective:** to investigate the occurrence of potential pharmacokinetic interactions (PPkI) in a university hospital. **Methods:** a cross - sectional, analytical and quantitative study conducted at Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) in Campina Grande/PB. The sample was composed by medical records of all the patients (n=367) who were hospitalized, from June 1 to November 15, 2017, in the adult ICU (ICUa) and in the medical clinic (MC) of the HUAC. The PPkI were identified and classified using MICROMEDEX® Healthcare Series 2.0 software. We used Microsoft Office EXCEL® 2007 for data tabulation and R software for statistical analysis. Descriptive statistics were performed and the Pearson Chi-square test with Yates correction, univariate logistic regression, Poisson logistic regression and binomial negative logistic regression were used for correlation of variables dependents and independents with Confidence Interval 95%. **Results:** there was a high prevalence of PPIk in the ICUa and MC (90,3% and 82,6%). The medical records of 225 patients were evaluated, 75 of the ICUa and 150 of the MC, and an amount of 771 prescriptions (ICUa, n=332; MC, n=439). Polypharmacy, hospitalization time and greater number of comorbidities were associated to PPIk. Most of the PPIk were severe and moderate, with good and regular evidence. It was observed 56% of the PPIk occurred in the ICUa. The most prevalent PPIk pairs in the ICUa were midazolam + omeprazole and fentanyl + grapefruit (juice). At MC was ciprofloxacin + simvastatin and captopril + food. **Conclusion:** In spite of the complexity of the ICUa, the high prevalence of PPIk in both units indicates the need for their monitoring in the general hospital context. knowledge of the PPkI profile associated with continuous screening, monitoring and evaluation practice by a multiprofessional team represents an important step in minimizing the risk of adverse drug reactions (ADR) due to drug interactions, improving drug therapy and, therefore, contributing to the patient safety.

**KEYWORDS:** Drug interactions. Pharmacokinetics. Drug-related side effects and adverse reactions. Patient safety.

## INTRODUÇÃO

Na prática clínica, tornou-se frequente a prescrição e utilização concomitante de vários medicamentos. A polifarmácia é utilizada, principalmente, quando se deseja obter efeito terapêutico sinérgico, aumentando a eficácia do tratamento, ou ainda, quando é necessário realizar a terapia de várias doenças coexistentes.<sup>1</sup>

Apesar dos seus efeitos benéficos, essa prática merece atenção particular e deve ser usada com cautela, pois certas combinações entre fármacos são prejudiciais e podem levar ao aumento do risco de interações medicamentosas (IM).<sup>2</sup> O risco de ocorrência de IM aumenta em 13% com o uso de dois agentes, de 58% quando este número aumenta para cinco, elevando-se para 82% nos casos em que são consumidos sete ou mais medicamentos.<sup>3,4</sup>

As IM podem ser compreendidas como fenômenos clínicos que decorrem da resposta farmacológica, tóxica ou clínica oriunda da interferência da ação de um determinado medicamento, alimento ou qualquer substância química sobre o efeito de outro medicamento, administrado previamente ou em concomitância ao primeiro.<sup>5-7</sup>

É possível classificar as IM em dois grupos principais: as farmacodinâmicas, que resultam da combinação de dois medicamentos com mecanismos de ação similares ou opostos, podendo se comportar de uma maneira sinérgica ou antagônica;<sup>8</sup> e farmacocinéticas, que ocorrem quando a absorção, distribuição, metabolismo ou excreção de um medicamento é alterado por outra droga ou alimento.<sup>9,10</sup>

As interações medicamentosas podem ser benéficas quando proporcionam um melhor efeito terapêutico ou uma redução da toxicidade, entretanto, podem ser prejudiciais quando favorecem o aparecimento de reações adversas ou diminuição do efeito de um ou ambos os fármacos.<sup>11</sup>

As IM são consideradas um grave problema de saúde pública, pois podem estar relacionadas com internações hospitalares, com o aumento dos gastos em saúde e do tempo de hospitalização.<sup>12</sup> Portanto, as unidades clínicas hospitalares merecem enfoque especial, visto que o uso concomitante de drogas, a gravidade e instabilidade dos pacientes são fatores extremamente relevantes para a vulnerabilidade do mesmo.<sup>13</sup>

Muitos estudos na literatura têm focado no risco de interações medicamentosas potenciais (IMP),<sup>14</sup> avaliando, principalmente, interações entre fármacos e no âmbito de UTI, porém, poucos têm sido conduzidos para comparar esse risco em mais de uma unidade clínica

em uma mesma instituição hospitalar de ensino, com enfoque em interações farmacocinéticas (especialmente entre fármacos e alimentos).

Diante deste contexto, o objetivo do estudo foi investigar a ocorrência interações cinéticas potenciais em pacientes internados na UTI adulto (UTIa) e na clínica médica (CM) de um hospital universitário.

## **MÉTODOS**

Estudo com delineamento transversal, com objetivo analítico e abordagem quantitativa dos dados, desenvolvido no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), no município de Campina Grande, Paraíba, Brasil. O HUAC é um órgão da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), integra a Rede Brasileira de Hospitais Sentinela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sendo referência para microrregiões dos estados da Paraíba, Rio Grande do Norte e Pernambuco. Dispõe de 160 leitos, dos quais 23 são de cuidados intensivos (10 adultos) e 39 de clínica geral.<sup>15</sup>

Antes da coleta definitiva foi realizado um estudo piloto com a finalidade principal de testar e ajustar os instrumentos de coleta e o banco de dados e conhecer as potenciais interações medicamentosas cinéticas (IMPC) mais frequentes. O estudo piloto ocorreu no período de março a maio de 2017, através da análise retrospectiva dos prontuários de pacientes internados na UTI Adulto (UTIa) (n=36) e Clínica Médica (CM) (n=63) nos meses de outubro a dezembro de 2016.

A coleta de dados ocorreu entre 01 de junho e 15 de novembro de 2017. A população da pesquisa foi composta pelos prontuários de todos os pacientes que estiveram internados na UTIa (n=103) e CM (n=264) do HUAC, nos meses de março a maio de 2017, sendo a seleção por conveniência. Para verificação do manejo clínico e coleta de dados sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos, foram selecionados os prontuários que apresentaram as IMPC mais frequentes identificadas durante o estudo piloto, totalizando uma amostra de 78 prontuários na UTIa e 169 na CM. Destes, um foi excluído na UTIa pois o paciente era menor de 18 anos; dois foram considerados perdas, uma vez que os prontuários não foram encontrados no arquivo do HUAC; e 19 não foram incluídos na CM, sendo 17 por não ter sido encontrados no arquivo e dois porque os pacientes haviam sido internados mais de uma vez durante o período de coleta de dados, sendo considerados apenas os dados referentes a primeira internação, restando uma amostra total de 75 e 150 pacientes, respectivamente.

Esses prontuários foram monitorados por meio de análise documental e as IM foram identificadas com o auxílio da base de dados *online* MICROMEDEX® *Healthcare Series* – ferramenta considerada padrão de excelência em informação clínica<sup>1</sup>, apresentando sensibilidade e especificidade adequada para identificação de IM,<sup>16</sup> classificando-as quanto ao tipo (fármaco-fármaco, fármaco-alimento), gravidade (contraindicado, grave, moderado, leve, desconhecido), qualidade da documentação/evidência científica (Excelente, boa, regular, desconhecida), início de efeito (tardio, rápido, desconhecido), além de indicar o provável mecanismo e manejo clínico da IM.

Foram incluídos prontuários de pacientes com tempo mínimo de internação de 24h, com dois medicamentos ou um medicamento e alguma terapia nutricional prescrita. Excluíram-se pacientes com idade inferior a 18 anos.

Foram avaliadas variáveis sociodemográficas (idade, sexo), clínicas (diagnóstico, tempo de internação, desfecho, número de comorbidades) e farmacoterapêuticas (número de medicamentos prescritos, medicamentos administrados ao paciente, indicação terapêutica, forma farmacêutica, via de administração). Um formulário foi utilizado para registro das características sociodemográficas, clínicas e farmacoterapêuticas. Outro formulário foi empregado para registro das IMP subsidiadas pelo MICROMEDEX® *Health Series*.

Os diagnósticos foram codificados e descritos conforme a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10),<sup>17</sup> publicada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para padronizar e codificar as doenças. Os fármacos foram descritos pelo princípio ativo segundo a Denominação Comum Brasileira (DCB)<sup>18</sup> e classificados em grupos farmacológicos (A, B, C, D, G, H, J, L, M, N, P, R, S, V) de acordo com o sistema *Anatomic Therapeutic Chemical* (ATC),<sup>19</sup> desenvolvido pela OMS, em que classifica os fármacos em grupos e subgrupos, de acordo com órgãos ou sistemas de atuação, propriedades químicas, terapêuticas e farmacológicas.

Os dados foram tabulados em planilhas do Microsoft Office EXCEL® 2007 e analisados pelo software estatístico R. Foram obtidas, inicialmente, as principais estatísticas descritivas da amostra por meio de medidas de frequência absoluta e relativa, além do cálculo de média e desvio-padrão para algumas variáveis. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Anderson-Darlin, identificando que as variáveis medicamentos prescritos e medicamentos administrados seguiram distribuição normal apenas na UTIa ( $p$ -valor $>0,05$ ).

Foi utilizado o teste do Qui-quadrado de Pearson para verificar possíveis associações entre as variáveis do estudo ( $p<0,05$ ). Foi adotado a correção de Yates nos casos em que as frequências esperadas foram menores que 5. Para verificar a relação entre as variáveis

independentes sexo e desfecho com a ocorrência de IMPc (variáveis dependentes) utilizou-se a regressão logística univariada, em que a variável independente era representada como sucesso ou fracasso, um (1) ou zero (0), respectivamente. Tendo em vista que as variáveis dependentes (IMPc) são contagens foi ajustado o modelo de regressão de Poisson. E para os casos em que ocorreram problemas de superdispersão foi ajustado o modelo de regressão binomial negativa. O teste de Correlação de Spearman foi utilizado para análise da correlação das variáveis independentes medicamentos prescritos e medicamentos administrados e a ocorrência de IMPc. Adotou-se Intervalo de Confiança de 95% (IC<sub>95%</sub>).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Alcides Carneiro (CAEE n.º 64352617.3.0000.5182).

## RESULTADOS

Inicialmente, foram avaliadas prescrições médicas na população de 367 pacientes, sendo 103 da UTIa e 264 da CM, com uma prevalência de IMPc de 90,3% (n=93) e 82,6% (n=218) respectivamente. A frequência de IMP na amostra estudada (n=225) foi de 9.131 IMP. Destas, 4.849 foram na UTIa, sendo 1.595 (32,9%) IMPc, enquanto as interações medicamentosas potenciais dinâmicas (IMPd) somaram 3.254 (67,1%); a CM apresentou 1.251 (29,2%) IMPc e 3.031 (70,7%) IMPd, em um total de 4.282 IMP.

No total, foram identificadas 2.846 IMPc, dessas, a maior parte (n=1.595, 56%) na UTIa, sendo 639 (40%) IMPc f/f e 956 (60%) IMPc f/a. Na CM, ocorreram 1.251 (44%) IMPc, das quais 315 (25%) foram do tipo fármaco-fármaco e 936 (75%) do tipo fármaco-alimento. As IMPc f/a (n=1892, 66,5%) foram mais frequentes e tiveram distribuição equânime em ambas as unidades (UTIa n=956, 50,5%; CM n=936, 49,5%).

Para caracterização sociodemográfica, clínica, farmacoterapêutica, bem como para associação entre essas variáveis e a ocorrência de IMPc, foram avaliados os prontuários de 75 (33,3%) pacientes da UTIa e 150 (66,7%) da CM, culminando em 771 prescrições (UTIa, n=332; CM, n=439) analisadas. A média geral de idade dentre os pacientes da UTIa foi de 66,52±17,85, variando entre 24 e 94 anos, enquanto que na CM foi de 61,23±15,96, com variação entre 19 e 91 nos.

Nas 332 prescrições analisadas na UTIa, nessa etapa, o número de medicamentos prescritos totalizou 4.925 (147 medicamentos diferentes), destes 3.340 (129 medicamentos diferentes) foram administrados ao paciente, representando uma taxa de administração (nº de medicamentos administrados/nº de medicamentos prescritos x 100) de 67,8%; enquanto que



na CM esses valores foram de 4.617 (165 medicamentos diferentes) e 2.899 (148 medicamentos diferentes) respectivamente, culminando em uma taxa de medicamentos efetivamente administrados de 62,8%.

Na Tabela 1, é possível identificar a distribuição das IMPc e dos dados sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos dos pacientes internados no período de março a maio de 2017 no HUAC, Campina Grande (PB).

A análise estatística demonstrou que em ambas as unidades de internação, houve correlação positiva entre o maior número de medicamentos prescritos com maior ocorrência de IMPc (UTIa,  $p < 0,001$ ,  $\rho = 0,43$ ; e CM,  $p < 0,001$ ,  $\rho = 0,42$ ), tanto do tipo fármaco-fármaco (UTIa,  $p = 0,001116$ ,  $\rho = 0,37$ ; CM,  $p < 0,001$ ,  $\rho = 0,39$ ), como também, fármaco-alimento (UTIa,  $p = 0,003779$ ,  $\rho = 0,33$ ; CM,  $p < 0,001$ ,  $\rho = 0,36$ ); e maior número de medicamentos administrados com maior ocorrência de IMPc (UTIa,  $p = 0,00061$ ,  $\rho = 0,39$ ; CM,  $p < 0,001$ ,  $\rho = 0,42$ ) de ambos os tipos (IMPc f/f, UTIa,  $p = 0,002337$ ,  $\rho = 0,35$  e CM,  $p < 0,001$ ,  $\rho = 0,42$ ; IMPc f/a, UTIa,  $p = 0,0135$ ,  $\rho = 0,28$  e CM,  $p < 0,001$ ,  $\rho = 0,34$ ). Também foi possível verificar, na UTIa, associação entre as variáveis independentes tempo de internação com as variáveis dependentes IMPc f/a; e da variável independente número de diagnósticos e maior frequência de IMPc, conforme mostrado na Figura 5.

As comorbidades diagnosticadas em ambas as unidades clínicas foram as mais diversas, tendo sido identificados 141 diagnósticos diferentes na CM e 164 na UTIa, tal situação reforçada pelo caráter generalista do cuidado prestado no hospital, incluindo desde doenças oncológicas a cuidados pós-cirúrgicos intensivos. Os diagnósticos mais frequentemente encontrados nos pacientes internados nessas unidades foram hipertensão arterial (CID I10; UTIa,  $n = 39$ ; CM,  $n = 58$ ), diabetes mellitus (CID E11; UTIa,  $n = 24$ ; CM,  $n = 55$ ), insuficiência cardíaca congestiva (CID I50.0; UTIa,  $n = 16$ ; CM,  $n = 17$ ), insuficiência respiratória (CID J96.0; UTIa,  $n = 27$ ) e pneumonia (CID J18.9; UTIa,  $n = 19$ ; CM,  $n = 10$ ).

A distribuição das classes farmacológicas mais prescritas no período estudado, segundo a classificação ATC, e ainda, a frequência de IMPc total para UTIa e CM estão expostas na Tabela 2.

Os dez fármacos mais prescritos na UTIa e na CM estão representados na Figura 6. Já aqueles relacionados com o maior número de IMPc f/f foram o omeprazol ( $n = 269$ , 14,1%), midazolam ( $n = 177$ , 9,2%), sinvastatina ( $n = 128$ , 6,7%), cloreto de potássio ( $n = 115$ , 6%), clopidogrel ( $n = 105$ , 5,5%) e fenitoína ( $n = 100$ , 5,2%); e com maior número de IMPc f/a foram o midazolam ( $n = 339$ , 17,9%), sinvastatina ( $n = 209$ , 11%), fentanil ( $n = 185$ , 9,8%), captopril ( $n = 161$ , 8,5%), ciprofloxacino ( $n = 154$ , 8,1%) e losartan ( $n = 139$ , 7,3%).

Na UTI as IMPc f/f (n=639, 40%) e IMPc f/a (n=956, 60%) foram distribuídas em 78 e 40 interações diferentes, respectivamente; na CM, a frequência de IMPc f/f e IMPc f/a foi de 315 (25%) e 936 (75%), sendo 81 e 61 IMPc diferentes.

Na Figura 7, pode-se observar a classificação das IMPc de acordo com a gravidade, nível de evidência e tempo de efeito, em cada uma das unidades clínicas. As IMPc contraindicadas identificadas na UTI foram amiodarona + fluconazol; e na CM, cetoconazol + sinvastatina e colchicina + toranja.

Na Tabela 3 é possível observar as IMPc mais frequentes que ocorreram na UTI e na CM, e ainda, a presença do manejo clínico nos prontuários das principais IMPc.

## DISCUSSÃO

No âmbito hospitalar, a investigação científica tem se consolidado ao longo dos anos na avaliação de IM do tipo fármaco-fármaco em UTI. Estudos que avaliem IMP em mais de uma unidade de internação também são escassos, como o desenvolvido por Silva et al.<sup>20</sup> (2010) que compararam interações de pacientes do alojamento conjunto e da UTI.

No presente estudo, o enfoque foi conhecer especificamente o perfil das IMPc na UTI e, também, na CM de um hospital universitário, incluindo as interações entre fármacos e fármaco-alimento, estas últimas ainda pouco exploradas na literatura. A pesquisa sobre interações farmacocinéticas é relevante para promover práticas seguras e para investigar toxicidade e efeitos colaterais.<sup>21</sup>

A prevalência de IMPc na população estudada foi bastante elevada com resultados similares na UTI e na CM (90,3% e 82,6%), o que demonstra a relevância clínica e a necessidade de monitorá-las independente da unidade de internação hospitalar. Resultados similares foram encontrados por Hammes et al.<sup>22</sup> (2008) que observaram prevalência de 87,9% de IMP em três UTI de Joinville (SC) e por Passos et al.<sup>23</sup> (2012), em um estudo que incluiu 110 pacientes internados na clínica médica de um hospital universitário do Rio de Janeiro, que encontrou uma prevalência de 90%.

Embora próximas, a frequência de IMPc na UTI (32,9%) foi discretamente maior do que na CM (29,2%). Estudos prévios demonstraram frequência de IMPc entre 26,76<sup>24</sup> e 35,8%<sup>25</sup> na UTI e de 30%<sup>23</sup> na CM.

O perfil demográfico, clínico e farmacoterapêutico da UTI foi representado predominantemente por: maior proporção de óbitos (54,7%), de pacientes >60 anos (68%) e do sexo feminino (52%), de comorbidade/paciente (4,68 ± 2,18), de medicamentos

prescritos/prescrição ( $14,46 \pm 3,47$ ), de medicamentos administrados/prescrição ( $9,64 \pm 3,34$ ) e de IMPc/prescrição/paciente ( $4,54 \pm 2,91$ ) em comparação aos pacientes internados na CM, embora estes tenham apresentado maior média de tempo de internação ( $12,65 \pm 8,70$ ).

Essas características corroboram a complexidade assistencial da UTI, uma vez que no seu contexto clínico, a existência de pacientes internados com condições clínicas graves, polipatologias, idosos e, por conseguinte, necessitando de esquemas com múltiplos fármacos (politerapia), aumentam o risco de IMP.<sup>26</sup> A ocorrência de IMPc na UTI, portanto, é maior do que as taxas gerais de outras unidades do ambiente hospitalar, provavelmente em decorrência desse perfil de pacientes admitidos no setor, do tipo de medicamento utilizado<sup>27</sup> e agravado ainda pela complicação da eventual falência de órgãos,<sup>28</sup> com a deterioração das reservas celulares e orgânicas (especialmente hepáticas e renais) e consequente diminuição do metabolismo e eliminação de fármacos, tornando esse grupo de pacientes mais vulneráveis a IMP.<sup>29,30</sup>

Durante o estudo, notou-se que entre 30-40% dos medicamentos prescritos deixaram de ser administrados, repercutindo diretamente para a redução de IMPc, representando um fator importante para uma menor expressão da ocorrência de RAM. Apesar disso, existem evidências de que o risco potencial tem relação direta com a ocorrência de interações medicamentosas.<sup>22</sup>

Entre os principais motivos identificados durante o estudo para a não administração dos medicamentos estiveram prescrição de medicamentos “se necessário”, condicionados a algum protocolo (como para administrar insulina regular acima de determinados valores de glicemia), faltas de medicamentos, prescrição de medicamentos não padronizados e suspensão do medicamento pelo prescritor. Melo et al.<sup>31</sup> (2015) reforçam que, no Brasil, é bastante comum a prescrição de medicamentos sobre uma demanda (“quando necessário”), especialmente, em casos de dor, febre, náusea e vômito.

A forma farmacêutica injetável (UTI=78,5%, CM=50,1%) e a via de administração endovenosa (UTI=64,9%, CM=40,4%) foram mais prescritas, embora a via oral (38,4%) tenha sido bastante utilizada na CM. Esse resultado é concernente com estudos recentes em que a via endovenosa foi utilizada em 62,3% e 71% dos medicamentos prescritos.<sup>32,33</sup> Essa é uma via bastante utilizada no ambiente hospitalar, principalmente, em UTI onde os pacientes, muitas vezes, apresentam a via oral indisponível, proporcionando efeito rápido, acesso imediato ao sistema circulatório, permitindo administrar altas concentrações por acesso central, sendo importante a depender da gravidade da condição clínica do paciente.<sup>33,34</sup>

Salienta-se, ainda, que foram excluídas as IMPc em que a via de administração não correspondia com o mecanismo da interação indicado pelo MICROMEDEX® *Health Series*. Por exemplo, interações em nível de absorção entre determinados fármacos (ex.: furosemida, ciprofloxacino) e alimentos não foram contabilizados quando nas prescrições estava indicada a via endovenosa.

Durante a pesquisa foi comprovado que um maior número de medicamentos prescritos e de medicamentos administrados está estatisticamente correlacionado com uma maior ocorrência de IMPc. Essa correlação demonstra o risco de se prescrever grande quantidade de fármacos (polifarmácia), tendo sido evidenciado por vários estudos prévios,<sup>35-37</sup> sendo o número de medicamentos um fator preditivo para a ocorrência de IMP em hospitais, tanto na UTI quanto em unidades de clínica médica.<sup>38</sup>

O tempo de internação teve correlação estatística com IMPc f/a na UTIa, e o número de comorbidades por paciente foi fator de risco para IMPc também na UTIa, comparado ao observado recentemente,<sup>23,26,31,35,39,40</sup> reforçando a consistência dos achados na pesquisa.

Assim como descrito por outros autores,<sup>31,41</sup> doenças cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica) e diabetes estiveram entre as doenças mais prevalentes nos pacientes de ambas as unidades.

Como pode ser observado na Tabela 2, dentre os fármacos que mais contribuíram para a ocorrência de IMPc f/f estiveram os agentes relacionados a desordens ácidas, com destaque para o omeprazol; psicolépticos, como o midazolam; agentes antitrombóticos, dentre eles o clopidogrel; e antiepiléticos, como a fenitoína. Estudos prévios reportaram dipirona<sup>35</sup> e morfina<sup>28</sup> associados a maiores taxas de IMP. Todavia, essa divergência pode ser justificada uma vez que esses fármacos foram mais frequentes em IMP farmacodinâmicas nesses estudos.

Ainda em relação à Tabela 2, observa-se que os psicolépticos (ex.: midazolam), agentes com ação no sistema renina-angiotensina (ex.: captopril); e agentes modificadores de lipídios (ex.: sinvastatina), foram os fármacos que determinaram um maior número de IMPc f/a. Magedanz et al.<sup>42</sup> (2009) realizaram um estudo nas unidades clínica e cirúrgica de um hospital universitário de nível terciário, e encontraram resultado divergente tendo que o omeprazol (33,8%) foi o fármaco responsável pela maioria das IMP do tipo fármaco-alimento (60%) juntamente com o captopril (29,1%). A frequência de prescrição do captopril, ainda foi praticamente, duas vezes maior do que o observado na pesquisa.

A significância clínica é determinada pela gravidade, nível de evidência e consequências clínicas, traduzindo o impacto de uma IMP no contexto assistencial.<sup>25</sup> Foram

consideradas clinicamente relevantes nesse estudo as IMPc classificadas pelo MICROMEDEX® *Health Series* como contraindicadas, graves e moderadas. Tanto as IMPc f/f como as IMPc f/a foram majoritariamente moderadas e graves, com evidências boas e regulares, conforme demonstrado em estudos anteriores.<sup>39,40</sup> O relevante índice de interações regulares denotam, ainda, a necessidade de mais pesquisas controladas sobre o tema para melhorar a qualidade dos banco de dados.

Às IMPc contraindicadas devem ser resguardadas prioridade e atenção necessárias por parte da equipe de saúde, uma vez que representam a máxima severidade de uma IMPc, devendo ser cautelosamente avaliadas quando identificadas em prescrições médicas de UTI para determinar o risco-benefício em relação ao paciente.<sup>44</sup>

A maioria das IMPc f/a tiveram tempo de efeito rápido, diferente das IMPc f/f que apresentaram efeito tardio, principalmente na UTIa, possivelmente porque as IMPc f/a foram mais associadas ao processo farmacocinético da absorção. Mohamed et al.<sup>40</sup> (2013) reportaram que a maioria das IMP entre fármacos em uma UTI foram do tipo tardio, podendo levar vários dias ou semanas para ocorrer, não necessitando de preocupação ou intervenção imediata.

A associação entre o midazolam e omeprazol foi a IMPc f/f mais prevalente nos pacientes da UTIa, enquanto na CM foi o ciprofloxacino e sinvastatina. Da mesma forma, em outros estudos midazolam e omeprazol também foram a interação farmacocinética mais prevalente.<sup>25,35,43</sup>

O midazolam é o fármaco de primeira escolha para sedação contínua, sendo amplamente utilizado em pacientes de UTI.<sup>45</sup> Trata-se de uma interação de gravidade moderada em que o omeprazol pode prejudicar o metabolismo do midazolam por meio da inibição das enzimas do CYP3A4, provocando o aumento dos níveis séricos do midazolam e de seus efeitos farmacológicos e, até mesmo, do risco de efeitos colaterais como sonolência excessiva e dificuldades respiratórias.<sup>46</sup> A evidência científica é regular e o manejo clínico indicado é monitorar a sedação e ajustar, se necessário, a dose dos medicamentos nos pacientes em uso concomitante dos mesmos.<sup>47</sup>

No ambiente de UTI, o uso de escalas de sedação pode se traduzir em uma ferramenta eficaz para prevenir e controlar possíveis RAM decorrentes dessa interação, pois há menor incidência de sedação excessiva. Por conseguinte, 70% dos profissionais utilizam na prática algum tipo de escala de sedação.<sup>48</sup> Constatou-se, durante a coleta de dados nos prontuários, que a Escala de RASS (*Richmond agitation sedation scale*) foi utilizada para monitorar a sedação dos pacientes na UTIa do HUAC.

A Escala de RASS é um instrumento para avaliação da sedação e agitação de pacientes adultos de UTI, sendo simples de usar e tem critérios discretos e níveis suficientes para avaliação da agitação e da titulação da medicação sedativa. O paciente é, então, avaliado por meio da utilização de *scores* que variam desde um grau máximo de sedação (coma, descrito como sem resposta aos estímulos verbais ou exame físico: *score -5*) até um grau máximo de agitação (combativo, descrito como francamente combativo, violento, levando a perigo imediato da equipe de saúde: *score +4*), sendo a sua confiabilidade e validação demonstrada por estudos anteriores.<sup>49,50</sup>

A interação entre ciprofloxacino e sinvastatina é considerada grave com provável mecanismo sendo a inibição do metabolismo da sinvastatina pelo ciprofloxacino, podendo resultar em miopatia e rabdomiólise. A evidência científica é boa, porém ainda são necessários estudos controlados adequados para ratificar a interação. O manejo clínico recomendado é o monitoramento do paciente para sinais ou sintomas como dor muscular e fraqueza, como ainda dos níveis de creatina-quinase (CK), descontinuando o uso no caso desses níveis mostrarem aumento importante ou em caso de suspeita ou diagnóstico de miopatia ou rabdomiólise.<sup>47</sup>

Em relação à toranja (suco), evidenciou-se uma ligação da mesma com a maioria das IMPc f/a, principalmente na UTIa, em que a interação com o fentanil foi mais frequente, mas também interagindo com diferentes fármacos (losartan, sinvastatina, diazepam) em ambas as unidades de internação, com gravidade, variando de leve a grave. Melo et al.<sup>51</sup> (2014), em um estudo com 30 prescrições das unidades clínica e psiquiátrica de um hospital universitário brasileiro, também verificaram que o suco de toranja se associou a maior número de interações fármaco-alimento. Contudo, foi constatado durante a pesquisa que, assim como outros alimentos (oxicoco e laranja de Sevilla, por exemplo) a toranja não faz parte do cardápio do HUAC, eliminando a possibilidade de ocorrência das IMPc com esses alimentos.

Na CM a interação farmacocinética do captopril com alimento foi a mais frequente, assim como verificado em outros estudos.<sup>9,51</sup> O alimento diminui a absorção do captopril entre 30 e 50%, entretanto os efeitos clínicos são mínimos. Sugere-se administrar o captopril uma hora antes ou duas horas após as refeições. O captopril pode ser tomado até duas vezes por dia junto com alimento sem afetar a pressão arterial na hipertensão essencial.<sup>9,47,52</sup>

Verificou-se que, de uma maneira geral, os manejos clínicos sugeridos pelo MICROMEDEX® *Health Series* que indicavam a necessidade de monitorar o paciente para sedação (midazolam+omeprazol), pressão arterial e frequência cardíaca, (propranolol+omeprazol) e níveis séricos de potássio (losartan+cloroeto de potássio,

enalapril+cloreto de potássio) foram identificados nos prontuários, pois estavam integrados a protocolos de rotina das unidades avaliadas na pesquisa. De forma oposta, foram pouco observados os manejos que exigiam ajustes farmacoterapêuticos (captopril + alimento, furosemida + alimento, clopidogrel + omeprazol) sinalizando que os profissionais de saúde possam estar atentos aos manejos clínicos indicados pelo MICROMEDEX® *Health Series*, mesmo que outras condutas possam ser empregadas na prática clínica.

Nesse sentido, é de importância fundamental a implementação da farmácia clínica junto à equipe de saúde para auxiliar no processo de identificação e prevenção de RAM decorrentes de potenciais interações medicamentosas, contribuindo para o uso racional de medicamento, aumento da segurança do paciente e redução de custos. Beniasadi et al.<sup>53</sup> (2015) destaca que a utilização de um *software* de IM associado ao emprego de farmacêuticos clínicos para detectar e prevenir IMP tem aumentado a segurança do paciente em países desenvolvidos. Ferracini et al.<sup>54</sup> (2011), em um estudo que avaliou a implantação e evolução da farmácia clínica no uso racional de medicamentos em um hospital terciário de grande porte brasileiro, concluiu ainda que a implantação e a expansão de intervenções pelo farmacêutico clínico representaram impacto positivo durante o período da pesquisa, podendo promover o uso racional de medicamentos, o aumento da segurança ao paciente e contribuir para redução de custos associados à prescrição médica.

## CONCLUSÕES

Na pesquisa, foi possível verificar que, embora a UTI represente maior complexidade sociodemográfica, clínica e farmacoterapêutica, a alta prevalência de IMPc na UTI e na clínica médica indica a necessidade efetiva de se investigar essas interações medicamentosas, reconhecendo as peculiaridades e o perfil de cada unidade de internação no âmbito hospitalar.

As IMPc mais prevalentes foram as graves e moderadas, bem como entre fármacos e alimentos. Não obstante o perfil de IMPc estabelecido, o impacto real na prática clínica dessas interações pode ser profundamente influenciado, além de outros fatores, pela efetiva administração de fármacos e dietas nutricionais ao paciente.

Ainda que várias condutas clínicas sugeridas para diferentes interações sejam englobadas pela rotina de monitorização do paciente no hospital, a ausência de efetiva atenção a outros manejos clínicos específicos pode influenciar a segurança da farmacoterapia do paciente, mesmo que outras condutas possam ser implementadas.

O conhecimento do perfil de IMPc associado a uma prática contínua de triagem, monitorização e avaliação por parte de uma equipe multiprofissional representam um importante degrau para minimizar o risco de RAM decorrentes de interações medicamentosas, aperfeiçoando a terapia medicamentosa e, por conseguinte, contribuindo para a segurança do paciente.

## REFERÊNCIAS

1. Gonçalves SS, Rodrigues HMS, Jesus IS, Carneiro JAO, Lemos GS. Ocorrência clínica de Interações em prescrições de pacientes com suspeita de reação adversa internados em um hospital no interior a Bahia. *Rev. Aten. Saúde.* 2016;14(48):32-33. DOI: 10.13037/rbcs.vol14n48.3088.
2. Okuno MFP, Cintra RS, Vancini-Campanharo CR, Batista REA. Interação medicamentosa no serviço de emergência. *Einstein.* 2013;11(4):462-466.
3. Gujjarlamudi HB. Polytherapy and drug interactions in elderly. *J Mid-life Health.* 2016; 7: 105-107. DOI 10.4103/0976-7800.191021.
4. Pereira ST, Batista PN, Gomes KKL, Freitas RM, Nunes LCC. Avaliação das notificações de eventos adversos a medicamentos de um hospital de Picos, Piauí. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2012; 3(3):18-22.
5. Leão DFL, Moura CS, Medeiros DS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2014;19(1):311-318.
6. Hasan SS, Lim KN, Mudassir A, Belagodu SS, Keivan A, Adelyn WLY, et al. Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. *Singapore Med J.* 2012;53(8):526.
7. Santibáñez C, Roque J, Morales G, Corrales R. Características de las interacciones farmacológicas em una unidad de cuidados intensivos de pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2014; 85(5):546-553. DOI: 10.4067/S0370-41062014000500004.
8. Espinosa MAFP, Carrasco MSD, Soler JLF, Merino GR, Nieto MADR, Miró AE. Pharmacoepidemiological study of drug–drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36:1160–1169.
9. Lopes EM, Carvalho RBN, Freitas RM. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. *Einstein.* 2010; 8(3.1):298-302.
10. Haidar C, Jeha S. Drug interactions in childhood cancer. *The Lancet.* 2011; 12:92-99.



11. Balen E, Giordani F, Cano MFF, Zonzini FHT, Klein KA, Vieira MH, Mantovani PC. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. *J Bras Psiquiatr.* 2017; 66(3): 172-7.
12. Varallo FR, Costa MA, Matroianni PC. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2013; 34(1):79-85.
13. Melgaço TB, Carrera JS, Nascimento DEB, Maia CSF. Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas. *Rev. Para. Med.* 2011;25(1).
14. Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug--drug interactions. *Expert Opin. Drug Saf.* 2012; 11(1):83-94. DOI: 10.1517/14740338.2012.631910.
15. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSEH. Dimensionamento de Serviços Assistenciais. Brasília; 2015. Disponível em: <http://www.ebserh.gov.br/documents/15796/855496/Rel+Dim+Assist+HUAC+FINAL+23+04+15.pdf/3d8ee3f0-93b6-4fa4-9a5a-99610cf405e9>. Acesso em: 22 dez. 2016.
16. Cedraz KN, Santos Junior MC. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2014;12(2):1-7.
17. CID-10. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/download.htm>.
18. Moretto LD, Mastelaro R, organizadores. Manual das Denominações Comuns Brasileiras São Paulo: Sindusfarma; 2013. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/2013/manual%20DCB%20013%20versao%20final.pdf>.
19. WHO. Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology, Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment; 2013. Disponível em: [http://www.whooc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](http://www.whooc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf).
20. Silva NMO, Carvalho RP, Bernardes ACA, Moriel P, Mazzola PG, Franchini CC. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2010;31(2):171-176.
21. Van den Berg JP, Vereecke HEM, Proost JH, Eleveld DJ, Wietasch JKG, Absalom AR, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in anaesthesia. A review of current knowledge and how it can be used to optimize anaesthetic drug administration. *Br J Anaesth.* 2017; 118(1):44–57. DOI: 10.1093/bja/aew312.
22. Hammes JA, Pfuetzenreiter F, Silveira F, Koenig A, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intens.* 2008; 20(4):349-354.

23. Passos MMB, Santos RC, Bergamini VG, Souza DC. Interações medicamentosas em pacientes internados na clínica médica de um hospital de ensino e fatores Associados. *Rev Bras Farm.* 2012; 93(4):450-456.
24. Patel PS, Rana DA, Suthar JV, Malhotra SD, Patel VJ. A study of potential adverse drug-drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *J Bas Clin Pharm.* 2014; 5(2):44-48. DOI: 10.4103/0976-0105.134983.
25. Carvalho REFL, Reis AMM, Faria LMP, Zago KSA, Cassiani SHB. Prevalência de interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva no Brasil. *Acta Paul Enferm.* 2013; 26(2):150-157.
26. Vieira LB, Reis AMM, Carvalho HEFL, Faria LMP, Cassiani SHB. Interações Medicamentosas Potenciais em Pacientes de Unidades de Terapia Intensiva. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2012; 33(3):401-408.
27. Almeida SM, Gama CS, Akamine N. Prevalencia e classificacao de interacoes entre medicamentos dispensados para pacientes em terapia intensiva. *Einstein.* 2007; 5(4):347-351.
28. Garske CCD, Brixner B, Freitas AP, Schneider APH. Avaliação das interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes em unidade de terapia intensiva. *Rev Saúde e Pesquisa.* 2016; 9(3):483-490.
29. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet.* 2007; 370:185-191.
30. Paula VC, Barreto RR, Santos EJV, Silva AS, Maia MBS. Avaliação de eventos clínicos adversos decorrentes de interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Boletim Informativo Geum.* 2015; 6(3): 83-90.
31. Melo DO, Ribeiro E, Storpirtis S. Potential drug-drug interactions in a Brazilian teaching hospital: age-related differences? *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2015; 36(3):435-444.
32. Carvalho BM, Morandi MS, Parro MC, Moreno AH. Avaliação de prescrições e análise da ocorrência de interações medicamentosas. *Cuidarte enfermagem.* 2016; 10(2):123-130.
33. Alvim MM, Silva LA, Leite ICG, Silvério MC. Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(4):353-359. DOI: 10.5935/0103-507X.20150060.
34. Rafiei H, Arab M, Ranjbar H, Sepehri G, Arab N, Amiri M. The prevalence of potential drug interactions in Intensive Care Units. *IJCCN.* 2012; 4(4): 191 – 196.
35. Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Granja S, Pilger D, Falcão ALE, Mazzola PG. Prevalence of potential drug-drug interactions in the intensive care unit of a Brazilian teaching hospital. *Braz J Pharm Sci.* 2017; 53(1):e16109. DOI: 10.1590/s2175-97902017000116109.
36. Bhagavathula AS, Berhanie A, Tigistu H, Abraham Y, Getachew Y, Khan TM, Unakal C. Prevalence of potential drug-drug interactions among internal medicine ward in University

of Gondar Teaching Hospital, Ethiopia. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014; 4(Suppl 1): 204-208. DOI: 10.12980/APJTB.4.2014C1172.

37. Vanham D, Spinewine A, Hantson Ph, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B. Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? *J Crit Care.* 2017; 38:97–103. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.09.014.

38. Reis AMM, Cassiani SHB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics.* 2011; 66(1):9-15. DOI:10.1590/S1807-59322011000100003.

39. Murtaza G, Khan MYG, Azhar S, Khan SA, Khan TM. Assessment of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2016; 24:220–225. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.03.009.

40. El Samia Mohamed SMA, Gad ZM, El-Nimr NA, Abdel Razek AAH. Prevalence and pattern of potential drug-drug interactions in the critical care units of a tertiary hospital in Alexandria, Egypt. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 2:144. DOI: 10.4172/2167-1052.1000144.

41. Siriangkawut M, Tansakul P, Uchaipichat V. Prevalence of potential drug interactions in Thai patients receiving simvastatin: The causality assessment of musculoskeletal adverse events induced by statin interaction. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2017; 25:823-829. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2016.12.006>.

42. Magedanz L, Jacoby T, Silva D, Santos L, Martinbiancho J, Zuckermann J. Implementação de um programa para evitar possíveis interações fármaco-alimento em pacientes adultos internados em unidades clínicas e cirúrgicas de um hospital universitário. *Rev HCPA.* 2009; 29(1):29-32.

43. Caribé RA, Chaves GR, Pocognoni JD, Souza IA. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. *Farm Hosp.* 2013;37(5):383-387.

44. Rodrigues AT, Stahlschmidt R, Granja S, Falcão ALE, Moriel P, Mazzola PG. Clinical relevancy and risks of potential drug–drug interactions in intensive therapy. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2015; 23:366–370. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2014.11.014>.

45. Marsilio NR, Silva D, Bueno D. Incompatibilidades medicamentosas em centro de tratamento intensivo adulto de um hospital universitário. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2016; 28(2):147-153. DOI: 10.5935/0103-507X.20160029.

46. Scignoli CP, Teixeira VCMC, Leal DCP. Interações medicamentosas entre fármacos mais prescritos em unidade de terapia intensiva adulta. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2016; 7(2):26-30.

47. Truven Health Analytics MICROMEDEX® Solutions. Disponível em [www-MICROMEDEXsolutions-com.ez292](http://www.MICROMEDEXsolutions-com.ez292).

48. Sakata RK. Analgesia e Sedação em Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Bras Anesthesiol*; 2010; 60(6): 648-658.
49. Sessler CN, Gosnell M, Grap MJ, Brophy GT, O'Neal PV, Keane KA et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:1338- 1344.
50. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: the reliability and validity of the Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003; 289:2983-2991.
51. Melo DAA, Nascimento, ACS, Souza CAS, Silva WB, Faraoni AS. Identificação das possíveis interações de fármaco – alimento administrados por via oral em pacientes hospitalizados. *Scientia Plena*. 2014; 10:064601.
52. Carlos GB, Francisco LN, Moraes TC, Cerdeira CD, Santos GB. Análise das possíveis interações fármaco-alimento/nutriente em uma instituição asilar no sul de Minas Gerais. *Rev Bras Pesq Saúde*. 2016; 18(3):83-90.
53. Baniyadi S, Farzanegan B, Alehashem M. Important drug classes associated with potential drug–drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists. *Ann of Intensive Care*. 2015; 5(44):1-8, 2015. doi 10.1186/s13613-015-0086-4.
54. Ferracini FT, Ameilda SM, Locatelli J, Petriccione S, Haga CS. Implantação e evolução da farmácia clínica no uso racional de medicamentos em hospital terciário de grande porte. *Einstein*. 2011; 9(4): 456-60.

**Tabela 1** - Distribuição dos dados sociodemográficos, clínicos, farmacoterapêuticos dos pacientes internados que apresentaram as IMPc mais frequentes no período de março a maio de 2017 no HUAC, Campina Grande (PB).

<b>Característica</b>	<b>UTI adulto n (%)</b>	<b>Clínica médica n (%)</b>	<b>X<sup>2</sup> (valor-p)<sup>4</sup></b>
<b>Pacientes</b>	75 (100)	150 (100)	<b>6,42</b> (0,0113)
<b>Prescrições</b>	332 (100)	439 (100)	
<b>Sexo</b>			
Masculino	36 (48)	81 (54)	0,50 (0,4791)
Feminino	39 (52)	69 (46)	
<b>Idade</b>			
<60 anos	24 (32)	66 (44)	2,52 (0,1124)
≥60 anos	51 (68)	84 (56)	
<b>Tempo de internação (dias) (média ± desvio padrão)</b>	8,84±8,34	12,65±8,70	
<b>Número de diagnósticos (média ± desvio padrão)</b>	4,68±2,18	3,45±1,77	
<b>Desfecho</b>			
Alta	34 (45,3)	133 (86,7)	<b>46,83</b> (<0,001)
Óbito	41 (54,7)	17 (11,3)	
<b>Medicamentos prescritos/prescrição/paciente (média ± desvio padrão)</b>	14,46±3,47	10,54±2,97	
Total de IMPc	1595 (56)	1251 (44)	<b>69,70</b> (<0,001)
Total de IMPc f/f <sup>1</sup>	639 (40)	315 (25,2)	
Total de IMPc f/a <sup>2</sup>	956 (60)	936 (74,8)	
Média de IMPc por prescrição (média ± desvio padrão)	4,54±2,91	2,86±2,05	
<b>Medicamentos administrados/prescrição/paciente (média ± desvio padrão)</b>	9,64±3,34	6,63±2,42	
Total de IMPc <sup>3</sup>	460 (50,9)	444 (49,1)	<b>300,60</b> (<0,001)
Total de IMPc f/f <sup>3</sup>	449 (97,6)	204 (45,6)	
Total de IMPc f/a <sup>3</sup>	11 (2,4)	240 (54,4)	
Média de IMPc por prescrição (média ± desvio padrão) <sup>3</sup>	1,55±1,69	1,18±0,78	
<b>Forma Farmacêutica</b>			
Injetável	3.867 (78,5)	2.725 (50,1)	<b>350,35</b> (<0,001)
Comprimido	509 (10,3)	1.101 (23,9)	
Comprimido revestido	410 (8,3)	516 (11,2)	
Outras	139 (2,9)	275 (14,8)	
<b>Via de administração</b>			
Endovenosa	3.196 (64,9)	1.867 (40,4)	<b>371,45</b> (<0,001)
Nasoenteral	372 (7,5)	40 (0,9)	
Oral	644 (13,1)	1.775 (38,4)	
Subcutânea	630 (12,8)	754 (16,3)	
Outras	83 (1,7)	181 (4,0)	

<sup>1</sup> IMPc f/f: interação medicamentosa potencial cinética fármaco-fármaco; <sup>2</sup> IMPc f/a: interação medicamentosa potencial cinética fármaco-alimento; <sup>3</sup> considerando apenas os medicamentos e alimentos administrados ao paciente. <sup>4</sup>Teste Qui-quadrado de Pearson (valor-p<0,05). **Fonte:** o autor.

**Tabela 2** - Frequência de prescrição e distribuição de IMPc fármaco-fármaco e fármaco-alimento por classe ATC.

<b>Classe ATC</b>	<b>Tipos de fármacos n (%)</b>	<b>Frequência de prescrição n (%)</b>	<b>IMPc f/f n (%)</b>	<b>IMPc f/a n (%)</b>
<b>A – Trato alimentar e metabolismo</b>	<b>30 (13,6)</b>	<b>2.166 (22,7)</b>	<b>324 (16,9)</b>	<b>44 (2,3)</b>
Agentes relacionados a desordens ácidas	2 (0,9)	386 (4,0)	271 (14,2)	-
Antidiarréicos, agentes anti-infecciosos/anti-inflamatórios	3 (1,4)	20 (0,2)	-	-
Antieméticos e antiúlcera	1 (0,4)	590 (6,2)	5 (0,3)	-
Drogas para constipação	4 (1,8)	102 (1,1)	-	-
Drogas para desordens funcionais gastrintestinais	7 (3,2)	170 (1,8)	3 (0,1)	6 (0,3)
Drogas usadas em diabetes	5 (2,3)	805 (8,4)	14 (0,7)	-
Suplementos minerais	2 (0,9)	25 (0,2)	31 (1,6)	36 (1,9)
Vitaminas	6 (2,7)	68 (0,8)	-	2 (0,1)
<b>B – Sangue e órgãos formadores de sangue</b>	<b>24 (10,9)</b>	<b>2.355 (24,7)</b>	<b>321 (16,8)</b>	<b>147 (7,8)</b>
Agentes antitrombóticos	8 (3,6)	923 (9,7)	172 (9,0)	144 (7,7)
Anti-hemorragicos	2 (0,9)	43 (0,4)	-	-
Preparações antianêmicas	5 (2,3)	39 (0,4)	6 (0,3)	3 (0,1)
Soluções para perfusão e substitutos do sangue	9 (4,1)	1350 (14,2)	143 (7,5)	-
<b>C – Sistema cardiovascular</b>	<b>41 (18,6)</b>	<b>1.846 (19,3)</b>	<b>473 (24,7)</b>	<b>676 (35,7)</b>
Agentes betabloqueadores	5 (2,3)	189 (2,0)	47 (2,4)	41 (2,2)
Agentes com ação no sistema renina-angiotensina	6 (2,7)	512 (5,4)	113 (6,0)	297 (15,7)
Agentes modificadores de lipídios	4 (1,8)	229 (2,4)	134 (7,0)	217 (11,5)
Anti-hipertensivos	6 (2,7)	37 (0,4)	12 (0,6)	21 (1,1)
Bloqueadores dos canais de cálcio	4 (1,8)	115 (1,2)	9 (0,5)	12 (0,6)
Diuréticos	6 (2,7)	444 (4,6)	71 (3,7)	50 (2,6)
Terapia cardíaca	10 (4,6)	320 (3,3)	87 (4,5)	38 (2,0)
<b>J – Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico</b>	<b>40 (18)</b>	<b>1.009 (10,6)</b>	<b>257 (13,4)</b>	<b>202 (10,7)</b>
Antibacterianos de uso sistêmico	26 (11,8)	880 (9,2)	112 (5,8)	163 (8,7)
Antimicobacterianos	1 (0,4)	16 (0,2)	67 (3,5)	31 (1,6)
Antimicóticos de uso sistêmico	4 (1,8)	49 (0,5)	60 (3,1)	6 (0,3)
Antivirais de uso sistêmico	8 (3,6)	63 (0,7)	18 (1,0)	2 (0,1)
Imunoglobulinas	1 (0,4)	1 (0,0)	-	-
<b>N – Sistema nervoso</b>	<b>37 (16,7)</b>	<b>1.592 (16,7)</b>	<b>436 (22,8)</b>	<b>703 (37,2)</b>
Analgésicos	5 (2,3)	810 (8,5)	20 (1,0)	66 (3,5)
Anestésicos	1 (0,4)	184 (1,9)	29 (1,6)	185 (9,8)
Antiepiléticos	9 (4,1)	148 (1,6)	168 (8,8)	40 (2,1)
Antiparkinsonianos	3 (1,4)	14 (0,2)	-	9 (0,5)
Outras drogas do sistema nervoso	1 (0,4)	5 (0,0)	-	-
Psicoanalépticos	6 (2,7)	47 (0,5)	14 (0,7)	6 (0,3)
Psicolépticos	12 (5,4)	384 (4,0)	205 (10,7)	397 (21)
<b>Demais classes (D, G, H, L, M, P, R, S, V)</b>	<b>49 (22,2)</b>	<b>574 (6,0)</b>	<b>102 (5,4)</b>	<b>119 (6,3)</b>
<b>Total</b>	<b>221 (100)</b>	<b>9.542 (100)</b>	<b>1.913 (100)</b>	<b>1.891 (100)</b>

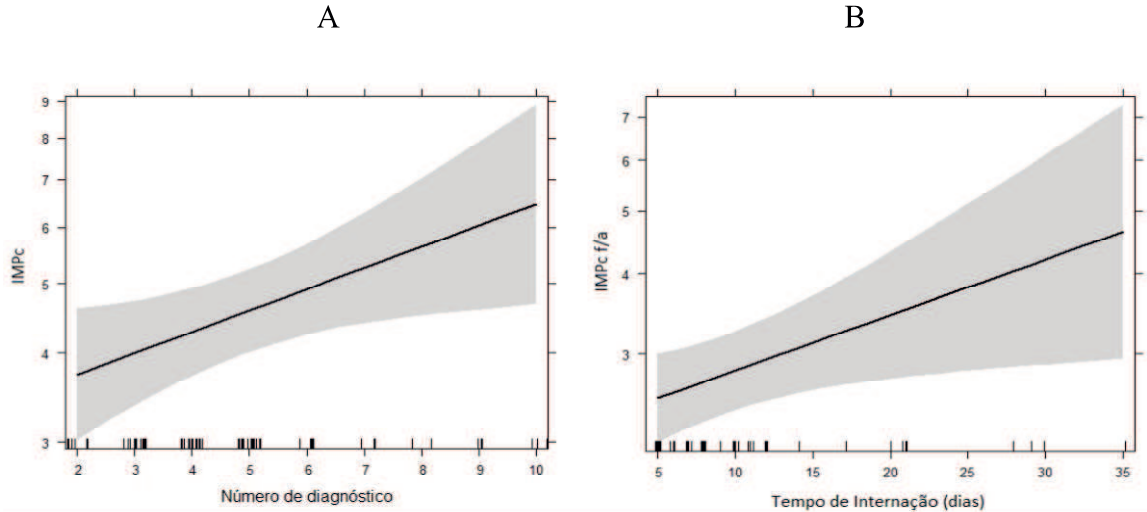
Fonte: o autor.

**Tabela 3 -** Interações farmacocinéticas potenciais mais frequentes e frequência da presença do manejo clínico indicado pelo MICROMEDEX® *Health Series* no prontuário do paciente.

Interação medicamentosa potencial cinética	Frequência n (%)	Gravidade	Manejo Clínico	Presença do manejo n (%)
<b>UTIa – IMPc f/f</b>				
Midazolam + Omeprazol	152 (9,5)	Moderado	Monitorar para depressão do SNC.	88 (100)
Cloreto de potássio + Enalapril	37 (2,4)	Grave	Monitorar os níveis séricos de potássio.	31 (100)
Clopidogrel + Sinvastatina	36 (2,3)	Moderado	Substituir por estatina não metabolizada pela CYP3A4 em caso de alta reatividade plaquetária ou interromper uso.	31 (100)
Cloreto de potássio + Losartan	34 (2,1)	Moderado	Monitorar os níveis séricos de potássio.	24 (96)
Clopidogrel + Omeprazol	33 (2,1)	Grave	Evitar uso concomitante ou com até 12h de intervalo.	2 (6,9)
<b>UTIa – IMPc f/a</b>				
Fentanil + Toranja	183 (11,5)	Grave	Usar com precaução.	NA <sup>1</sup>
Midazolam + Laranja Sevilha	171 (10,7)	Moderado	Evitar consumo concomitante.	NA
Midazolam + Toranja	164 (10,3)	Moderado	Evitar consumo concomitante.	NA
Sinvastatina + Toranja	70 (4,4)	Grave	Evitar consumo concomitante.	NA
Metilprednisolona + Toranja	49 (3,1)	Leve	Evitar consumo concomitante.	NA
<b>CM – IMPc f/f</b>				
Ciprofloxacino + Sinvastatina	33 (2,6)	Grave	Monitorar sinais de miopatia e rabdomiólise. Monitorar níveis séricos de CK.	7 (23,3)
Clopidogrel + Sinvastatina	17 (1,4)	Moderado	Substituir por estatina não metabolizada pela CYP3A4 em caso de alta reatividade plaquetária ou interromper uso.	44 (93,6)
Omeprazol + Propranolol	16 (1,3)	Moderado	Usar com precaução. Monitorar para bradicardia e hipotensão.	10 (100)
Digoxina + Dipirona	13 (1,0)	Grave	Monitorar níveis séricos de digoxina.	NA
Cilostazol + Ciprofloxacino	11 (0,9)	Grave	Reduzir da dose de cilostazol para 50mg duas vezes ao dia.	0 (0,0)
<b>CM – IMPc f/a</b>				
Captopril + Alimento	145 (11,6)	Leve	Administrar uma hora antes ou duas horas após refeições.	5 (11,9)
Sinvastatina + Toranja	139 (11,1)	Grave	Evitar consumo concomitante.	NA
Ciprofloxacino + Cafeína	119 (9,5)	Moderado	Monitorar pressão arterial e para sinais de toxicidade da cafeína.	114 (100)
Losartan + Toranja	78 (6,2)	Leve	Monitorar efetividade terapêutica do losartan.	NA
Furosemida + Alimento	49 (3,9)	Moderado	Administrar com estômago vazio.	5 (14,7)

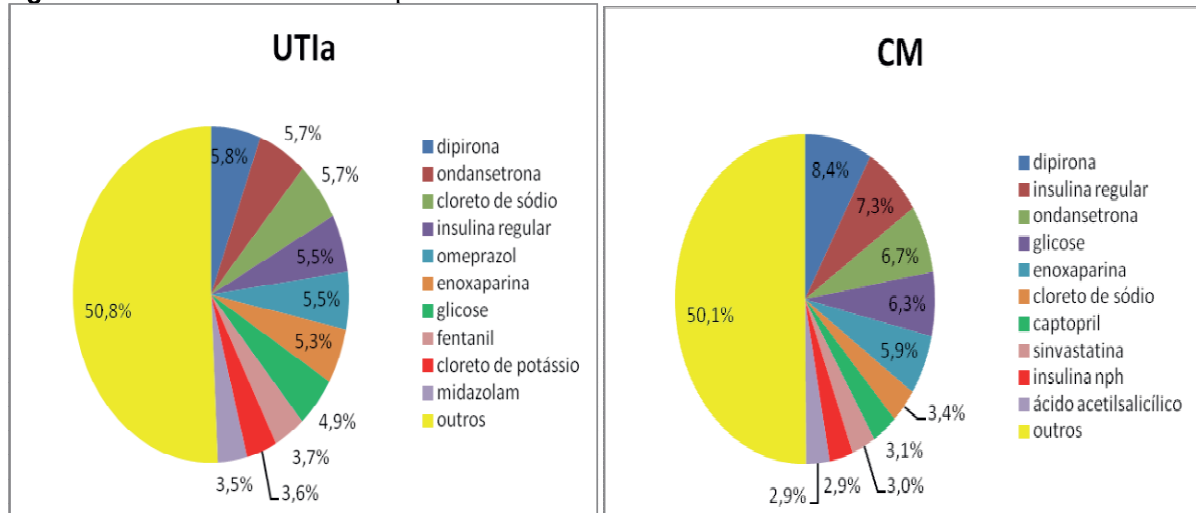
<sup>1</sup> Não se aplica. **Fonte:** o autor.

**Figura 5** – Análise estatística da associação entre as variáveis número de diagnósticos e tempo de internação com a ocorrência de IMPc na UTIa ajustado pelo modelo de regressão de Poisson.



A: gráfico representando a associação entre a variável número de diagnósticos e a ocorrência de IMPc na UTIa; B: gráfico representando a associação entre a variável tempo de internação e a ocorrência de IMPc f/a na UTIa. **Fonte:** o autor.

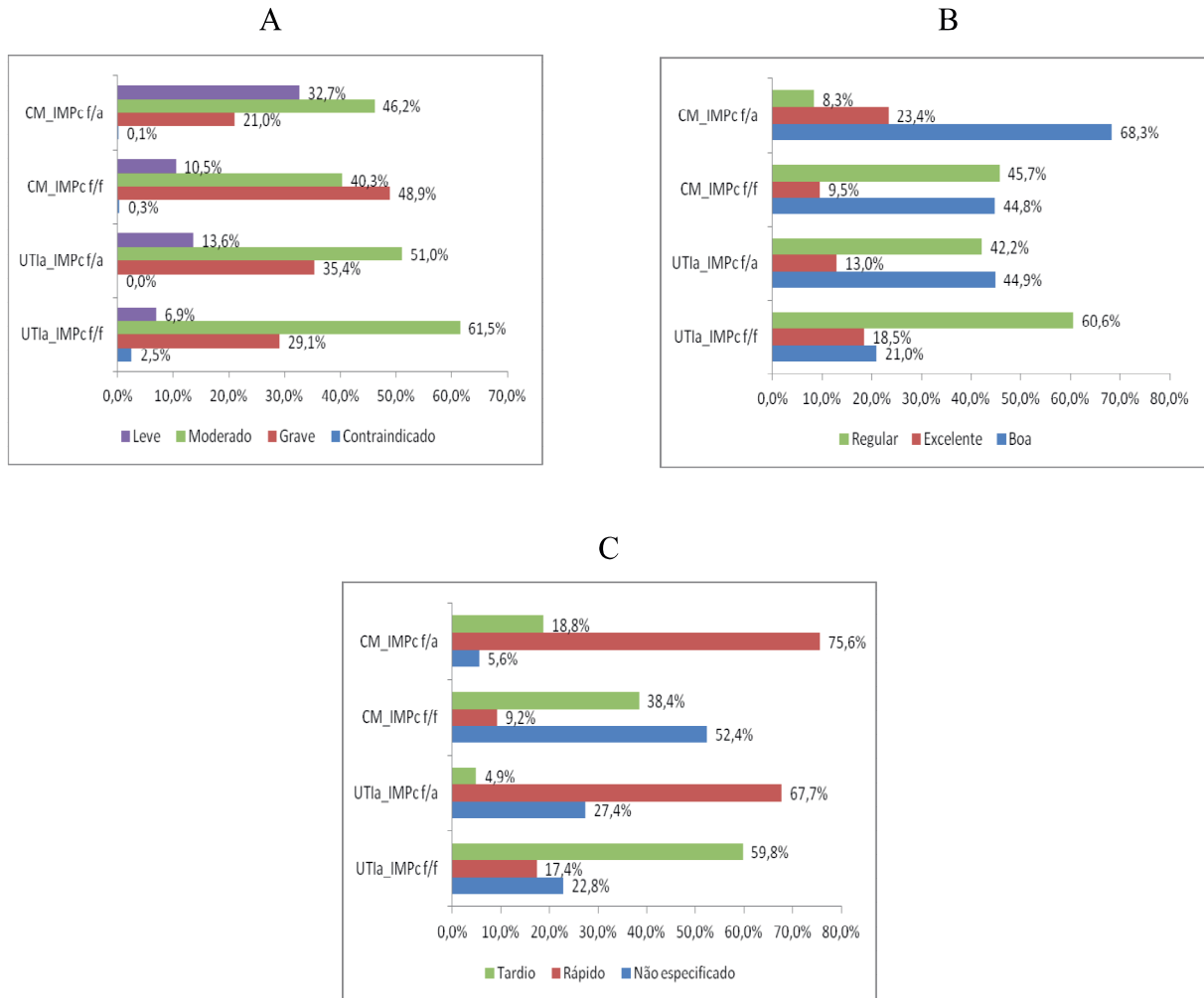
**Figura 6** - Dez fármacos mais prescritos na UTIa e CM.



**Fonte:** o autor



**Figura 7** - Classificação das IMPC por gravidade, nível de evidência e tempo de aparecimento.



**A:** Distribuição da frequência de IMPC por tipo, unidade de internação e gravidade; **B:** Distribuição da frequência de IMPC por tipo, unidade de internação e nível de evidência (documentação); **C:** Distribuição da frequência de IMPC por tipo, unidade de internação e tempo de aparecimento. **Fonte:** o autor.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a UTIa tenha apresentado maior complexidade sociodemográfica, clínica e farmacoterapêutica, a alta prevalência de IMPc, observada tanto na UTIa quanto na CM, indica a necessidade efetiva de se monitorar e investigar essas interações reconhecendo as peculiaridades e o perfil de cada unidade de internação no âmbito hospitalar.

Ainda que várias condutas clínicas sugeridas pelo MICROMEDEX® *Health Series* para diferentes interações sejam englobadas pela rotina de monitorização do paciente no hospital, a ausência de efetiva atenção a outros manejos clínicos específicos, observada durante o estudo, pode influenciar a segurança da farmacoterapia do paciente, mesmo que outras condutas possam ser implementadas.

Por fim, o conhecimento do perfil de IMPc, associado a uma prática contínua de triagem, monitorização e avaliação por parte de uma equipe multiprofissional, por meio da utilização de um banco de dados de interações medicamentosas, representa um importante processo, que deve ser colocado efetivamente em prática, para minimizar o risco de reações adversas decorrentes de interações medicamentosas, aperfeiçoando a terapia medicamentosa e, por conseguinte, contribuindo para a segurança do paciente e, principalmente, para redução de custos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

## REFERÊNCIAS

ABIDEEN, S.; VIVEKANANDAN, k.; MISHRA, P. Assessment of prevalence of potencial drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in India. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**. v. 8, n. 1, p. 125-130, 2015.

AHMED, S. et al. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine. **Genomics Proteomics Bioinformatics**. v. 14, p. 298–313, 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.008>.

AMIN, L. P-glycoprotein Inhibition for Optimal Drug Delivery. **Drug Target Insights**. v. 13, n. 7, p. 27–34, 2013.

BAGATINI, F. et al. Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 51, n. 1, p. 20-39, 2011.

BALEN, E. et al. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**. v. 66, n. 3, p.172-7, 2017.

BANIASADI, S.; FARZANEGAN, B.; ALEHASHM, M. Important drug classes associated with potential drug–drug interactions in critically ill patients: highlights for cardiothoracic intensivists. **Annal of Intensive Care**. v. 5, n. 44, p. 1-8, 2015. doi 10.1186/s13613-015-0086-4.

BATES, E. R.; LAU, W. C.; ANGIOLILLO, D. J. Clopidogrel–Drug Interactions. **Journal of the American College of Cardiology**. v. 57, n. 11, p. 1251-63, 2011.

BENSON, J. M. Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Older Adults. **Infectious Disease Clinics of North America**. v.31, p. 609-17, 2017.

BHAGAVATHULA, A. S. et al. Prevalence of potential drug-drug interactions among internal medicine ward in University of Gondar Teaching Hospital, Ethiopia. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**. v.4 (Suppl. 1), p. 204-208, 2014.

BREWER, L.; WILLIAMS, D. Drug interactions that matter. **Medicine**. v. 40, n. 7, p. 371-75, 2012.

BRITO, M. A. Pharmacokinetic study with computational tools in the medicinal chemistry course. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 47, n. 4, oct./dec., p.797-805, 2011.

BOULLATA, J. I.; HUDSON, L. M. Drug–Nutrient Interactions: A Broad View with Implications for Practice. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**. v. 112, n. 4, p. 506-517, 2012.

BUENO, C. S. et al. Utilização de medicamentos e risco de interações medicamentosas em idosos atendidos pelo Programa de Atenção ao Idoso da Unijuí. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 30, n. 3, p. 331-338, 2009.

BUSHRA, R.; ASLAM, N.; KHAN, A. Y. Food-Drug Interactions. **Oman Medical Journal**. v. 26, n. 2, p. 77-83, 2011.

CALLAGHAN, R.; LUK, F.; BEBAWY, M. Inhibition of the Multidrug Resistance P-Glycoprotein: Time for a Change of Strategy? **Drug Metabolism and Disposition**. v. 42, p. 623–631, 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1124/dmd.113.056176>.

CASCORBI, I. Drug interactions – principles, examples and clinical consequences. **Deutsches Arzteblatt International**. v. 109, n. 33–34, p. 546–556, 2012.

CAVALHEIRO, A. H.; COMARELLA, L. Farmacocinética: modelos e conceitos – uma revisão de literatura. **Revista Saúde e Desenvolvimento**. v.10, n. 5, jul./dez., p. 73-84, 2016.

CEDRAZ, K. N.; SANTOS JUNIOR, M. C. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. v. 12, n. 2, p. 1-7, 2014.

CLAUSON, K. A. et al. Clinical decision support tools: analysis of online drug information databases. **BMC Medical Informatics and Decision Making**. v. 7, n. (7), p.1-7, 2007.

COIMBRA, M. A. P. B. A. Interações Medicamentosas com Relevância Clínica. Dissertação (Mestrado). Almada: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2014.

CORRIE, K.; HARDMAN, J. G. Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**. v. 15, n. 7, p. 305–308, 2017.

CREMADES, J.; GONZALO, M.; ARREBOLA, I. Relationship between drug interactions and drug-related negative clinical outcomes in two community pharmacies. **Pharmacy Practice**. v. 7, n. 1, p.34-39, 2009.

CUENTRO, V. S. et al. Prevalência e fatores associados à polifarmácia entre idosos de um hospital público. **Revista Contexto & Saúde**. v. 16, n. 30, p. 28-35, 2016.

DAVIDSON, M. H. et al. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg/day. **American Journal of Cardiology**. v. 79, p. 38–42, 1997.

DITADI, A. C.; COLET, C. Interações medicamentosas em ambiente hospitalar: uma revisão bibliográfica. **Revista contexto & Saúde**. v. 9, n. 18, jan./jun., p. 29-36, 2010.

EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. **Dimensionamento de Serviços Assistenciais**. Brasília, 2015. Disponível em: <<http://www.ebserh.gov.br/documents/15796/855496/Rel+Dim+Assist+HUAC+FINAL+23+04+15.pdf/3d8ee3f0-93b6-4fa4-9a5a-99610cf405e9>>. Acesso em: 22 dez. 2016.

EDWARDS, D. J. Beneficial Pharmacokinetic Drug Interactions. **Advances in Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. Recent trends in pharmacokinetics/pharmacodynamics. s1:002, p.1-5, 2012.

EL SAMIA MOHAMED, S. M. A. et al. Prevalence and pattern of potential drug-drug interactions in the critical care units of a tertiary hospital in Alexandria, Egypt. **Advances in Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. v. 2, p. 144, 2013.

ESPINOSA, M. A. F. P. et al. Pharmacoepidemiological study of drug–drug interactions in onco-hematological pediatric patients. **International Journal of Clinical Pharmacy**. v. 36, p. 1160–69, 2014.

FERNANDES, M. A. et al. Interações medicamentosas entre psicofármacos em um serviço especializado de saúde mental. **Revista Interdisciplinar NOVAFAP**. v. 5, n. 1, p. 9-15, 2012.

GONÇALVES, S. S. et al. Ocorrência clínica de Interações em prescrições de pacientes com suspeita de reação adversa internados em um hospital no interior a Bahia. **Revista de Atenção à Saúde**. v. 14, n. 48, p. 32-33, 2016.

GUJJARLAMUDI, H. B. Polytherapy and drug interactions in elderly. **Journal of Mid-life Health**. v. 7, p. 105-107, 2016.

GÜLÇEBİ İDRİZ OĞLU, M. et al. Potential drug–drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital. **Turkish Journal of Medical Sciences**. v. 46, p. 812-819, 2016. doi:10.3906/sag-1504-147.

Haidar, C.; JEHA S. Drug interactions in childhood cancer. **The Lancet**. v. 12, p. 92-99, 2011.

Hammes, J. A. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 20, n.4, p. 349-354, 2008.

Hasan, S. S. et al. Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. **Singapore Medical Journal**. v. 53, n. 8, p. 526, 2012.

HelDT, T.; LOSS, S. H. Interação fármaco-nutriente em unidade de terapia intensiva: revisão da literatura e recomendações atuais. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 25, n. 2, p.162-67, 2013.

HEFNER, G. et al. Prevalence and type of potential pharmacokinetic drug-drug interactions in old aged psychiatric patients. **Contemporary Behavioral Health Care**. v. 1, n. 1., p. 3-10, 2015.

HIMANSHU, B.; SHYAM, M.; YATIN, M. Drug-Drug Interactions In Medical ICU. **Indian Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 2, n. 1, p. 62-69, jan.-mar., 2015.

HOEFLER, R.; WANNMACHER, L. Interações de Medicamentos in Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos/MS, Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)/OMS. 1ª. Edição. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2012. Disponível em: < <http://www.unimed.coop.br/portalunimed/pdf/profissionais-saude/uso-racional-medicamentos.pdf>>. Acesso em: 21 dez. 2016.

HORN, J. R.; HANSTEN, P. D. Drug Interaction Mechanisms Inhibition of CYP450 Metabolism. **RX Focus Drug Interactions**. p. 40, 2016.

KARADIMA, V. et al. Drug-micronutrient interactions: food for thought and thought for action. **The EPMA Journal**. v. 7, n. 10, p. 2-5, 2016.

KENNEDY, W. K.; JANN, M. W.; KUTSCHER, E. C. Clinically Significant Drug Interactions with Atypical Antipsychotics. **CNS Drugs**. v. 27, p. 1021-048, 2013.

KHESHTI, R.; AALIPOUR, M.; NAMAZI, S. A comparison of five common drug–drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. **Journal of Research in Pharmacy Practice**. v. 5, n. 4, out.-dez., p. 257-263.

LEÃO, D. F. L.; MOURA, C. S.; MEDEIROS, D. S. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições da atenção primária de Vitória da Conquista (BA), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 19, n. 1, p. 311-318, 2014.

LIMA, R. E. F. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de Unidades de Terapia Intensiva de um hospital universitário do Ceará. [Dissertação de mestrado]. Ribeirão Preto, 2007.

LIMA, R. E. F.; CASSIANI, S. H. D. B. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Revista Latino-americana de Enfermagem*. v. 17, n. 2, março-abril, 2009. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rlae/v17n2/pt\\_13.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v17n2/pt_13.pdf)>. Acesso em: 24 jan. 2018.

LOPES, E. M.; CARVALHO, R. B. N.; FREITAS, R. M. Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados. **Einstein**. v. 8, p. 298-302, 2010.

MAGRO, L.; MORETTI, U.; LEONE, R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug--drug interactions. **Expert Opinion on Drug Safety**. v. 11, n. 1, p. 83-94, 2011.

MARQUES, A. C. Principais interações medicamentosas em pacientes hipertensos. **Revista Especialize On-line IPOG**. v. 1, n. 6, 2013.

MARQUITO, A. B. et al. Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. v. 36, n.1, p.26-34, 2013.

MAZZOLA, P. G et al. Perfil e manejo de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições de UTI. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v. 2, n. 2, mai.-ago., p. 15-19, 2011.

MELGAÇO, T. B. et al. Polifarmácia e ocorrências de possíveis interações medicamentosas. **Revista Paraense de Medicina**. v. 25, n. 1, 2011.

MELO, D. O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. Potential drug-drug interactions in a Brazilian teaching hospital: age-related differences? **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 36, n. 3, p. 435-44, 2015.

MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. [Base de dados da internet]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Atualizado periodicamente.

MICROMEDEX INSIGHTS. Combatendo a fadiga de alertas: filtro de gravidade e documentação da interação medicamentosa no MICROMEDEX Solutions. p. 1-15, 2016. Disponível em:

<[https://truvenhealth.com/Portals/1/Assets/Newsletter/LatinAmerica/INTL\\_17232\\_0916\\_PO RTG\\_LatAm\\_Newsletter\\_Nov2016.pdf](https://truvenhealth.com/Portals/1/Assets/Newsletter/LatinAmerica/INTL_17232_0916_PO RTG_LatAm_Newsletter_Nov2016.pdf)>. Acesso em 18 dez. 2017.

MORETTO, L.D.; MASTELARO, R. [Org.]. **Manual das denominações comuns brasileiras - MDCB**. São Paulo: **Sindusfarma**; 2013. Disponível em:

<<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/2013/manual%20DCB%202013%20versao%20final.pdf>>. Acesso em: 18 dez. 2017.

MOUNTFORD, C. M. et al. Quality and Usability of Common Drug Information Databases. **The Canadian Journal of Hospital Pharmacy**. v. 63, n. 2, p. 130-37, 2010.

MOURA, C.; ACURCIO, F.; BELO, N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v. 12, n. 3, p. 266-272, 2009.

NEVES, C.; COLET, C. Perfil de uso de antimicrobianos e suas interações medicamentosas em uma UTI adulto do Rio Grande do Sul. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**. v. 5, n. 2, p. 65-71, 2015.

OKUNO, M. F. P. et al. Interação medicamentosa no serviço de emergência. **Einstein**. v. 11, n. 4, p. 462-466, 2013.

OLIVEIRA-PAULA, G. H. O, et al. Interações medicamentosas potenciais em unidades de terapia intensiva de um hospital do Sul do Brasil. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 35, n. 2, p. 21-30, jul./dez., 2014.

PAIXÃO, C. S. et al. Polimorfismos genéticos da família citocromo P450 e o câncer. **Saúde & Ciência em Ação**. v.3, n. 01, p. 118-133, ago.-dez., 2016.

PALLERIA, C. et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implications in clinical management. **Journal of Research of Medical Science**. v.18, n.7, p. 601-610, 2013.



PATEL, P. S. et al. A study of potential adverse drug- drug interactions among prescribed drugs in medicine outpatient department of a tertiary care teaching hospital. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**. v.5, n. 2, p. 44-48, 2014.

PATEL, R. I.; BECKETT, R. D. Evaluation of resources for analyzing drug interactions. **Journal of the Medical Library Association**. v. 104, n. 4, p. 290-95, 2016.

PAULA, G. A. Modelos de Regressão com Apoio Computacional. São Paulo: **IME/USP**, 2013.

PEIXOTO, J. S. et al. Riscos da interação droga-nutriente em idosos de instituição de longa permanência. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. v. 33, n. 3, p. 156-164, 2012.

PEREIRA, S. T. et al. Avaliação das notificações de eventos adversos a medicamentos de um hospital de Picos – Piauí. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v. 3, n. 3, jul.-dez, p. 18-22, 2012.

PIEIDADE, D. V. et al. Interações medicamentosas envolvendo antimicrobianos. **Medicina**. v. 48, n. 3, p. 295-307, 2015.

POLIDORI, P.; Di GIORGIO, C.; PROVENZANI, A. Incidence of potential drug interactions in a transplant centre setting and relevance of electronics alerts for clinical practice support. **Informatics in Primary Care**. v. 20, p. 257-62, 2012.

RAMOS, G. V. **Eventos adversos relacionados às interações medicamentosas em pacientes com SIDA em terapia intensiva**. Rio de Janeiro, RJ: BCB/ICICT/FIOCRUZ, 2012. Originalmente apresentada como Dissertação de Mestrado. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2012.

R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>. Acesso em: 06 dez. 2017.

REIS, A. A. A. et al. Prevalência e significância clínica de interações fármaco-nutrição enteral em unidades de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Enfermagem**. v. 67, n. 1, p. 85-90, 2014.

REIS, A. M. M.; CASSIANI, S. H. D. B. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. **Clinics**. v. 66, n. 1, p. 9-15, 2011.

RODRIGUES, A. T. et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in the intensive care unit of a Brazilian teaching hospital. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**. v. 53, n. 1, 2017.

SALES, A. S.; SALES, M. G. S.; CASOTTI, C. A. Perfil farmacoterapêutico e fatores associados à polifarmácia entre idosos de Aiquara, Bahia, em 2014. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. v. 26, n. 1, p. 121-132, jan.-mar., 2017.

SANTIBÁÑEZ, C. et al. Características de las interacciones farmacológicas em uma unidade de cuidados intensivos de pediatria. **Revista Chilena de Pediatría**. v. 85, n. 5, p. 546-553, 2014.

SIEGEL, S.; CASTELLAN, Jr, N. J. **Estatística não paramétrica para as Ciências do Comportamento**. ArtmedBookman. São Paulo, 2006, reimpressão 2008.

UIJTENDAAL, E. V. et al. Analysis of Potential Drug-Drug Interactions in Medical Intensive Care Unit Patients. **Pharmacotherapy**. v. 34, n. 3, p. 213–219, 2014. doi: 10.1002/phar.1395.

VARALLO, F. R.; COSTA, M. A.; MASTROIANNI, P. C. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v. 34, n. 1, p. 79-85, 2013.

VIEIRA, L. B. et al. Interações Medicamentosas Potenciais em Pacientes de Unidades de Terapia Intensiva. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**. v. 33, n. 3, p. 401-408, 2012.

WANG, L. et al. A novel pharmacokinetic model based on the complex elimination of monoclonal antibodies for bevacizumab pharmacokinetic study in rabbits. **International Immunopharmacology**. v.31, p. 39–44, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology, Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment; 2013. Disponível em: <[http://www.whocc.no/filearchive/publications/1\\_2013guidelines.pdf](http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf)>. Acesso em 18 dez. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem - ICD-10. 10ª Revision, version: 2016. Disponível em: <<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>>. Acesso em: 18 dez. 2017.

## APÊNDICE

### APÊNDICE A – Formulário de Coleta de dados sociodemográficos, clínicos e terapêuticos

Avaliador: _____		Data: ____/____/____		Nº Formulário: _____			
<b>1. Paciente</b>							
Código: _____			Sexo: ( ) M ( ) F		Idade: _____		Nº Prontuário: _____
Data Adm.: ____/____/____			Data Saída: ____/____/____		Tempo de Permanência: _____ dias		
Diagnóstico Adm. ou HD: _____			Comorbidades: _____				
<b>2. Medicamentos</b>							
Medicamentos utilizados antes da admissão: _____							
Nº de Medicamentos Prescritos: _____				Nº de Medicamentos Admin.: _____			
Fármaco	Via Adm.	Forma Farm.	Horários	Fármaco	Via Adm.	Forma Farm.	Horários
1.				9.			
2.				10.			
3.				11.			
4.				12.			
5.				13.			
6.				14.			
7.				15.			
8.				16.			
<b>3. Dieta Prescrita</b>							
Descrição/composição			Horário	Descrição/composição			Horário
Exames Laboratoriais: _____				Parâmetros Clínicos: Temperatura: _____ Glicemia: _____ Pressão Arterial: _____ Outros: _____			

APÊNDICE B – Formulário para registro das interações medicamentosas e do manejo clínico

Prescrição: _____ / _____ / _____ Nº de Interações: _____ Nº de eventos: _____						
Interação (ATC)	Gravidade	Mecanismo de Ação	Documentação	Aparecimento da ação	Manejo Clínico	Presença do manejo
1. _____ x _____	1. ___ Contraindicado 2. ___ Grave 3. ___ Moderado 4. ___ Leve 5. ___ Desconhecido	1. ___ Farmacodinâmico 2. ___ Farmacocinético 3. ___ Desconhecido	1. Excelente 2. Boa 3. Regular 4. Desconhecido	1. Rápido 2. Tardio 3. Não especificado	_____	1. ___ Sim 2. ___ Não
2. _____ x _____	1. ___ Contraindicado 2. ___ Grave 3. ___ Moderado 4. ___ Leve 5. ___ Desconhecido	1. ___ Farmacodinâmico 2. ___ Farmacocinético 3. ___ Desconhecido	1. Excelente 2. Boa 3. Regular 4. Desconhecido	1. Rápido 2. Tardio 3. Não especificado	_____	1. ___ Sim 2. ___ Não
3. _____ x _____	1. ___ Contraindicado 2. ___ Grave 3. ___ Moderado 4. ___ Leve 5. ___ Desconhecido	1. ___ Farmacodinâmico 2. ___ Farmacocinético 3. ___ Desconhecido	1. Excelente 2. Boa 3. Regular 4. Desconhecido	1. Rápido 2. Tardio 3. Não especificado	_____	1. ___ Sim 2. ___ Não
4. _____ x _____	1. ___ Contraindicado 2. ___ Grave 3. ___ Moderado 4. ___ Leve 5. ___ Desconhecido	1. ___ Farmacodinâmico 2. ___ Farmacocinético 3. ___ Desconhecido	1. Excelente 2. Boa 3. Regular 4. Desconhecido	1. Rápido 2. Tardio 3. Não especificado	_____	1. ___ Sim 2. ___ Não
5. _____ x _____	1. ___ Contraindicado 2. ___ Grave 3. ___ Moderado 4. ___ Leve 5. ___ Desconhecido	1. ___ Farmacodinâmico 2. ___ Farmacocinético 3. ___ Desconhecido	1. Excelente 2. Boa 3. Regular 4. Desconhecido	1. Rápido 2. Tardio 3. Não especificado	_____	1. ___ Sim 2. ___ Não
6. _____ x _____	1. ___ Contraindicado 2. ___ Grave 3. ___ Moderado 4. ___ Leve 5. ___ Desconhecido	1. ___ Farmacodinâmico 2. ___ Farmacocinético 3. ___ Desconhecido	1. Excelente 2. Boa 3. Regular 4. Desconhecido	1. Rápido 2. Tardio 3. Não especificado	_____	1. ___ Sim 2. ___ Não

APÊNDICE C – Análise estatística pelo modelo de regressão logística univariado para verificar associação entre as variáveis independentes sexo e desfecho e as variáveis dependentes IMPc, IMPc f/f e IMPc f/a na UTIa e na CM.

<b>Sexo – UTIa</b>					
<b>Variável</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>z valor</b>	<b>p valor</b>
IMPc f/f	$\beta_0$	-0,1531	0,1923	-0,796	0,426
	$\beta_1$	0,0583	0,0722	0,807	0,420
IMPc f/a	$\beta_0$	-0,2086	0,3299	-0,632	0,527
	$\beta_1$	0,0573	0,1071	0,535	0,593
IMPc	$\beta_0$	-0,2428	0,2733	-0,888	0,374
	$\beta_1$	0,0425	0,0512	0,829	0,407
<b>Desfecho – UTIa</b>					
IMPc f/f	$\beta_0$	0,1355	0,1904	0,712	0,477
	$\beta_1$	-0,0103	0,0693	-0,148	0,882
IMPc f/a	$\beta_0$	-0,4882	0,3374	-1,447	0,148
	$\beta_1$	0,2204	0,1115	1,976	0,048
IMPc	$\beta_0$	-0,0822	0,2757	-0,298	0,766
	$\beta_1$	0,0443	0,0524	0,846	0,398
<b>Sexo – CM</b>					
IMPc f/f	$\beta_0$	0,1506	0,1245	1,209	0,227
	$\beta_1$	-0,0694	0,0975	-0,712	0,476
IMPc f/a	$\beta_0$	0,2206	0,1987	1,110	0,267
	$\beta_1$	-0,0562	0,0795	-0,707	0,479
IMPc	$\beta_0$	0,2183	0,1770	1,233	0,218
	$\beta_1$	-0,0413	0,0504	-0,819	0,413
<b>Desfecho – CM</b>					
IMPc f/f	$\beta_0$	-1,2405	0,1638	-7,571	3,7e-14
	$\beta_1$	0,0420	0,1214	0,346	0,729
IMPc f/a	$\beta_0$	-1,1239	0,2620	-4,291	1,78e-05
	$\beta_1$	-0,0406	0,1083	-0,375	0,708
IMPc	$\beta_0$	-1,2065	0,2316	-5,209	1,9e-07
	$\beta_1$	-0,0009	0,0659	-0,013	0,99

APÊNDICE D – Análise estatística por regressão logística de Poisson ajustado ao modelo de regressão logística binomial negativa para verificar associação entre as variáveis independentes idade, tempo de internação, número de diagnóstico e as variáveis dependentes IMPc, IMPc f/f e IMPc f/a na UTIa e na CM.

<b>IMPc f/f – UTIa</b>					
<b>Variável</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Estimativa</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>z valor</b>	<b>p valor</b>
Idade	$\beta_0$	0,67924	0,42370	1,603	0,109
	$\beta_1$	-0,00158	0,00618	-0,256	0,798
Tempo de internação	$\beta_0$	0,52816	0,16794	3,145	0,002
	$\beta_1$	0,00652	0,01490	0,437	0,662
Número de diagnósticos	$\beta_0$	0,03890	0,25791	0,151	0,880
	$\beta_1$	0,10824	0,04663	2,321	0,020
<b>IMPc f/a – UTIa</b>					
Idade	$\beta_0$	1,13596	0,26542	4,280	1,87e-05
	$\beta_1$	-0,00181	0,00388	-0,465	0,642
Tempo de internação	$\beta_0$	0,83993	0,10632	7,900	2,79e-15
	$\beta_1$	0,01986	0,00847	2,345	0,019
Número de diagnósticos	$\beta_0$	0,81635	0,16491	4,950	7,41e-07
	$\beta_1$	0,04182	0,03061	1,366	0,172
<b>IMPc – UTIa</b>					
Idade	$\beta_0$	1,62409	0,25940	6,261	3,83e-10
	$\beta_1$	-0,00168	0,00378	-0,444	0,657
Tempo de internação	$\beta_0$	1,38392	0,10208	13,557	<2e-16
	$\beta_1$	0,01519	0,00872	1,741	0,082
Número de diagnósticos	$\beta_0$	1,18060	0,15627	7,555	4,2e-14
	$\beta_1$	0,06853	0,02890	2,371	0,018
<b>IMPc f/f – CM</b>					
Idade	$\beta_0$	-0,28865	0,44282	-0,652	0,515
	$\beta_1$	-0,00058	0,00701	-0,082	0,934
Tempo de internação	$\beta_0$	-0,00997	0,20316	-0,049	0,961
	$\beta_1$	-0,02559	0,01491	-1,716	0,086
Número de diagnósticos	$\beta_0$	-0,63010	0,23956	-2,63	0,008
	$\beta_1$	0,08536	0,05805	1,47	0,141
<b>IMPc f/a – CM</b>					
Idade	$\beta_0$	0,78285	0,22154	3,534	0,001
	$\beta_1$	-0,00038	0,00351	-0,110	0,912
Tempo de internação	$\beta_0$	0,88189	0,10064	8,763	<2e-16
	$\beta_1$	-0,00969	0,00695	-1,394	0,163
Número de diagnósticos	$\beta_0$	0,71739	0,12208	5,876	4,19e-09
	$\beta_1$	0,01209	0,03115	0,388	0,698
<b>IMPc – CM</b>					
Idade	$\beta_0$	1,07736	0,21947	4,909	9,15e-07
	$\beta_1$	-0,00043	0,00347	-0,124	0,901
Tempo de internação	$\beta_0$	1,21871	0,09908	12,300	<2e-16
	$\beta_1$	-0,01333	0,00688	-1,937	0,0528
Número de diagnósticos	$\beta_0$	0,93866	0,12014	7,813	5,57e-15
	$\beta_1$	0,03210	0,03027	1,060	0,289

APÊNDICE E – Interações farmacocinéticas potenciais mais frequentes identificadas durante o estudo piloto para avaliação da presença do manejo clínico nos prontuários dos pacientes internados na UTIa e CM.

<b>Medicamento</b>	<b>Medicamento/alimento</b>
Midazolam	Omeprazol
Cloreto de potássio	Enalapril
Clopidogrel	Sinvastatina
Cloreto de potássio	Losartan
Clopidogrel	Omeprazol
Ciprofloxacino	Sinvastatina
Omeprazol	Propranolol
Cilostazol	Ciprofloxacino
Captopril	Alimento
Ciprofloxacino	Caféina
Furosemida	Alimento

## ANEXO

ANEXO A - Parecer consubstanciado do CEP/HUAC.

UFCG - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO ALCIDES  
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Investigação das interações medicamentosas em pacientes internados em um hospital universitário

**Pesquisador:** Rafael Trajano Ferreira

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 64352617.3.0000.5182

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Alcides Carneiro - Campina Grande/PB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.973.647

#### Apresentação do Projeto:

INVESTIGAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Trata-se de uma pesquisa documental que, através da análise de prontuários de pacientes do HUAC, pretende identificar Interações Medicamentosas potencialmente prejudiciais ao paciente.

#### Objetivo da Pesquisa:

Investigar a ocorrência de interações medicamentosas dos medicamentos mais utilizados pelos pacientes internados no Hospital Universitário Alcides Carneiro.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se visualiza riscos relevantes aos participantes da pesquisa, além dos já previstos pela legislação no que concerne à possibilidade de constrangimento e desconforto principalmente pelo fato de que o pesquisador terá acesso aos prontuários do paciente, possibilitando a identificação dos mesmos. Os pesquisadores reconhecem tal risco, entretanto não apresentam estratégias para minimizá-lo. Devem fazê-lo, por exemplo, se comprometendo textualmente a não utilizar o nome dos pacientes quando da transcrição dos dados do prontuário para banco de dados ou outros

**Endereço:** Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n

**Bairro:** São José

**CEP:** 58.107-670

**UF:** PB

**Município:** CAMPINA GRANDE

**Telefone:** (83)2101-5545

**Fax:** (83)2101-5523

**E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br



**UFCG - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO ALCIDES  
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE**



Continuação do Parecer: 1.973.647

registros.

Na submissão de 15/03/2017, os autores atenderam essa sugestão tanto no formulário de informações básicas do projeto quanto no texto integral do projeto de pesquisa.

Os benefícios são evidentes, pois a identificação de prescrições medicamentosas com potenciais riscos de interações adversas, pode colaborar significativamente com a prevenção de intoxicações medicamentosas e/ou efeitos adversos.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa é relevante e viável. Possui baixo custo e fácil operacionalização, podendo redundar em significativa contribuição para a otimização da farmacoterapia no HUAC e melhoria da qualidade de vida dos pacientes atendidos por essa Unidade de Saúde.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Em parecer anterior havíamos negado a solicitação de dispensa do TCLE. Após reunião do CEP ficou estabelecido, pela maioria dos Conselheiros, que a solicitação de dispensa do TCLE, feita pelo pesquisador, deveria ser acatada.

**Recomendações:**

Todas as recomendações feitas no primeiro parecer foram atendidas através dos arquivos reenviados em 15/03/2017.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências ou inadequações.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Colegiado acatou o parecer APROVADO do relator em reunião realizada em 20 de março de 2017.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_859013.pdf	15/03/2017 09:06:31		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_apos_correcao_cep.doc	14/03/2017 22:11:40	Rafael Trajano Ferreira	Aceito
Folha de Rosto	frosto.pdf	02/02/2017 15:11:31	Rafael Trajano Ferreira	Aceito

**Situação do Parecer:**

**Endereço:** Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n  
**Bairro:** São José **CEP:** 58.107-670  
**UF:** PB **Município:** CAMPINA GRANDE  
**Telefone:** (83)2101-5545 **Fax:** (83)2101-5523 **E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br

UFCG - HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO ALCIDES  
CARNEIRO DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 1.973.647

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINA GRANDE, 20 de Março de 2017

---

**Assinado por:**  
**Januse Nogueira de Carvalho**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua: Dr. Carlos Chagas, s/ n

**Bairro:** São José

**CEP:** 58.107-670

**UF:** PB

**Município:** CAMPINA GRANDE

**Telefone:** (83)2101-5545

**Fax:** (83)2101-5523

**E-mail:** cep@huac.ufcg.edu.br

ANEXO B - Escala de RASS (*Richmond Agitation Sedation Scale*)**Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)**

<b>Escore</b>	<b>Termos</b>	<b>Descrição</b>
+ 4	Combativo	Francamente combativo, violento, levando a perigo imediato da equipe de saúde
+ 3	Muito agitado	Agressivo, pode puxar tubos e cateteres
+ 2	Agitado	Movimentos não-intencionais freqüentes, briga com o respirador (se estiver em ventilação mecânica)
+ 1	Inquieto	Ansioso, inquieto, mas não agressivo
0	Alerta e calmo	
- 1	Torporoso	Não completamente alerta, mas mantém olhos abertos e contato ocular ao estímulo verbal por $\geq 10$ seg
- 2	Sedado leve	Acorda rapidamente, e mantém contato ocular ao estímulo verbal por $< 10$ seg
- 3	Sedado moderado	Movimento ou abertura dos olhos, mas sem contato ocular com o examinador
- 4	Sedado profundamente	Sem resposta ao estímulo verbal, mas tem movimentos ou abertura ocular ao estímulo tátil / físico
- 5	Coma	Sem resposta aos estímulos verbais ou exame físico