

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO**

ADRIANO MAX MOREIRA REIS

Fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva

Ribeirão Preto
2009

ADRIANO MAX MOREIRA REIS

Fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa Enfermagem Fundamental.

Linha de Pesquisa: Fundamentação Teórica, Metodológica e Tecnológica do Processo de Cuidar em Enfermagem.

Orientadora: Prof^a Dr^a Silvia Helena De Bortoli Cassiani

Ribeirão Preto
2009

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação em Enfermagem
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Reis, Adriano Max Moreira

Fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva. Adriano Max Moreira Reis; orientador Silvia Helena De Bortoli Cassiani. Ribeirão Preto, 2009.

194 f: il. ; 30cm

Tese (Doutorado) Universidade de São Paulo, 2009.

1. Interações de Medicamentos. 2. Unidade de Terapia Intensiva. 3. Gerenciamento de Segurança. 4. Evento Adverso a Medicamento. 5. Farmacoterapia.

FOLHA DE APROVAÇÃO

REIS, A. M. M. **Fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva.**

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências, Programa Enfermagem Fundamental.

Aprovado em: _____/_____/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A Deus, por conceder-me sempre força e dinamismo na busca de meus objetivos.

Aos meus pais Antônio (in memoriam) e Rosa pelo esforço em prol da minha formação, pelo amor, carinho e estímulo constantes.

AGRADECIMENTOS

*À minha orientadora, Prof^a Dr^a **Silvia Helena De Bortoli Cassiani**, pelos ensinamentos, por confiar em mim, proporcionar-me crescimento e tantas oportunidades.*

*Ao Prof. Dr. **Albert Figueiras**, pela orientação durante o estágio na Fundació Institut Català de Farmacologia da Universidad Autònoma de Barcelona, na Espanha.*

Aos Docentes da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo pela oportunidade de aprender com eles os desafiadores caminhos da ciência.

*À Prof^a. Dr^a. **Maria Helena Caliri** da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e ao Prof. Dr. **Leonardo Régis Leira**, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pelas sugestões apresentadas no Exame de Qualificação.*

Ao Departamento de Produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, por incentivar e viabilizar o meu doutoramento.

*À Prof^a Ms **Marisa Santos Castro** pelo apoio, pelo incentivo desde o início da minha carreira docente e pela disponibilidade para discutir questões de farmacocinética essenciais para o desenvolvimento da tese.*

À minha Mãe, pela presença nos momentos de angústia, pela vibração com o sucesso alcançado, por compreender minha ansiedade, irritabilidade e falta de tempo.

*Ao **Sad**, **Nilvany** e sobrinhos **Toninho**, **Thaynara** e **João Enzo** por todo o carinho, incentivo e apoio.*

À minha família que ocupa um espaço enorme no meu coração e na minha vida. Obrigado pelo amor incondicional e pelo incentivo a seguir em frente. Valeu a torcida.

*À **Maria**, à **Dora** e à **Soraya** que estiveram presentes em cada passo desta conquista, vocês são grandes amigas que sempre demonstraram solidariedade, disponibilidade, compreensão, ajuda e muito carinho.*

À Leila , à Karine e à Denise, por irradiarem alegria e proporcionarem excelentes momentos de descontração e reflexões em Ribeirão Preto.

Aos amigos Manoel, Tati, Ana Elisa, Rhanna, Milena, Helaine e Felipe pelo incentivo, pelo companherismo e apoio.

À Edilaine, secretária do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental, pela competência, pela dedicação e pela disponibilidade em atender as minhas solicitações.

Ao Banco Santander, pela Bolsa do Programa de Mobilidade Internacional de Pós Graduandos.

À CAPES (Coordenação de Apoio ao Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela Bolsa do Programa Prodoutoral de incentivo à capacitação docente

A todos aqueles que me acompanharam neste percurso que se fizeram presentes, mesmo distantes, que acreditaram e torceram pelo meu sucesso;

Muito obrigado!

*“O real da vida se dá, nem no princípio e nem no final.
Ele se dispõe para a gente é no meio da travessia.”*

(Guimarães Rosa)

RESUMO

REIS, A.M.M. **Fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva.** 2009. 194 f. Tese (Doutorado). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

A farmacoterapia complexa com múltiplos medicamentos aumenta a probabilidade de interações medicamentosas (IM) e eventos adversos a medicamentos (EAM) em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI). Este estudo teve como objetivos: analisar e classificar as IM potenciais dos tipos fármaco-fármaco e fármaco-nutrição enteral e os EAM detectados, durante a internação de pacientes, na UTI de um hospital de ensino, identificar os EAM relacionados a IM e investigar os fatores associados com IM e EAM. O estudo transversal, correlacional, retrospectivo investigou 299 prontuários de pacientes internados por cinco ou mais dias na UTI. As IM potenciais foram identificadas e classificadas empregando o *software Drug Reax*. Investigou-se IM em prescrições de três momentos: 24 horas de internação, mediana da internação e alta. Os EAM foram identificados empregando o método de monitorização intensiva e também critérios de rastreabilidade de EAM. Os EAM foram classificados em relação à causalidade e à gravidade. Os dados foram analisados empregando análise descritiva, univariada e regressão logística múltipla. A maioria da casuística era do sexo feminino (50,5%) e com mediana de idade de 57 anos. Em 24 horas a prevalência de pacientes com IM potenciais foi 68,6%. A maior frequência de pacientes com IM potenciais foi 73,9% na mediana da internação. Na alta detectou-se que 69,6% dos pacientes apresentaram IM potenciais. Cerca de 99% das interações era do tipo fármaco-fármaco. As interações fármaco-nutrição enteral foram mais frequentes em prescrições de pacientes em alta. Em relação a gravidade a maioria das IM eram graves e moderadas. O número de medicamentos administrados e o uso de medicamentos do sistema cardiovascular foram os fatores associados com a ocorrência de IM, de forma independente, nos três momentos da internação. Detectou-se que 34,1% dos pacientes apresentaram EAM. Os EAM mais frequentes foram reações adversas a medicamentos (RAM) do Tipo A, de causalidade possível e gravidade moderada. Os pacientes com EAM relacionados a IM corresponderam a 7% da casuística. O tempo de internação e a administração de medicamentos cardiovasculares apresentaram associação com a ocorrência de EAM na regressão logística. Os resultados desta investigação mostraram que apesar da frequência elevada de IM potenciais, o número de EAM relacionados a IM foi reduzido, entretanto envolveu RAM de significância clínica como nefrotoxicidade e sedação excessiva que podem comprometer a segurança do paciente.

Descritores: Interações de Medicamentos. Unidade de Terapia Intensiva. Gerenciamento de Segurança. Evento Adverso a Medicamento. Farmacoterapia.

ABSTRACT

REIS, A. M. M. **Factors associated with potential drug interactions and adverse drug events in a Intensive Care Unit**. 2009. 194 f. Dissertation (Doctorate) College of Nursing ,University of São Paulo at Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2009.

Complex pharmacotherapy with multiple medications increases the chances of drug interactions (DI) and adverse drug events (ADE) in patients at intensive care units (ICU). This study aimed to analyze and classify potential drug interactions of the following types: drug-drug and drug-enteral nutrition and also ADE detected during patients' hospitalization in the ICU of a teaching hospital; to identify drug adverse events related to DI; and investigate factors associated with DI and ADE. This cross-sectional, correlational and retrospective study investigated 299 medical records of patients hospitalized for five or more days in the ICU. Potential DI were identified and classified through the software Drug-Reax. Interactions in prescriptions were identified in three occasions: at 24 hours of hospitalization, at median of stay and at discharge of ICU stay . ADE were identified through the method of intensive monitoring and also adverse drug event trigger. ADE were classified regarding causality and severity. Data were analyzed through descriptive analysis, univariate and multiple logistic regression. The majority was female (50.5%) and median age was 57 years. The prevalence of patients with potential DI at 24h was 68.6%. The highest frequency of patients with potential DI was 73.9% in the median of hospitalization. We found that 69.6% of patients presented potential DI at discharge. About 99% were drug-drug interactions. The drug-enteral nutrition interactions were more frequent in patients' prescriptions at discharge. Most IM were severe or moderate. The number of administered medication and the use of medication for the cardiovascular system were the factors independently associated with the occurrence of DI in the three occasions of hospitalization. The study also detected that 34.1% of patients presented ADE. The most frequent ADE were adverse drug reactions (ADR) type A, of possible causality and moderate severity. Patients with ADE related to DI corresponded to 7% of the sample. The multiple logistic regression revealed that time of hospitalization and administration of cardiovascular medication were associated with the occurrence of ADE. This study's results revealed that despite the high frequency of potential DI, the number of ADE related to DI was small, however, these involved ADR of clinical significance such as nephrotoxicity and oversedation, which might compromise patient safety.

Descriptors: Drug Interactions. Intensive Care Unit. Safety Management. Adverse Drug Event. Drug Therapy

RESUMEN

REIS, LA.M.M. **Factores asociados a las interacciones medicamentosas potenciales y a los acontecimientos adversos a medicamentos en una unidad de terapia intensiva.** 2009. 194 f. Tesis (Doctorado) - Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

La farmacoterapia compleja con múltiples fármacos aumenta la probabilidad de interacciones medicamentosas (IM) y acontecimientos adversos a los medicamentos (AAM) en pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los objetivos de este estudio fueron analizar y clasificar las interacciones medicamentosas potenciales de tipo fármaco-fármaco y fármaco-nutrición enteral y AAM detectados, durante la hospitalización de pacientes, en la UCI de un hospital de enseñanza, identificar los AAM relacionados a IM y investigar los factores asociados con IM y EAM. El estudio transversal, correlaciónale, retrospectivo investigó 299 registros de los pacientes hospitalizados por cinco el más días en la UCI. Las IM potenciales fueron identificadas y clasificadas empleándose el *software Drug-Reax*. Interacciones fueron investigadas en prescripciones de 24 horas de hospitalización, mediana da hospitalización y alta. Los AAM fueron identificados empleándose el método de monitorización intensiva y también criterios de rastreabilidad de AAM. Los AAM fueron clasificados cuanto la causalidad y en relación la severidad. Los datos fueron analizados empleándose la análisis descriptiva, univariada y regresión logística múltiple. La mayoría de los sujetos era del sexo femenino (50,5%) y con mediana de edad de 57 años. En 24 horas, la prevalencia de pacientes con IM fue de 68,6%. La mayor frecuencia de pacientes con IM potenciales fue 73,9% en la mediana da hospitalización. En la alta fue detectado que 69,6% de los pacientes presentaran IM potenciales. Cerca de 99% de las interacciones eran del tipo fármaco-fármaco. Las interacciones fármaco-nutrición enteral fueron más frecuentes en prescripciones de pacientes en alta. En relación a la severidad, la mayoría de las IM eran severas y moderadas. El número de medicamentos administrados y el uso de medicamentos del sistema cardiovascular fueron los factores asociados con la ocurrencia de IM, de forma independiente, en los tres momentos da hospitalización. Fue detectado que 34,1% de los pacientes presentaran AAM. Los EAM más frecuentes fueron reacciones adversas a medicamentos (RAM) de tipo A, de causalidad posible y severidad moderada. Los pacientes con EAM relacionados con IM corresponderán a 7% de los sujetos. El tiempo de hospitalización y la administración de medicamentos cardiovasculares presentaran asociación con la ocurrencia de AAM en la regresión logística múltiple. Los resultados de esta investigación mostraran que aunque la frecuencia elevada de IM potenciales, el número de AAM relacionados a IM fue baja, mientras envolvió RAM de significancia clínica como nefrotoxicidad y sedación excesiva que pueden comprometer la seguridad del paciente.

Descriptor: Interacciones de Drogas. Unidad de Cuidados Intensivos. Administración de la Seguridad. Acontecimiento Adverso a Medicamento. Quimioterapia.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Caracterização demográfica e clínica de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	56
Tabela 2 -	Descrição das variáveis explicativas quantitativas relativas aos pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	57
Tabela 3 -	Descrição do tipo de prescrição e da administração de medicamentos em 24 horas, na mediana da internação e na alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	59
Tabela 4 -	Comparação do tipo de prescrição e da administração de medicamentos entre 24 horas e na mediana da internação de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	60
Tabela 5 -	Comparação do tipo de prescrição e da administração de medicamentos entre 24 horas e na alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	60
Tabela 6 -	Comparação do tipo de prescrição e da administração de medicamentos entre na mediana e alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	61
Tabela 7 -	Distribuição da frequência das vias de administração dos medicamentos nos três momentos de internação na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	62
Tabela 8 -	Distribuição dos medicamentos prescritos e administrados nos três momentos da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	64
Tabela 9 -	Análise descritiva das variáveis número de medicamentos prescritos e administrados por paciente na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	66
Tabela 10 -	Distribuição da frequência de pacientes com prescrição contendo uma ou mais interações medicamentosas nos três momentos analisados da internação na UTI de um Hospital Universitário, estratificada por gravidade. Belo Horizonte, 2009.	67
Tabela 11 -	Análise descritiva do número de interações medicamentosas potenciais por paciente nos três momentos analisados da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	68
Tabela 12 -	Número e tipos de interações medicamentosas potenciais identificadas nas prescrições de pacientes nos três momentos analisados da internação na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	69

Tabela 13 -	Descrição dos tipos de interações medicamentosas potenciais por gravidade em 24 horas, na mediana da internação e na alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	70
Tabela 14 -	Distribuição de interações medicamentosas potenciais com frequência absoluta maior que cinco detectadas nas prescrições de três momentos analisados da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	71
Tabela 15 -	Frequência absoluta de pacientes com interações do tipo fármaco - nutrição enteral em três momentos analisados da internação na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	73
Tabela 16 -	Distribuição das interações medicamentosas potenciais classificadas em gravidade, tempo de início, evidência científica, mecanismo de ação e processo. Belo Horizonte, 2009	74
Tabela 17 -	Distribuição das reações adversas a medicamentos que podem resultar das interações medicamentosas potenciais detectadas nas prescrições dos três momentos analisados da internação na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.....	76
Tabela 18 -	Distribuição das estratégias de manejo e monitorização das interações medicamentosas potenciais identificadas nas prescrições de três momentos de internação na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	77
Tabela 19 -	Análise univariada das características clínico demográficas associadas à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de 24 horas de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	79
Tabela 20 -	Análise univariada das características da farmacoterapia associadas à ocorrência interações medicamentosas potenciais em prescrições de 24 horas de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	81
Tabela 21 -	Análise univariada das características relativas a gravidade, tempo de internação e número de medicamentos associados às interações medicamentosas potenciais em prescrições de 24 horas de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	83
Tabela 22 -	Modelo final de regressão logística para a ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de 24 horas de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	84
Tabela 23 -	Modelo alternativo de regressão logística para a ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de 24 horas de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	85

Tabela 24 -	Análise univariada das características clínico demográficas associadas à interações medicamentosas potenciais em prescrições da mediana da internação de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	86
Tabela 25 -	Análise univariada das características da farmacoterapia associadas às interações medicamentosas potenciais em prescrições da mediana da internação de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	88
Tabela 26 -	Análise univariada das características de gravidade, tempo de internação e número de medicamentos associados à interações medicamentosas potenciais em prescrições da mediana da internação de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	90
Tabela 27 -	Modelo final de regressão logística para a ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições da mediana da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	91
Tabela 28 -	Modelo alternativo de regressão logística para a ocorrência interações medicamentosas potenciais em prescrições da mediana da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário (com a categorização pelo novo conceito de polifarmácia). Belo Horizonte, 2009	92
Tabela 29 -	Modelo alternativo de regressão logística para a ocorrência interações medicamentosas potenciais em prescrições da mediana da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário (com a categorização pela polifarmácia tradicional). Belo Horizonte, 2009	93
Tabela 30 -	Modelo final de regressão logística para a ocorrência de interações medicamentosas em prescrições da mediana da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário (com a categorização pela polifarmácia excessiva). Belo Horizonte, 2009	94
Tabela 31 -	Análise univariada de características clínico demográficas e à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	95
Tabela 32 -	Análise univariada das características da farmacoterapia associadas à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	96
Tabela 33 -	Análise univariada das características relativas a gravidade, tempo de internação e número de medicamentos associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	99

Tabela 34 -	Modelo final de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	100
Tabela 35 -	Modelo alternativo de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. (com a categorização pelo novo conceito de polifarmácia) Belo Horizonte, 2009	101
Tabela 36 -	Modelo alternativo de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. (com a categorização pelo conceito de polifarmácia) Belo Horizonte, 2009....	102
Tabela 37 -	Modelo final de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. (com a categorização pelo conceito de polifarmácia excessiva) Belo Horizonte, 2009	103
Tabela 38 -	Descrição das características dos eventos adversos a medicamentos identificados em pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.	104
Tabela 39 -	Distribuição dos critérios de rastreabilidade identificados e que contribuíram na identificação de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário, 2009. Belo Horizonte	106
Tabela 40 -	Descrição dos medicamentos envolvidos com eventos adversos a medicamentos em pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário, 2009 Belo Horizonte (n=163)	107
Tabela 41 -	Distribuição da frequência de eventos adversos a medicamentos relacionados a interações fármaco+fármaco em pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário, 2009,Belo Horizonte,(n=21)	112
Tabela 42 -	Análise univariada das características clínico-demográficas associadas à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados em UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	113
Tabela 43 -	Análise univariada dos fatores relativos à gravidade e tempo de internação associados à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados em UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte,2009.....	114
Tabela 44 -	Análise univariada de número de medicamentos administrados e prescritos em 24 horas associados à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados em UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte,2009	114

Tabela 45 -	Análise univariada de características da farmacoterapia em 24 horas associadas à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.	115
Tabela 46 -	Análise univariada de características da farmacoterapia na mediana da internação associadas à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	117
Tabela 47 -	Análise univariada de número de medicamentos prescritos e administrados na mediana da internação associadas à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	118
Tabela 48 -	Modelo final de regressão logística para ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009	119

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIC	Critério de Informação de Akaike
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical
ATC A	Aparelho digestivo e metabolismo
ATC B	Sangue e órgãos hematopoiéticos
ATC C	Aparelho cardiovascular
ATC D	Medicamentos Dermatológicos
ATC G	Aparelho geniturinário e hormônios sexuais
ATC H	Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas
ATC J	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico
ATC L	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
ATC M	Sistema músculo esquelético
ATC N	Sistema nervoso
ATC P	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
ATC R	Aparelho respiratório
ATC S	Órgãos dos sentidos
ATC V	Vários
CID	Código Internacional de Doenças
DP	Desvio Padrão
EAM	Evento Adverso a Medicamentos
IC	Intervalo de Confiança
IM	Interação Medicamentosa
INS	Infusion Nurse Society
IQR	Distância interquartil
IOM	Institute of Medicine
IRA	Insuficiência Renal Aguda
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio
Q	Quartil
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
SAPS II	Simplified Acute Physiologic Score
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1 Segurança do paciente e na utilização de medicamentos em unidades de terapia intensiva	26
2.2 Relação entre interações medicamentosas e eventos adversos a medicamentos.....	30
2.3 Interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva	32
3 OBJETIVOS.....	37
3.1 Objetivos gerais.....	38
3.2 Objetivos específicos	38
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
4.1 Delineamento do estudo.....	40
4.2 Local do estudo	40
4.3 População e amostra	41
4.4 Aspectos éticos	42
4.5 Estudo piloto.....	42
4.6 Procedimentos para a coleta de dados	42
4.6.1 Instrumentos empregados.....	43
4.6.1.1 Desenvolvimento do instrumento para coleta de dados.....	43
4.6.1.2 Desenvolvimento do instrumento para análise de eventos adversos a medicamentos.....	44
4.6.2 Operacionalização da coleta de dados.....	45
4.6.2.1 Caracterização demográfica e clínica dos pacientes	45
4.6.2.2 Perfil da farmacoterapia	46
4.6.2.3 Identificação e classificação das interações medicamentosas.....	48
4.6.2.4 Identificação de eventos adversos a medicamentos	49
4.7 Organização dos dados.....	51
4.8 Análise estatística	51
4.8.1 Análise descritiva	51
4.8.2 Análise univariada.....	52
4.8.3 Regressão logística.....	53

5 RESULTADOS.....	55
5.1 Caracterização demográfica e clínica dos pacientes e perfil da farmacoterapia .	56
5.2 Interações medicamentosas potenciais: identificação e classificação	66
5.3 Fatores associados à ocorrência de interações medicamento-sas potenciais	78
5.3.1 Fatores associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de 24 horas de internação.	78
5.3.2 Fatores associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais na mediana da internação.	86
5.3.3 Fatores associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais nas prescrições da alta	94
5.4 Frequência e características dos eventos adversos a medicamentos	103
5.5 Fatores associados a eventos adversos a medicamentos	112
6 DISCUSSÃO	120
6.1 Características demográficas e clínicas dos pacientes e perfil da farmacoterapia	121
6.2 Interações medicamentosas potenciais: identificação e classificação	125
6.3 Fatores associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais ...	131
6.4 Frequência e características dos eventos adversos relacionados a medicamentos.....	136
6.5 Fatores associados a eventos adversos a medicamentos	143
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	148
REFERÊNCIAS.....	155
APÊNDICES	175
ANEXOS	189

1 INTRODUÇÃO

Processos complexos, tecnologias avançadas e interação humana estão presentes na atenção à saúde prestada, atualmente, nos serviços de saúde. A combinação desses fatores é empregada visando ao benefício ao paciente. No entanto, a assistência, nesse contexto, envolve riscos que podem determinar eventos adversos e redução da segurança.

Na perspectiva da segurança do paciente, o termo evento adverso refere-se a um incidente de segurança com dano ao paciente, resultante ou associado com os planos e ações executados durante assistência e não pela evolução natural da lesão ou doença de base (RUNCIMAN et al., 2009).

Os eventos adversos são considerados indicadores de qualidade, por sinalizarem a presença de falhas relacionadas à segurança de pacientes e por fornecerem valiosas informações para a construção de um sistema de saúde mais seguro (Mc LOUGHLIN et al., 2001; THOMAS et al., 2000). Esses eventos resultam da interação entre as diferentes dimensões envolvidas no processo de cuidado - o paciente, a doença, a equipe médica, a equipe de enfermagem, outros serviços ou profissionais de saúde, as tecnologias materiais e a própria organização da assistência (GALOTTI, 2003). Portanto, a segurança dos pacientes dentro dos sistemas de saúde é essencial para o aprimoramento da qualidade da assistência (CLASSEN; METZGER, 2003; CASSIANI, 2005; OTERO-LOPEZ et al., 2006).

Todavia, foi somente após 2000, com a publicação do relatório *“To Err is Human”* pelo *Institute of Medicine (IOM)* dos Estados Unidos, que veio à tona o problema da segurança do paciente nos serviços de saúde. Com o impacto da divulgação desse primeiro relatório do IOM, a segurança da assistência tornou uma preocupação em diversos países. O segundo relatório *“Crossing the Quality Chasm: a new health system for the 21st century”*, divulgado em 2001, destacou-se por elucidar questões como: os erros na assistência são frequentes e elevam os custos na saúde; os erros podem ser evitados e a segurança aperfeiçoada, as causas de erros, frequentemente, são sistêmicas e os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) estão entre os principais fatores de dano na assistência. Esse relatório ganhou destaque, principalmente, por alertar que existe uma lacuna entre a assistência à saúde, desenvolvida e a desejada nos serviços de saúde e incentivou a implementação de ações planejadas para reverter o problema. Indiretamente, contribuiu para incentivar a implementação de ações governamentais em uma diversidade de países e o fomento às investigações, focando a temática da

segurança em saúde (BATES, 2007).

Diante da repercussão internacional dos relatórios do IOM e dos resultados de investigações sobre a incidência de eventos adversos no âmbito hospitalar, a Organização Mundial da Saúde (OMS) criou, em 2002, um grupo de trabalho com o objetivo de avaliar, de forma sistemática, a segurança do paciente nos serviços de saúde e definiu um programa, em 2005 - *Aliança Mundial para a Segurança do Paciente* - que visa a incentivar os países a implementar e a monitorar as ações direcionadas a segurança do paciente (DONALDSON; FLETCHER, 2006). No Brasil, os reflexos desse novo paradigma ficaram evidentes pelos programas e ações desenvolvidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, como a implantação da Rede de Hospitais Sentinela, pela incorporação e valorização dos quesitos de segurança nos processos de acreditação. No âmbito acadêmico, a repercussão é identificada pelo incremento no número de publicações científicas abordando a segurança do cuidado em saúde.

A incidência de eventos adversos foi investigada em estudos de base populacional realizados nos Estados Unidos, na Austrália, na Nova Zelândia, no Reino Unido, na França, na Dinamarca, no Canadá e na Espanha. Nos hospitais desses países, a incidência de eventos adversos variou de 2,9 a 16,6 por 100 pacientes admitidos (ANDRÉS et al., 2006; MENDES et al., 2005, MENDES JÚNIOR, 2007).

Os EAM apresentaram frequência significativa entre os eventos adversos identificados nos estudos realizados nos diversos países. Corresponderam a 23,6% no *The Canadian Adverse Event Study* e a 19% nos estudos americanos: *The Utah Colorado Medical Practice Study* e *The Harvard Medical Practice Study* (BAKER et al., 2004; GAWANDE et al., 1999; LEAPE et al., 1991). A maior frequência (37,4%) foi detectada na investigação realizada na Espanha (ANDRÉS et al., 2006).

No Brasil, a incidência dos eventos adversos no âmbito hospitalar foi determinada em estudo realizado em três hospitais de ensino do Rio de Janeiro. Esse estudo de delineamento retrospectivo, com revisão de prontuários, identificou que a incidência de eventos adversos nos hospitais investigados foi 7,6%, similar aos resultados encontrados nos estudos internacionais. Os EAM corresponderam a 5,6% dos eventos adversos detectados (MENDES et al., 2009). Essa investigação é relevante para os estudos e ações governamentais relacionados à segurança do paciente no Brasil, porque as pesquisas publicadas anteriormente tinham a restrição

de determinar um tipo específico de evento adverso, o que não propiciava uma compreensão global da dimensão do problema no País.

A incidência significativa de EAM identificada nos estudos de base populacional é explicada pelo fato de os medicamentos, como as demais tecnologias sanitárias, apresentarem riscos inerentes aos seus perfis de segurança, criando a necessidade de acompanhar sua utilização para agregar novos conhecimentos, identificar riscos próprios dessa atividade, prevenir e controlar os problemas advindos (STROM, 2000). Assim, a investigação da segurança dos medicamentos deve abranger os aspectos inerentes aos fármacos tais como: efetividade, margem de segurança, efeitos nocivos conhecidos e aceitáveis e também o processo de utilização dos medicamentos nas instituições de saúde (OTERO-LOPEZ; DOMINGUEZ-GIL, 2000).

O relatório do IOM, *Preventing Medications Errors*, publicado em 2006, divulgou resultados de estudos epidemiológicos que estimam que cada paciente internado nos hospitais norte-americanos esteja sujeito a um erro de medicação por dia e que, anualmente, ocorram nos hospitais, no mínimo, 400.000 EAM (ASPDEN et al., 2006). Entretanto, o impacto provocado pelos EAM permanece como um obstáculo à visão real do problema, devido à falta de uniformidade da linguagem utilizada para descrever os distintos efeitos decorrentes da utilização de medicamentos (RISSATO; ROMANO-LIEBER; LIEBER, 2008).

Diante deste cenário, o *Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care da OMS* (2005) publicou o glossário de termos relacionados à segurança de utilização de medicamentos. Na ótica do referido comitê, EAM é qualquer dano ocorrido durante a farmacoterapia do paciente incluindo as reações adversas a medicamentos (RAM) ocorridas durante o uso terapêutico do medicamento e as injúrias causadas por erro de medicação. A RAM refere-se a um dano intrínseco ao fármaco e determinado por suas propriedades farmacológicas, já os erros são evitáveis, relacionados ao processo de utilização dos medicamentos e podem causar ou não dano ao paciente.

Na visão da segurança do paciente, dano é um prejuízo estrutural ou funcional a um órgão ou sistema fisiológico ou qualquer efeito deletério que aparece como consequência dessa situação. O dano se manifesta como doença, lesão, sofrimento, incapacidade e morte (RUNCIMAN et al., 2009). O EAM é uma manifestação clínica de um resultado adverso para o paciente, indicando um dano

ao paciente.

Interações medicamentosas (IM) referem-se à interferência de um fármaco na ação do outro ou de um alimento/nutriente no efeito dos medicamentos (LISBOA, 2001). As IM claramente representam risco ao paciente incrementando os custos relacionados à assistência à saúde, fazendo-se necessários estudos mais aprofundados que enfoquem sua natureza como causa de eventos adversos (KAWANO et al., 2006). Em geral, as pesquisas avaliam o potencial de IM em prontuários ou prescrições médicas, mas os casos que efetivamente ocorreram, bem como suas consequências, não são identificados (MOURA; RIBEIRO; MAGALHÃES, 2007).

As interações fármaco-fármaco clinicamente relevantes são uma causa importante de EAM e geralmente são evitáveis. Correspondem de 2,8 a 4,6% das internações hospitalares. Durante o período de internação, estima-se que, aproximadamente, 4,6% dos EAM estejam associados com IM. A probabilidade de o paciente sofrer uma interação aumenta com a idade, com o número de medicamentos prescritos e com as comorbidades do paciente; em nível hospitalar esses fatores são preponderantes (PERAL AGUIRREGOITIA et al., 2007).

O cuidado crítico apresenta desafios substanciais para a segurança do paciente e o índice de EAM é maior nos pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), tanto devido às anormalidades fisiopatológicas, como ao grande número de medicamentos que esses pacientes recebem, fator também predisponente para IM (LEAPE et al., 1999).

A maioria dos estudos publicados sobre interações em UTI restringiram-se a identificar IM potenciais, mas há escassa informação sobre a frequência dessas interações que resultaram em EAM clinicamente importantes. Ampliar esse conhecimento é importante, porque fornece subsídios para o desenvolvimento de ações integradas de enfermeiros, farmacêuticos e médicos na prevenção de IM nas instituições de saúde, aumentando a segurança do paciente.

Considerando que a segurança é um princípio fundamental no cuidado prestado ao paciente e componente crítico da gestão da qualidade e que o reconhecimento dos fatores relacionados à ocorrência de EAM fornece informações essenciais para o aprimoramento da assistência prestada, torna-se importante dimensionar a ocorrência de EAM e de IM em UTI de um hospital universitário nacional.

Nesse contexto, o presente estudo visou a analisar a frequência de IM e de EAM em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva e a associação com fatores relativos a farmacoterapia e ao paciente, bem como a investigar a contribuição das IM para a ocorrência de EAM.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Segurança do paciente e na utilização de medicamentos em unidades de terapia intensiva

A segurança do paciente engloba um conjunto de ações para reduzir o risco de dano desnecessário associado ao cuidado em saúde ao nível mínimo aceitável (RUNCIMAN et al., 2009). O objetivo é garantir que a assistência a saúde seja prestada corretamente e com as melhores chances de alcançar resultados positivos. (PRONOVOST et al., 2009, VALENTIN et al., 2006). Nesse sentido, ações proativas são essenciais no contexto da segurança do paciente, para minimizar ou eliminar os riscos associados à assistência à saúde (STOCKWELL; SLONIM, 2006).

A segurança do paciente é um componente fundamental da assistência em saúde e, em especial, da terapia intensiva. O tipo do cuidado prestado em UTI é altamente dependente do funcionamento da equipe e pouco focado na *performance* de um profissional isolado. Certamente, ações individuais podem causar dano ao paciente, mas a UTI é um lugar onde as abordagens sistemáticas e a integração entre as diferentes disciplinas podem ajudar a garantir um cuidado seguro e uma assistência de alta qualidade (STOCKWELL; SLONIM, 2006).

A Declaração de Viena, assinada, em 2009, por sociedades de Medicina intensiva, de países de vários continentes, reconhece a importância da segurança do paciente e destaca que, sem um ambiente seguro, não é possível prestar um cuidado de qualidade. Enfatiza a complexidade do cuidado em terapia intensiva e afirma que a melhoria dos níveis de segurança dos pacientes críticos é alcançável nas UTI de todos os países, independente dos recursos disponíveis. Outro ponto de destaque é o incentivo ao desenvolvimento de critérios de segurança para terapia intensiva de aplicação universal, medida que contribuirá para aprimorar a segurança das práticas e aumentar a efetividade e qualidade do cuidado, beneficiando os pacientes tanto na dimensão individual quanto na coletiva (MORENO; RHODES; DONCHIN, 2009). A Associação Brasileira de Medicina Intensiva é signatária dessa declaração e nesse sentido a perspectiva futura é de melhoria da segurança nas UTI do Brasil considerando a amplitude das ações propostas no documento.

A alta complexidade do cuidado em terapia intensiva e as condições clínicas dos pacientes tornam o sistema vulnerável e susceptível a incidentes de

segurança (MARTÍN; RUIZ, 2006, SHOSTEK, 2007, STOCKWELL; SLONIM, 2006, VALENTIN et al., 2006).

Complexidade é o grau em que os componentes de um sistema são especializados e interdependentes; verifica-se que os sistemas complexos são mais susceptíveis a erros. (STOCKWELL; SLONIM, 2006).

A complexidade do cuidado crítico, geralmente, requer tomada de decisões urgentes e de alto risco, muitas vezes com dados incompletos e por pessoal com níveis variados de treinamento (CULLEN et al., 1997). Essas características tornam os pacientes críticos particularmente vulneráveis a eventos adversos devidos à gravidade e à instabilidade das patologias, bem como a necessidade frequente de intervenções de alto risco e o emprego de vários medicamentos (MOYEN; CAMIRÉ; STELFOX, 2008).

O processo de utilização de medicamentos em terapia intensiva é considerado um exemplo da complexidade do cuidado e das interações que ocorrem entre os diversos profissionais de saúde na assistência ao paciente crítico.

A prescrição de múltiplos medicamentos, muitas vezes de índice terapêutico estreito, na maioria das vezes administrados por via parenteral e considerando a gravidade dos pacientes, torna a farmacoterapia um fator de risco importante para eventos adversos ao paciente (KANE-GILL; WEBER, 2006, LEAPE et al., 1999, MARTIN; RUIZ, 2006, VALENTIN et al., 2006).

Cullen et al. (1997) verificaram que os pacientes em UTI recebem duas vezes mais medicamentos que os pacientes de unidades de cuidados gerais. Os pesquisadores detectaram, também, que os pacientes em UTI têm maior taxa de EAM que os de outras unidades. Mas o que valorizou os resultados dessa investigação foi ter demonstrado que, após ajustar pelo número de medicamentos, a diferença entre as taxas de EAM em UTI e em outras unidades desaparece. Assim, uma alternativa para minimizar os EAM em UTI pode ser reduzir o número de medicamentos.

Por meio da técnica de observação direta, identificou-se que, para cada cinco doses de medicamentos administrados na UTI, uma estava incorreta e a maioria dos eventos adversos potenciais ocorreram nas fases de administração e dispensação dos medicamentos. Os erros de medicação mais frequentes foram erros de omissão (23%), erro de dose (20%), de medicamento errado (16%), de técnica de administração errada (15%) e IM(10%). A causa de erro de medicação

mais prevalente com 23% de frequência foi a falta de conhecimento de enfermeiros e médicos sobre medicamentos (KOPP et al., 2006).

Em um estudo multicêntrico de segurança do paciente em UTI realizado em 29 países, incluindo o Brasil, detectou-se que a prevalência de EAM relacionados às fases de prescrição e administração, a taxa foi de 10,5 eventos/100 pacientes/dia (VALENTIN et al., 2006).

Kane-Gill et al. (2006) analisaram, retrospectivamente, os EAM notificados de 1997 a 2001, em uma UTI. O critério de inclusão abrangeu EAM causado por medicamento de alto custo e alta frequência de utilização. Os fármacos mais envolvidos com EAM foram heparina, morfina, fentanila, piperacilina+tazobactam, fenitoína, tacrolimus e vancomicina. Concluíram que as prioridades de monitorização de EAM em UTI não devem ser determinadas apenas pelo custo, mas é necessário considerar o potencial do fármaco para causar dano e também sua frequência de utilização.

Os fatores de risco para EAM em UTI relacionados ao paciente, aos profissionais de saúde, aos medicamentos, ao ambiente e os organizacionais são apresentados no Quadro 1. As medidas de prevenção dos EAM em UTI devem ser elaboradas considerando a influência desses fatores. Vale ressaltar que os EAM pode ser determinados por fatores relacionados ao processo de utilização e também por RAM e IM.

Fator	Fatores específicos de risco
<p align="center">Paciente</p> <p>(HUSSAIN; KAO, 2005; VALENTIN et al., 2006, MOYEN; CAMIRÉ; STELFOX, 2008; CAMIRÉ; MOYEN; STELFOX, 2009).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Extremos de idade; - internação prolongada; - necessidade de sedação e ventilação mecânica; - gravidade da doença.
<p align="center">Profissionais de Saúde</p> <p>(MORRISON et al., 2001; FAHRENKOPF et al., 2008; CAMIRÉ; MOYEN; STELFOX, 2009).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inexperiência em terapia intensiva; - falta de conhecimento de farmacologia aplicada a terapia intensiva; - estado psicológico (depressão, burn out); - privação de sono.
<p align="center">Medicamentos</p> <p>(CULLEN et al., 1997; VAN DEN BEMT, et al., 2002, KANE-GILL; WEBER, 2006 ;KOPP et al, 2006 ; MOYEN; CAMIRÉ; STELFOX, 2008; CAMIRÉ; MOYEN; STELFOX, 2009, VALENTIN et al, 2009).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Uso frequente de medicamentos parenterais; - programação de bombas de infusões; - infusões baseadas em peso estimado ou em determinação imprecisa; - número elevado de medicamentos prescritos; - medicamentos de baixo índice terapêutico; - classes terapêuticas mais prescritas (agentes cardiovasculares, sedativos e analgésicos, anticoagulantes e anti-infecciosos); - alterações frequentes da farmacoterapia prescrita; - ausência de conciliação de medicamentos na admissão e na alta.
<p align="center">Ambiente</p> <p>(DONCHIN et al., 2003, MOYEN; CAMIRÉ; STELFOX, 2008, CAMIRÉ; MOYEN; STELFOX, 2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ambiente complexo; - maior chance de erro devido às condições difíceis de trabalho; - estresse elevado; - alta rotatividade de paciente; - admissões de emergência; - falta de integração dos planos de cuidado dos vários profissionais; - procedimentos complexos e em número elevado; - incorporação de novas tecnologias sanitárias; - assistência em ritmo rápido; - maior risco de EAM em UTI médica que cirúrgica.
<p align="center">Organizacional</p> <p>(CATCHPOLE et al., 2007, DONCHIN et al., 2003, CAMIRÉ; MOYEN; STELFOX, 2009, VALENTIN et al., 2009)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Relação do número de paciente/enfermeiro; - ausência de sistemas de notificação de eventos adversos; - alta rotatividade de recursos humanos; - falhas de comunicação na transferência de pacientes.

Quadro 1 - Fatores de Risco Para Eventos Adversos a Medicamentos em UTI

2.2 Relação entre interações medicamentosas e eventos adversos a medicamentos

As IM poderão ser benéficas ou nocivas, dependendo de vários fatores ligados ao medicamento, ao paciente ou às condições de utilização dos medicamentos (STREETMAN, 2000). Interações benéficas, ou desejáveis, têm por objetivo tratar doenças concomitantes, reduzir efeitos adversos, incrementar a eficácia ou permitir a redução da dose. Por outro lado, as interações nocivas são as que determinam redução do efeito ou resultados contrários aos esperados, aumento na incidência /perfil de reações adversas e no custo da terapêutica, sem incremento no benefício terapêutico (LISBOA, 2001).

As IM podem ser classificadas como EAM, desde que causem um dano ao paciente. Segundo as definições dos especialistas da OMS podem ser consideradas também um erro de medicação, pois elas podem ser evitáveis e, como erro, podem gerar ou não dano ao paciente (COMMITTEE OF EXPERTS ON MANAGEMENT OF SAFETY AND QUALITY IN HEALTH CARE, 2005). A significância clínica de uma interação é um dos principais fatores que vão determinar que ela se torne um EAM.

Na perspectiva do erro de medicação em hospitais, a IM é um erro de comissão que pode ocorrer nos processos prescrição e administração de medicamentos (HUGHES; ORTIZ, 2005). Os autores consideram que a análise de prescrição pelo farmacêutico seja um componente do processo dispensação; sendo assim ela pode ser considerada uma oportunidade para identificação de IM, interceptando esse tipo de erro de medicação.

Considerando que as IM podem lesar o paciente, todavia raramente o levam à morte, pode-se classificar como um erro de medicação a não observância das interações na escolha da farmacoterapia do paciente (ROSA, 2002). O autor ainda enfatiza que as IM são inequivocamente importantes, e que a sua detecção e adequado manejo, observando o contexto clínico e as possibilidades terapêuticas do paciente, poderão aperfeiçoar a segurança da utilização de medicamentos.

A dimensão do impacto das IM na segurança do pacientes é evidenciada por pesquisas que determinam a associação entre interações e EAM. Um estudo que analisou 447 casos fatais de EAM detectou que 26 (6%) deles foram

provocados por IM (KELLY, 2001a). Um relato de 227 casos de medicamentos que provocaram incapacidade permanente nos pacientes, identificou que cinco (2%) foram motivados por IM (KELLY, 2001b). Marcelino e Kelly (2001), investigando EAM que colocaram em perigo a vida dos pacientes, encontraram 846 casos sendo 93 (11%) provocados por IM. Em outra pesquisa sobre a significância de EAM, Kelly (2001c) descreveu 1520 eventos de importância clínica, sendo 121 (8%) provocados por IM.

Peterson e Bates (2001) chamam a atenção para o fato de que um número grande de estudos identificaram uma proporção elevada de IM potenciais, mas há escassa informação sobre a frequência dessas interações que resultaram em resultados adversos clinicamente importantes. Consideram que os estudos disponíveis sugerem que seja reduzido o número de interações que causam EAM. Mas ressaltam que, quando elas ocorrem, podem trazer ameaças à vida dos pacientes e destacam que as interações são evitáveis, principalmente empregando ações integradas de enfermeiros, farmacêuticos e médicos.

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

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

Uma estratégia para identificar essas interações e divulgar as informações, é a conciliação de medicamentos na transição do cuidado. Pronovost et al. (2003) foram pioneiros em destacar a importância da conciliação de

medicamentos na admissão e na transferência do paciente da UTI para as unidades de menor complexidade assistencial. A OMS preconiza a conciliação de medicamentos como uma solução para garantia da segurança ao paciente nos diferentes níveis assistenciais (WHO, 2007).

Medidas para melhoria da segurança do sistema de utilização de medicamentos são recomendadas por uma variedade de organizações internacionais de promoção da segurança do paciente e da qualidade em saúde e analisadas em diversas investigações. Direcionadas para a prevenção de IM, podemos citar a adoção de prescrição eletrônica integrada com sistema de suporte à decisão clínica, a conciliação de medicamentos na transição do cuidado e as ações clínico-assistenciais do farmacêutico (MOYEN; CAMIRÉ; STELFOX, 2008, BATES, 2007; KANE-GILL; WEBER, 2006, LEAPE; BERWICK; BATES, 2002; PETERSON; BATES, 2001).

Entretanto, apesar da evidência da efetividade da prescrição eletrônica e dos sistemas de suporte de decisão clínica para a segurança do paciente, pesquisas têm demonstrado que os médicos ignoram os alertas sobre IM emitidos por esses mecanismos. Uma das principais razões apresentadas pelos profissionais é a falta de informação objetiva sobre a relevância clínica das IM e suas consequências (KO et al., 2007, LUNA et al., 2007, PATERNO, 2009, VAN DER SIJS, 2008). A disponibilidade de informação adequada sobre a significância clínica das IM é essencial, principalmente, para os prescritores de UTI devido a complexidade do cuidado e a necessidade de decisões terapêuticas rápidas.

2.3 Interações medicamentosas em unidades de terapia intensiva

Diversas revisões relatam a importância das IM em UTI e sugerem que a idade avançada, o número de medicamentos administrados conjuntamente, a gravidade da doença e o tempo de internação na UTI sejam fatores predisponentes para a ocorrência de IM no paciente crítico. Pontuam que os profissionais de saúde que atuam em terapia intensiva devem familiarizar-se com os possíveis mecanismos de interações e saber identificar fatores como tempo de administração, dose, via e

fatores de risco individuais que são significativos para interação. O conhecimento dos profissionais, principalmente prescritores, sobre IM pode auxiliar na predição das mesmas e minimizar o impacto negativo por meio da monitorização adequada, quando a combinação for inevitável. Essa atitude da equipe de saúde contribui para a otimização e segurança da farmacoterapia em pacientes críticos (BOUCHER; WOOD; SWANSOM, 2006, PEA; FURLANUT, 2001, ROMAC; ALBERTSON, 1999, STREETMAN, 2000).

Spriet et al. (2009) destacam que, no doente crítico, a múltipla farmacoterapia contribui para as IM e os EAM. Além disso, o comprometimento da função renal e hepática, alterações circulatórias relacionadas a catecolamina, alteração do volume de distribuição dos medicamentos e obesidade são fatores que também contribuem para reduzir a segurança dos medicamentos nesses pacientes. Enfatizam que, em conjunto com a polifarmacoterapia, esses fatores explicam a variabilidade interindividual nas respostas farmacológicas e o risco elevado de ocorrer IM.

Outro fator preocupante na segurança da farmacoterapia de pacientes de UTI é a utilização de fármacos indutores do prolongamento do intervalo QT, devido ao risco de cardiotoxicidade. O prolongamento do intervalo QT está associado ao desenvolvimento de *torsades de pointes*, cuja relevância clínica levou a *Food and Drug Administration* a implementar diretrizes rigorosas para a determinação do potencial pró-arrítmico de novos fármacos durante o processo de aprovação. A exata incidência de *torsade de pointes* é pouco descrita, entretanto, o risco aumenta de modo proporcional ao prolongamento do intervalo QT (NG et al., 2008). Nos pacientes de terapia intensiva, certamente, o risco é alto, uma vez que outros fatores, como distúrbio eletrolítico, alteração do estado nutricional e idade avançada podem ser encontrados, além da possibilidade de IM farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, cuja consequência pode ser o aumento do intervalo QT.

As IM contribuem para a incidência de reações adversas em terapia intensiva e, muitas vezes, constituem uma complicação não reconhecida da farmacoterapia. A atividade do citocromo P450 e a ação da glicoproteína P são determinantes de importantes processos farmacocinéticos de um número significativo de fármacos e estão envolvidas nos mecanismos de interações clinicamente importantes (MOULY; MEUNE; BERGMANN, 2009).

Harrington e Gonzales (2004) analisaram no cenário da terapia intensiva o

impacto das interações fármaco-nutriente. Segundo as autoras, o enfermeiro intensivista deve conhecer a incidência, a prevenção e as complicações associadas com esse tipo de interação. Sugerem a implementação de ações multidisciplinares para prevenir e monitorar essas interações, destacando a importância do planejamento dos horários de administração dos medicamentos e da dieta para minimizar a incidência das interações com alimentos. As interações nutriente-fármaco, especialmente em pacientes em terapia nutricional enteral, apresentam importância significativa, pois além de causarem obstrução da sonda e reações adversas, podem também comprometer a efetividade terapêutica (LOURENÇO, 2001).

Estudo pioneiro na investigação de interações fármaco-fármaco em UTI foi desenvolvido na Espanha durante cinco meses e detectou 102 interações potenciais em 44,3% dos pacientes. A investigação abordou todos os medicamentos utilizados pelos pacientes (SIERRA et al., 1997).

Estudo realizado em uma UTI mista da Noruega com uma casuística de 191 pacientes, detectou que 58% deles apresentaram interações fármaco-fármaco potenciais. A mediana de medicamentos prescritos por paciente foi 7. Verificaram que 25 % das 274 IM detectadas eram susceptíveis de manejo. (NIELSEN; DYBWIK, 2004).

Monaghan, Falls e Olsen (1993), analisando as interações com antagonistas H₂ da histamina em pacientes de UTI, detectaram que 81,6% dos pacientes apresentaram, pelo menos, uma interação envolvendo essa classe terapêutica. Nas prescrições das UTI cardíaca e médica identificaram maior potencial de interações com medicamentos de índice terapêutico estreito. Recomendaram que os pacientes de terapia intensiva em uso de cimetidina ou ranitidina recebam maior monitorização, devido ao potencial de interação.

Estudo realizado em uma UTI da Venezuela com uma casuística de 35 pacientes detectou 116 interações, empregando um programa informatizado de análise de interações. As interações ocorrem em 86% dos pacientes. Em relação ao tipo, 55,2% das interações eram farmacocinéticas e 44,8% farmacodinâmicas. As interações clinicamente significativas corresponderam a 20% das IM (BUSTAMANTE et al., 2005).

O primeiro estudo investigando interações em UTI publicado no Brasil foi realizado em Fortaleza. Os pesquisadores determinaram a prevalência de interações

fármaco-fármaco e o perfil de medicamentos prescritos em duas UTI. A prevalência de interações foi de 90% e 95% nos pacientes admitidos na UTI pública e privada, respectivamente. Identificaram uma correlação estatisticamente significativa entre o número de medicamentos utilizados e o número de IM (MENEZES; MONTEIRO, 2000).

Em Santa Catarina, Hammes et al. (2008) também identificaram correlação positiva do número de medicamentos prescritos e o aumento das chances de ocorrência de potenciais interações, identificando a prevalência de 87,9% de interações em 140 pacientes investigados. Dos 188 tipos de interações fármaco-fármaco identificados, 29 eram clinicamente significativas.

Rossignoli, Guarido e Cestari (2006), em um estudo de avaliação de prescrições médicas de pacientes de uma UTI do interior do estado de São Paulo, detectaram a ocorrência de interação em 53% delas, sendo identificadas 74 combinações de fármacos que causaram interações. O número médio de medicamentos prescritos foi 12,41 e 37% deles estiveram envolvidos com interação.

Lima e Cassiani (2009) pesquisaram as interações fármaco-fármaco em uma UTI de hospital universitário de Fortaleza, empregando o *software Drug-Reax* da Micromedex e detectaram uma prevalência de 72,5% de pacientes com interações. Em relação ao mecanismo de ação, verificaram que 52,8% das interações eram farmacodinâmicas. As interações mais frequentes foram midazolam+fentanila, omeprazol+midazolam. As pesquisadoras destacaram a importância da participação do enfermeiro na monitorização das IM, por meio do seguimento e evolução dos sinais e sintomas dos pacientes, que pode contribuir para detectar e minimizar os efeitos adversos. Ressaltam a importância do conhecimento sobre IM aplicado à prática clínica, fator essencial para a efetividade das ações do enfermeiro intensivista na prevenção e monitorização das IM.

No Brasil, os estudos sobre IM em pacientes hospitalizados são escassos. Quase sempre, os estudos são limitados à determinação da frequência das IM potenciais, sem aprofundamento da relação desses eventos com a polifarmacoterapia, com grupos terapêuticos específicos ou com fatores de susceptibilidade do paciente, como a idade e a gravidade da condição clínica. Outro aspecto desses estudos é a base de dados utilizada para rastrear as interações, pois em geral a busca é feita manualmente empregando fontes de referência diferentes e assim pode-se subestimar as interações possíveis, dificultar a

comparação de resultados e a consolidação de taxas de interações no País (MOURA; RIBEIRO; MAGALHÃES, 2007).

Enfim, as publicações científicas internacionais sobre interações em UTI se constituem de revisões da literatura e estudos observacionais direcionados principalmente para a determinação da prevalência de interações fármaco-fármaco potenciais. Os estudos nacionais realizados em UTI além de determinar a frequência de IM potenciais, analisaram a significância clínica, as características e estratégias de monitorização das interações. Os estudos identificados que investigaram EAM em UTI foram realizados no exterior e não estabeleceram relação com a ocorrência de IM. Evidência-se assim, uma lacuna no conhecimento sobre os fatores determinantes de IM durante a internação em UTI, assim como sobre sua manifestação como EAM.

Este estudo, portanto, investigou as IM dos tipos fármaco-fármaco e fármaco-nutrição enteral potenciais em UTI e os fatores associados com sua ocorrência. Além de determinar a frequência de EAM e identificar os eventos relacionados com IM. Pretende-se com isso contribuir para o avanço do conhecimento sobre a segurança da utilização de medicamentos em UTI e assim promover uma melhoria na qualidade da assistência à saúde no país.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos gerais

- ✓ Analisar e classificar as interações medicamentosas potenciais dos tipos fármaco-fármaco e fármaco-nutrição enteral e os eventos adversos a medicamentos detectados, em pacientes internados na UTI de um hospital de ensino de Belo Horizonte, Minas Gerais, no período de janeiro a dezembro de 2007.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Determinar a frequência de interações medicamentosas potenciais dos tipos fármaco-fármaco e fármaco-nutrição enteral detectadas nas prescrições de 24 horas, na do dia referente a mediana da internação e na da alta.
- ✓ Classificar as interações medicamentosas potenciais em relação: ao mecanismo de ação, tempo de início, a gravidade, a qualidade da evidência científica, o manejo, a monitorização e implicações clínicas potenciais.
- ✓ Analisar as associações entre a ocorrência de interações medicamentosas potenciais e as características do paciente e da farmacoterapia.
- ✓ Identificar os eventos adversos a medicamentos empregando critérios de rastreabilidade e determinar sua frequência e classificação em relação a causalidade, gravidade e tipo.
- ✓ Identificar os eventos adversos a medicamentos relacionados a interação medicamentosa.
- ✓ Analisar as associações entre eventos adversos a medicamentos e as características do paciente e da farmacoterapia.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

O delineamento do estudo é transversal e correlacional descritivo. Nas investigações com delineamento transversal, as variáveis são identificadas num ponto no tempo e as relações entre as mesmas são determinadas (HARTUNG; TOUCHETTE, 2009, SOUSA; DRIESSNACK; MENDES, 2007).

Os estudos correlacionais envolvem a investigação sistemática da natureza das relações ou associações entre as variáveis, em vez de relações diretas de causa e efeito. Delineamentos correlacionais, tipicamente transversais, analisam direção, grau, magnitude e força das relações ou associações. Os estudos correlacionais descritivos descrevem as variáveis e as relações que ocorrem naturalmente entre as mesmas (SOUSA; DRIESSNACK; MENDES, 2007).

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado na UTI de um hospital público geral de ensino de Belo Horizonte, Minas Gerais, que realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência, sendo referência no sistema municipal e estadual de Saúde no atendimento aos pacientes portadores de patologias de média e alta complexidade.

Integrado ao Sistema Único de Saúde - SUS, o hospital atende a uma clientela universalizada, 95% dos pacientes são provenientes do SUS e os outros 5% são atendidos por outros convênios ou são particulares. Cerca de 40% do total é proveniente do interior do Estado de Minas Gerais.

A UTI do hospital é caracterizada como geral, possui 18 leitos e atende pacientes clínicos e cirúrgicos. Presta assistência em cirurgia cardiovascular, neurocirurgia, transplante de medula óssea e de órgãos sólidos (rim, pulmão, coração, fígado e pâncreas).

A equipe multiprofissional é composta de médicos, médicos residentes, fisioterapeutas, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem.

A prescrição médica é realizada em impresso com cópia carbonada. O

sistema de distribuição de medicamentos é individualizado direto. A administração de medicamentos é realizada pelo profissional de enfermagem responsável pelo cuidado integral ao paciente.

4.3 População e amostra

A população foi composta pelo universo de prontuários de pacientes internados, nos meses de janeiro a dezembro de 2007, por período igual ou superior a cinco dias na unidade de terapia intensiva do hospital estudado. Pacientes hospitalizados por mais de cinco dias apresentam mais chances de apresentar EAM do que os hospitalizados por menor tempo (STROM, 2000).

A amostra de conveniência englobou os prontuários dos pacientes que preencherem os seguintes critérios de inclusão: pacientes maiores de dezoito anos, internação igual ou superior a cinco dias, prescrição contendo dois ou mais medicamentos nos seguintes momentos da internação na UTI: 24 horas, no meio da internação e no dia da alta. A prescrição de 24 horas correspondeu a elaborada 24 horas após a admissão. Para identificar o dia referente ao meio da internação determinou-se a mediana da internação de cada paciente e portanto, neste estudo, a prescrição desse dia será denominada prescrição da mediana da internação. A prescrição da alta refere-se a prescrição do último dia na UTI.

A escolha da prescrição de 24 horas de internação para coleta de dados foi baseada em Biswal et al. (2006) que verificaram, em um estudo de utilização de medicamentos em UTI, que após esse momento da internação iniciam-se os ajustes terapêuticos na prescrição, elevando o número de medicamentos prescritos de forma correlacionada com o do tempo de internação. Para avaliar o efeito do tempo de internação na incidência de IM, optou-se por analisar as prescrições do dia referente à mediana da internação e do dia da alta.

O estudo das interações, na alta, justifica-se pela preocupação com a transição do cuidado, como fator desencadeante de riscos para segurança do paciente (PRONOVOST et al., 2003).

A relação de pacientes internados em 2007 foi obtida a partir do sistema

de informações do censo hospitalar da instituição de saúde estudada.

4.4 Aspectos éticos

A investigação foi desenvolvida respeitando todos os princípios éticos constantes da Resolução nº196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Não houve intervenção direta com os pacientes ou profissionais de saúde, o que isentou a necessidade de utilização do formulário de consentimento livre e esclarecido. O sigilo e a confidencialidade dos dados coletados foram assegurados.

O projeto foi aprovado pela Diretoria de Ensino e Pesquisa da instituição investigada e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, sob o número ETIC 43/08 (Anexo A).

4.5 Estudo piloto

O estudo piloto demonstrou que as informações necessárias ao estudo estavam disponíveis nos prontuários. Realizou ajustes nos instrumentos de coleta de dados e incluiu critérios de rastreabilidade que não constavam da versão inicial. A proposta de análise estatística mostrou-se adequada para os objetivos do estudo. O período de realização do estudo piloto foi dezembro de 2008 a março de 2009.

4.6 Procedimentos para a coleta de dados

A técnica de coleta de dados foi a análise documental e consistiu na revisão retrospectiva dos prontuários selecionados.

A coleta de dados foi realizada na sala de pesquisa de prontuários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística da instituição investigada.

Coletaram-se, nos prontuários, informações relativas a: características demográficas e clínicas dos pacientes, farmacoterapia, terapia nutricional enteral e aspectos da história clínica relevantes para investigação de eventos adversos a medicamentos. Para obter essas informações foram consultados os seguintes documentos ou seções do prontuário: registro de internação em unidade de terapia intensiva, nota de admissão, anamnese, evolução do paciente, observações de enfermagem, resultados de exames laboratoriais e prescrições.

4.6.1 Instrumentos empregados

4.6.1.1 Desenvolvimento do instrumento para coleta de dados

Desenvolveu-se, para a operacionalização da coleta de dados, o instrumento “Identificação de Interações Medicamentosas e Eventos Adversos a Medicamentos” (Apêndice A). O referido instrumento foi constituído de cinco seções:

- I. **Caracterização demográfica e clínica dos pacientes:** composta de variáveis categóricas e variáveis quantitativas discretas. As variáveis categóricas foram sexo, tipo de tratamento, desfecho e diagnóstico de admissão. As variáveis quantitativas foram: idade, índice de comorbidade de Charlson, índice *Simplified Acute Physiologic Score* - SAPS II e tempo de internação (diferença entre as data de alta e de internação).
- II. **Prescrição:** compreendeu três subseções referentes às prescrições de 24 horas, da mediana da internação e da alta, com variáveis comuns a todas. Essa seção destinou-se a a transcrição dos medicamentos prescritos e da terapia nutricional enteral. As variáveis categóricas foram: medicamento prescrito, medicamento administrado, via de administração, tipo de prescrição e uso de nutrição enteral.
- III. **Interações Medicamentosas:** seção destinada ao registro das IM. As IM detectadas nesse estudo englobaram as interações fármaco-fármaco e fármaco-nutrição enteral identificadas em 24 horas, na mediana da internação e na alta. Para identificar as interações foi empregado o

software Drug-Reax(DRUG-REAX, 2009).

- IV. **Critérios de Rastreabilidade Identificados:** seção composta de critérios de rastreabilidade para EAM preconizados pelo Institute for Healthcare Improvement e outros, descritos na literatura e aplicáveis à terapia intensiva tais como: utilização de poliestirenosulfonato de cálcio; relato de sedação excessiva e elevação de creatinina ou ureia sérica (GRIFFIN; RESAR, 2007, RESAR et al., 2006, RESAR; ROZICH; CLASSEN, 2003 ROZICH.; HARADEN; RESAR,2003).
- V. **Evento(s) Adverso(s) a Medicamento(s):** abrangeu as seguintes variáveis categóricas: EAM, interação como determinante do EAM, classificação da RAM, tipo de EAM, causalidade e gravidade. A variável EAM era estratificada em RAM e erro. Na categoria erro foram incluídos somente aqueles que causaram dano ao paciente.

4.6.1.2 Desenvolvimento do instrumento para análise de eventos adversos a medicamentos

O instrumento “Análise de Eventos Adversos a Medicamentos” (Apêndice B) foi desenvolvido com base nos critérios empregados na avaliação de eventos adversos em hospitais e em modelos de formulários de farmacovigilância hospitalar disponíveis na literatura (FIGUEIRAS; NAPCHAM; BERGSTEN-MENDES, 2002, OTERO; DOMÍNGUEZ-GIL, 2000, SOUSA, 2004, THURMANN, 2001).

O instrumento foi elaborado para registrar a evolução clínica do paciente, os exames laboratoriais, as anotações de enfermagem relativas a medicamentos e os medicamentos utilizados nos últimos 60 dias e durante a internação. Essas informações foram empregadas para identificação e análise dos prováveis EAM. Os EAM detectados eram registrados no instrumento “Identificação de Interações Medicamentosas e Eventos Adversos a Medicamentos” (Apêndice A).

4.6.2 Operacionalização da coleta de dados

4.6.2.1 Caracterização demográfica e clínica dos pacientes

A caracterização demográfica dos pacientes e as informações sobre data de internação e alta, tipo de tratamento foram coletadas do registro de internação em terapia intensiva e da evolução clínica, disponíveis no prontuário.

A caracterização clínica dos pacientes foi realizada com base nos diagnósticos de admissão e nos índices de gravidade e prognóstico: SAPSII e comorbidade de Charlson. Esses índices já foram validados em UTI e atualmente são empregados na prática clínica e em investigações (LE GALL; LEMESHOW; SAULNIER, 1993, POSES et al., 1996).

O índice SAPS II foi determinado considerando as primeiras 24 horas de admissão, o cálculo foi realizado com base na planilha eletrônica disponível em <http://www.sfar.org/scores2/saps2.html>. Os parâmetros laboratoriais e as informações clínicas para cálculo desses índices foram extraídas das seções do prontuário: sumário de exames laboratoriais, nota de admissão e observações de enfermagem (Anexo B).

O SAPS II é um índice de medida de gravidade aceito internacionalmente e empregado para a avaliação de gravidade e prognóstico dos pacientes adultos internados em terapia intensiva. É composto por dezessete variáveis, sendo doze fisiológicas agudas (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, temperatura, fração inspirada de oxigênio, débito urinário, ureia sérica, leucócitos, potássio sérico, sódio sérico, bicarbonato sérico, bilirrubina e escala de coma de Glasgow), idade, tipo de admissão (cirurgia programada, não programada, internação clínica) e três variáveis relacionadas com doença preexistente (AIDS, neoplasia metastática e neoplasia hematológica). O escore final do índice, resultante do somatório da pontuação das variáveis, indica a gravidade do paciente que será tão maior quanto maior for a pontuação obtida, além de estimar a probabilidade de sobrevivência. Consideram-se para a pontuação os piores dados das primeiras 24 horas de internação do paciente na UTI (LE GALL; LEMESHOW; SAULNIER, 1993, TRANQUITELLI; PADILHA, 2007).

O índice de comorbidade de Charlson foi obtido pela soma dos respectivos escores das condições clínicas do paciente coletadas, das informações disponíveis no prontuário. As informações clínicas e demográficas para cálculo desse índice foram extraídas das seções nota de admissão e autorização de internação hospitalar (Anexo C).

O índice de comorbidade de Charlson é um método de classificação de gravidade que utiliza dados dos diagnósticos secundários e da idade para atribuir um risco de morte ao paciente. Para construir um índice que discriminasse o prognóstico de paciente em termos da mortalidade no período de até um ano, foram avaliadas trinta condições clínicas presentes em uma coorte de 604 casos revistos no New York Hospital (Nova York, Estados Unidos). Com base no risco relativo, dezenove condições clínicas foram selecionadas para compor o índice de comorbidade de Charlson, por apresentarem um risco relativo derivado de análise de sobrevivência (*proportional hazards model*) maior que 1,2. Para cada uma dessas condições, foi atribuída uma pontuação, representada por um peso que varia entre um e seis. Para gerar um escore único, a idade do paciente também tem um peso: a partir dos 50 anos, cada período de dez anos corresponde a um ponto adicional no índice (CHARLSON et al., 1994, CHARLSON et al., 1987). Poses et al. (1996) determinaram que o índice de comorbidade de Charlson é um preditor eficiente do prognóstico de pacientes críticos.

Os diagnósticos de admissão foram identificados na autorização de internação hospitalar ou na nota de admissão e foram classificados segundo o código internacional de doenças da décima edição (CID 10) traduzido para o Português pelo Centro Colaborador da Organização Mundial de Saúde para a Classificação de Doenças em Português – CBCD (OMS, 2008).

Os diagnósticos identificados e os escores de gravidade obtidos foram registrados no instrumento constante no Apêndice A.

4.6.2.2 Perfil da farmacoterapia

O nome do fármaco dos medicamentos prescritos segundo o nome comercial, constantes da seção prescrição do instrumento constante no Apêndice A,

foi identificado por meio de consulta ao banco de dados de medicamentos disponível no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Realizou-se previamente a digitação dos dados das tabelas de classificação de medicamentos para permitir o relacionamento do medicamento com sua característica no Access Office 2003.

As tabelas de classificação dos medicamentos foram elaboradas com variável categórica politômica e dicotômica (sim ou não). A variável politômica refere-se aos grupos anatômicos e terapêuticos da classificação *Anatomical Therapeutical Chemical*- ATC. O Quadro 2 apresenta os grupos anatômicos e terapêuticos de acordo com o primeiro nível da classificação ATC (WHO, 2009).

Grupos Anatômicos e Terapêuticos	
A	Aparelho digestivo e metabolismo
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos
C	Aparelho cardiovascular
D	Medicamentos dermatológicos
G	Aparelho genito urinário e hormônios sexuais
H	Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas
J	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico
L	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
M	Sistema músculo esquelético
N	Sistema nervoso
P	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
R	Aparelho respiratório
S	Órgãos dos sentidos
V	Vários

Quadro 2 - Grupos anatômicos e terapêuticos de acordo com o primeiro nível da classificação ATC (WHO, 2009).

As variáveis dicotômicas foram: indutor do citocromo P450, substrato do citocromo P450, inibidor do citocromo P45 e ação sobre a glicoproteína P (LACY et al., 2007, ZHOU et al., 2007); indução do prolongamento do intervalo QT do

eletrocardiograma (ARIZONA CENTER FOR EDUCATION AND RESEARCH ON THERAPEUTICS, 2009); índice terapêutico estreito (DRUGDEX, 2008; Du SOUICH, 2001). Essas variáveis visaram a conhecer o perfil de segurança e farmacoterápico dos medicamentos utilizados na UTI investigada e a classificação foi realizada segundo as referências apresentadas. Além disso essas características farmacológicas são descritas na literatura como fatores relacionadas a ocorrência de IM.

4.6.2.3 Identificação e classificação das interações medicamentosas

As IM foram identificadas empregando o *software Drug-Reax System* da *Thomson Healthcare* (DRUG-REAX, 2009). Estudos comparativos, de bases de dados especializadas em identificação de IM, demonstraram que o *Drug-Reax System* apresenta adequada capacidade de detecção de interações, sendo aplicável na prática assistencial e em investigações científicas (ABARCA et al., 2004; VONBACK et al., 2008).

Em função da língua utilizada no *software* foi elaborada, uma relação, em Inglês, dos nomes dos fármacos utilizando o *Martindale The Extra Pharmacopeia* versão eletrônica, também disponível na *Thomson Healthcare* (MARTINDALE, 2009).

O *Drug-Reax* e o *Martindale* fazem parte da *Micromedex Healthcare series* editada pela *Thomson Healthcare*, cujo acesso está disponível no portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES.

Os nomes dos fármacos de todos os medicamentos constantes na prescrição e administrados ao paciente foram digitados em Inglês na planilha “Interact” da tela principal do *Micromedex Healthcare series*. As IM detectadas foram registradas no instrumento de pesquisa (Apêndice A).

As monografias das interações, apresentadas no *software Drug-Reax*, foram salvas em um documento formato Word e posteriormente analisadas pelo investigador para classificar as interações. A tabela de classificação das IM era composta das variáveis categóricas: monitorização, manejo, tempo de início,

gravidade, mecanismo de ação, processo, reação adversa a medicamento induzida pela interação. As variáveis empregadas na classificação das IM e suas respectivas definições são apresentadas no Apêndice C.

As interações identificadas no estudo são consideradas potenciais porque expressam a possibilidade de ocorrência de uma interação, cuja manifestação clínica pode ter ocorrido ou não (HORN; HANSTEN; CHAN, 2007). As interações fármaco-nutrição enteral também são potenciais.

Foram excluídas as interações potenciais que, segundo o *software Drug-Reax*, ocorrem com doses superiores a 300mg. O emprego desse critério justifica-se porque o ácido acetilsalicílico, na prática clínica da terapia intensiva, geralmente, é empregado em doses de 100mg, com finalidade terapêutica de antiagregante plaquetário.

4.6.2.4 Identificação de eventos adversos a medicamentos

A identificação de EAM foi realizada segundo o método de monitorização intensiva e adotando critérios de rastreabilidade de medicamentos. Trata-se de um método baseado na coleta de dados de pacientes hospitalizados. A informação é obtida do prontuário médico por farmacêuticos ou enfermeiros. É considerado método adequado para investigações científicas que buscam identificar RAM em uma unidade específica e por um tempo determinado, também é empregado em programas de farmacovigilância hospitalar (HEINECK; CAMARGO; FERREIRA, 2004; THURMANN, 2001). Os critérios de rastreabilidade, para a detecção de EAM, são as informações clínicas relativas à assistência ao paciente, que indicam com probabilidade razoável, que um evento ocorreu ou está ocorrendo (SZEKENDI, et al, 2006; GRIFFIN; RESAR, 2007).

Para identificação dos EAM ocorridos durante a internação foram coletados dados das seguintes seções do prontuário: anotações de evolução clínica do paciente, exames laboratoriais, anotações de enfermagem e as prescrições. A consulta a essas seções visava a identificar os critérios de rastreabilidade e também os diagnósticos, parâmetros clínicos, sintomas, queixas, complicações e ocorrências relatadas nos prontuários, que podem ser interpretados como EAM, conforme

descrito por Forster et al. (2008), Morimoto et al. (2004), Otero e Domínguez Gil(2000). As informações foram registradas no instrumento apresentado no Apêndice B. O resultado da análise e classificação dos EAM foi anotado no instrumento constante no Apêndice A.

Neste estudo, foram considerados EAM, as RAM e os erros de medicação identificados nos prontuários. Somente foram incluídos os erros de medicação que estavam descritos no prontuário e que resultaram em danos para o paciente. As RAM com causalidade, determinada pelo algoritmo de Naranjo como duvidosas não foram incluídas na investigação, porque referem-se a eventos, cuja relação causal pode ser improvável porque o medicamento envolvido não pode ser determinado com certeza ou porque doenças subjacentes podem propiciar explicações plausíveis.

A gravidade dos EAM foi classificada em : Leve - não requer tratamento específico ou antídoto e não é necessário suspender o medicamento; Moderado - exige modificação da terapêutica medicamentosa e apesar de não ser necessário suspender o medicamento pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico; Grave - potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico e contribui para o prolongamento da internação e Letal - contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente (NARANJO; BUSTO, 1991).

Os eventos adversos relacionados à terapia intravenosa: extravasamento, flebite e infiltração foram incluídos no estudo, somente quando o relato do médico ou enfermeiro constava a descrição (a sintomatologia e a definição do evento) e o medicamento associado ao evento. Na análise de causalidade de todos os eventos dessa categoria considerou-se a hipótese de causa alternativa. Esse critério foi adotado, porque esses eventos são determinados por fatores ligados ao dispositivo de infusão, ao indivíduo e ao medicamento. Portanto, na análise de causalidade foi considerado que esses eventos são um tipo de RAM, causada pelas propriedades físico-químicas do fármaco ou dos excipientes do fármaco (WILLS; BROWN, 1999).

A análise de causalidade foi realizada empregando um instrumento utilizado em farmacovigilância, qual seja o Algoritmo de Naranjo (Anexo D), empregado em outras investigações de eventos adversos a medicamentos (LOURO; ROMANO-LIEBER; RIBEIRO, 2007, NARANJO et al., 1981, SMITH et al., 2006).

A causalidade é a probabilidade de uma reação adversa ser consequência

do uso de um medicamento, quando se refere a um caso individual. É um julgamento clínico, sem necessariamente ter a certeza absoluta sobre as causas, mas baseado nos critérios preditivo (conhecimento prévio), temporal e diagnóstico (DIAS, 2008, EDWARDS; ARONSON, 2000).

As RAM foram classificadas, segundo a sistemática de Rawlins e Thompson, em: 1. reações dose dependentes (Tipo A) - geralmente caracterizadas por efeito aumentado de uma ação do fármaco, previsível a partir da ação farmacológica e 2. reações dose independentes (Tipo B) - inesperadas e não são, com facilidade, farmacologicamente previsíveis (EDWARDS; ARONSON, 2000).

4.7 Organização dos dados

O conjunto das informações coletadas foi digitado em um banco de dados criado no *software Access Office 2003*.

Para classificar os medicamentos e as interações detectadas os dados foram organizados em tabelas, segundo o modelo relacional. O modelo relacional distribui as informações em várias tabelas relacionadas entre si, evitando a digitação repetitiva, que pode gerar erros de digitação e a criação desnecessária de campos para abrigar a informação (RIBEIRO, 2007).

4.8 Análise estatística

4.8.1 Análise descritiva

A análise descritiva dos dados foi realizada determinando as frequências e porcentagens para as características das diversas variáveis categóricas e medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão e distância interquartil) para as quantitativas.

As variáveis respostas do estudo são: 1. ocorrência de interações potenciais em três momentos: em 24 horas, na mediana da internação e na alta. 2. ocorrência de eventos adversos a medicamentos durante a internação.

Na análise descritiva o diagnóstico foi agrupado em 22 capítulos segundo a tabela de três caracteres do CID10 (Anexo E) disponibilizado no site do Centro Colaborador da OMS, para a classificação de doenças em português (OMS, 2008).

4.8.2 Análise univariada

As variáveis categóricas foram comparadas com as variáveis respostas, a partir de tabelas de contingência, sendo aplicado, a elas, o teste qui-quadrado com correção de Yates, para comparação de proporções, quando existiam apenas duas categorias em cada variável. Caso houvesse mais que duas categorias era utilizado o teste de qui-quadrado sem correção. Na presença, de pelo menos, uma frequência esperada menor que cinco, foi utilizado o teste exato de Fisher. A categoria considerada como referência está indicada nas tabelas de resultados com o valor 1,0 na coluna para os valores de *odds ratio* (OR).

Na análise univariada, para a comparação entre as variáveis respostas e as variáveis quantitativas foi utilizado o teste t-student quando as suposições usuais do modelo (normalidade e homocedasticidade) eram atendidas. Caso contrário foi utilizado o teste de Mann-Whitney. As suposições do teste-t foram verificadas utilizando-se o teste de Shapiro-Wilk para normalidade e o de Levene para homocedasticidade (TRIOLA, 1999).

A variável resposta ocorrência de IM foi comparada com as seguintes variáveis explicativas referentes aos três momentos estudados:

1. Variáveis categóricas explicativas relativas ao paciente: sexo, idade, CID, desfecho, tipo de tratamento.
2. Variáveis categóricas explicativas relativas à farmacoterapia administrada: baixo índice terapêutico, indutor do citocromo P450, inibidor do citocromo P450, atividade da glicoproteína, substrato do citocromo P450 e indutor do prolongamento do intervalo QT,

administração de medicamentos das seguintes classes ATC: A, B, C, J, L, N e administração dos seguintes medicamentos: amiodarona, ciclosporina, clopidogrel, cloreto de potássio, fenitoína, fentanila, fluconazol, heparina, nifedipina, omeprazol, ranitidina, rifampicina e tacrolimus.

3. Variáveis quantitativas explicativas relativas ao paciente: SAPS II, índice de comorbidade de Charlson e tempo de internação.
4. Variáveis quantitativas explicativas relativas a farmacoterapia: número de medicamentos prescritos e número de medicamentos administrados. A variável número de medicamentos administrados foi estratificada segundo os conceitos da literatura: polifarmácia tradicional - maior ou igual a cinco, novo ponto de corte de polifarmácia sugerido na literatura - seis a nove, polifarmácia excessiva - maior ou igual a 10 (JYRKKA et al., 2009, KUIJPERS, 2008).

A variável resposta ocorrência de EAM foi comparada com as seguintes variáveis explicativas:

1. Variáveis categóricas explicativas relativas ao paciente: sexo, idade, diagnóstico, desfecho, tipo de tratamento.
2. Variáveis quantitativas explicativas relativas ao paciente e à assistência: SAPS II e tempo de internação.
3. Variáveis quantitativas explicativas relativas a farmacoterapia: número de medicamentos administrados e prescritos e administração de medicamentos das seguintes classes ATC: A, B, C, J, L, N.

4.8.3 Regressão logística

Foram desenvolvidos modelos de regressão logística múltipla onde foram inicialmente selecionadas todas as variáveis explicativas que obtiveram valor $p \leq 0,25$ na análise univariada.

Para os modelos relacionados à ocorrência de IM, o número de medicamentos administrados foi fixado e as demais variáveis foram inseridas no

modelo, até que o modelo final incluísse somente aquelas com significância estatística ou valor- $p < 0,05$, considerando também a importância clínica. De posse do modelo final foram ajustados os modelos alternativos, onde o número de medicamentos administrados na forma quantitativa foi substituído pelas diversas classificações na forma categórica. O modelo alternativo apontado como melhor foi aquele que apresentou menor valor para o critério de informação de Akaike (AIC) (HARRELL, 2001).

Para os modelos relacionados à ocorrência de eventos adversos, as variáveis explicativas com valor- $p \leq 0,25$ na análise univariada foram inseridas uma a uma. As variáveis com valor $p < 0,05$ foram avaliadas conjuntamente até que restassem aquelas com significância estatística e importância clínica.

A adequação do modelo final foi verificada a partir do teste de *Hosmer-Lemeshow*.

A análise univariada e a regressão logística múltipla foram feitas por meio do *software R*, versão 2.7.1.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização demográfica e clínica dos pacientes e perfil da farmacoterapia

A amostra do estudo foi composta de 299 pacientes. A seguir a Tabela 1 apresenta os dados demográficos e clínicos dos pacientes referentes às variáveis categóricas.

Tabela 1 - Caracterização demográfica e clínica de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Frequência	
	n	%
Sexo		
Masculino	148	49,5
Feminino	151	50,5
Idade (anos)		
< 60	171	57,2
≥ 60	128	42,8
Diagnóstico		
Doenças do aparelho circulatório	141	47,2
Neoplasias	41	13,6
Sintomas, sinais e achados anormais de exames não classificados em outra parte	25	8,4
Doenças do aparelho digestivo	24	8,0
Doenças do aparelho respiratório	20	6,7
Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas	11	3,7
Doenças do aparelho geniturinário	9	3,0
Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas	8	2,7
Doenças do sistema nervoso	7	2,3
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	6	2,0
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	2	0,7
Doenças do sangue, dos órgãos hematopoiéticos e transtornos imunitários	2	0,7
Gravidez, parto e puerpério	2	0,7
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	1	0,3
Desfecho		
Alta	239	79,9
Óbito	60	20,1
Tipo de tratamento		
Cirúrgico eletivo	127	42,5
Cirúrgico de urgência	68	22,7
Clínico	104	34,8

Nota-se equilíbrio entre os sexos dos pacientes, com maior frequência de pacientes com idade inferior a 60 anos (57,2%) e com diagnóstico de doenças do aparelho circulatório (47,2%). Observa-se que a maioria dos pacientes teve como desfecho da internação, a alta (79,9%). Em relação ao tipo de tratamento 65,2% deles foram submetidos a tratamento cirúrgico (42,5% cirúrgico eletivo e 22,7% cirúrgico de urgência).

As estatísticas descritivas dos índices de gravidade, do tempo de internação dos pacientes e da idade são apresentadas na Tabela 2. A idade média dos pacientes foi 54,5 anos. Em relação aos indicadores índice de comorbidade de Charlson, a mediana foi 3 e somente 25% (terceiro quartil) dos pacientes apresentaram valor maior que 4. Quanto ao Índice SAPS II o terceiro quartil foi 34, com um máximo de 69. O tempo de internação médio foi de 12,7 dias.

Tabela 2 - Descrição das variáveis explicativas quantitativas relativas aos pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Média	Dp	Mínimo	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máximo	IQR
Idade (anos)	54,5	17,0	18,0	42,0	57,0	68,0	88,0	26,0
Índice de co- morbidade de Charlson	2,8	1,9	0,0	1,0	3,0	4,0	10,0	3,0
Índice SAPS II	26,5	11,1	1,0	19,0	25,0	34,0	69,0	15,0
Tempo de internação (dias)	12,7	11,9	5,0	6,0	8,0	14,0	72,0	8,0

Dp: desvio padrão; 1ºQ: 1º quartil; 3ºQ: 3º quartil; IQR: Distância interquartil.

O número de medicamentos e de fármacos prescritos, para os 299 pacientes nos três momentos da internação, é apresentado na Figura 1. O número de medicamentos prescritos na alta foi 4293, o que demonstra uma redução em comparação com 6404 medicamentos em 24 horas. Observa-se que em 24 horas de internação foram prescritos 164 fármacos, momento da internação em que se empregou maior variedade de fármacos.

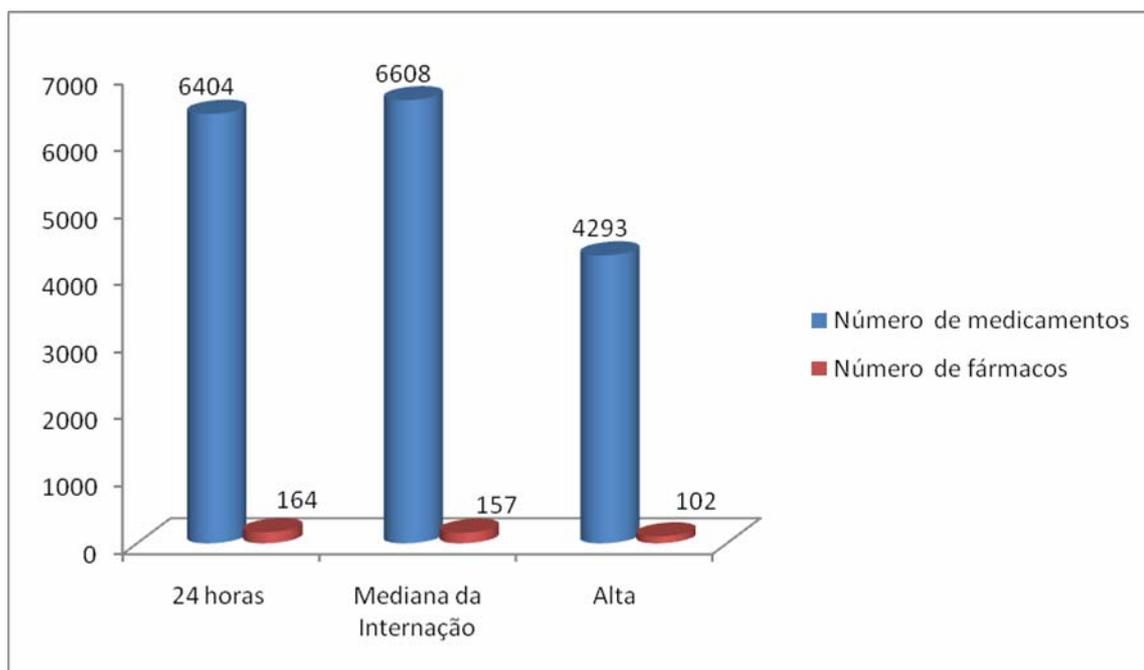


Figura 1 - Número de medicamentos e de fármacos prescritos nos três momentos de internação de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

A Tabela 3 apresenta, o tipo de prescrição e da administração dos medicamentos. A prescrição tipo “a critério médico” foi a mais prevalente em 24 horas (49,5%) e reduziu com a evolução da internação. Por outro lado, as prescrições com posologia definida (58,1%) foram as mais prevalentes na alta.

Tabela 3 - Descrição do tipo de prescrição e da administração de medicamentos em 24 horas, na mediana da internação e na alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Momento da Internação					
	24 horas		Mediana da Internação		Alta	
	n	%	n	%	n	%
Tipo de prescrição						
1) A critério médico	3.169	49,5	3.147	47,6	1.193	27,8
Posologia definida	2.627	41,0	2.856	43,2	2.494	58,1
Se necessária	608	9,5	605	9,2	606	14,1
2) Condicional	3.777	59,0	3.752	56,8	1.799	41,9
Posologia definida	2.627	41,0	2.856	43,2	2.494	58,1
Administração						
Sim	3.580	55,9	3.575	54,1	2.883	67,2
Não	2.824	44,1	3.033	45,9	1.410	32,8
Total	6.404	100,0	6.608	100,0	4.293	100,0

Para melhor compreensão do tipo de prescrição empregada nos diferentes momentos da internação, criou-se a variável “prescrição condicional” que é a junção de “a critério médico” com “se necessário” e realizaram-se comparações com prescrições do tipo “posologia definida”. As Tabelas 4, 5 e 6 apresentam as múltiplas comparações realizadas. Observa-se diferença com significância estatística (valor- $p \leq 0,05$) em todas as comparações.

Tabela 4 - Comparação do tipo de prescrição e da administração de medicamentos entre 24 horas e na mediana da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Momento da internação				Valor-p	OR	IC95%
	Mediana da Internação		24 horas				
	n	%	n	%			
Tipo de prescrição							
Posologia definida	2.856	43,2	2.627	41,0	0,012 ¹	1,1	1,02 a 1,17
Condicional	3.752	56,8	3.777	59,0		1,0	
Administração							
Sim	3.575	54,1	3.580	55,9	0,041 ¹	0,9	0,87 a 1,00
Não	3.033	45,9	2.824	44,1		1,0	

1: Teste Qui-quadrado com correção de Yates.

Tabela 5 - Comparação do tipo de prescrição e da administração de medicamentos entre 24 horas e na alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Momento da internação				Valor-p	OR	IC95%
	Alta		24 horas				
	n	%	n	%			
Tipo de prescrição							
Posologia definida	2.494	58,1	2.627	41,0	<0,001 ¹	2,0	1,8 a 2,2
Condicional	1.799	41,9	3.777	59,0		1,0	
Administração							
Sim	2.883	67,2	3.580	55,9	<0,001 ¹	1,6	1,5 a 1,8
Não	1.410	32,8	2.824	44,1		1,0	

1: Teste Qui-quadrado com correção de Yates.

Tabela 6 - Comparação do tipo de prescrição e administração de medicamentos entre na mediana da internação e na alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Características	Momento da Internação				Valor-p	OR	IC95%
	Alta		Mediana da internação				
	n	%	n	%			
Tipo de prescrição							
Posologia definida	2.494	58,1	2.856	43,2	<0,001 ¹	1,8	1,7 a 2,0
Condicional	1.799	41,9	3.752	56,8		1,0	
Administração							
Sim	2.883	67,2	3.575	54,1	<0,001 ¹	1,7	1,6 a 1,9
Não	1.410	32,8	3.033	45,9		1,0	

1: Teste Qui-quadrado com correção de Yates.

Quanto ao tipo de prescrição nota-se que a chance de ser posologia definida aumentou com a evolução da internação, já que a chance de apresentar essa característica na alta foi maior que em 24 horas e na mediana da internação (OR igual a 2,0 e 1,8 respectivamente) conforme Tabelas 5 e 6. Ainda identifica-se que a chance de o tipo de prescrição ser posologia definida na mediana da internação é maior que em 24 horas (OR = 1,1), como demonstra a Tabela 4.

Quanto à proporção de medicamentos administrados observa-se redução em relação a 24 horas na mediana da internação. Na alta foi administrada maior porcentagem dos medicamentos constantes da prescrição do que em 24 horas (Tabelas 4 e 5). Vale destacar ainda que maior proporção de medicamentos foram administrados na alta em relação a mediana da internação como evidencia-se na Tabela 6.

A maioria dos medicamentos foram administrados por via endovenosa ,nos três momentos de internação (Tabela 7). Identifica-se um incremento da via oral nas prescrições de alta, assim como um aumento da via nasoentérica na mediana da internação e na alta.

Tabela 7 - Distribuição da frequência das vias de administração dos medicamentos nos três momentos de internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Via de administração	24 horas						Mediana da internação						Alta					
	Administrado		Prescrito		Administrado		Prescrito		Administrado		Prescrito		Administrado		Prescrito			
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Endovenosa	2.526	89,4	2.906	81,2	5.432	84,8	2.728	89,9	2.547	71,2	5.275	79,8	1.181	83,8	1.695	58,8	2.876	67,0
Oral	25	0,9	268	7,5	293	4,6	29	1,0	385	10,8	414	6,3	63	4,5	576	20,0	639	14,9
Subcutânea	10	0,4	227	6,3	237	3,7	11	0,4	261	7,3	272	4,1	11	0,8	263	9,1	274	6,4
Nasoentérica	7	0,2	69	1,9	76	1,2	19	0,6	228	6,4	247	3,7	20	1,4	196	6,8	216	5,0
Inalatória	3	0,1	57	1,6	60	0,9	2	0,1	98	2,7	100	1,5	1	0,1	104	3,6	105	2,5
Nasogástrica	1	<0,1	12	0,3	13	0,2	0	0,0	7	0,2	7	0,1	1	0,1	0	0,0	1	<0,1
Tópica	0	0,0	7	0,2	7	0,1	0	0,0	9	0,3	9	0,1	0	0,0	12	0,4	12	0,3
Sublingual	4	0,1	0	0,0	4	0,1	1	0,0	0	0,0	1	<0,1	2	0,1	1	<0,1	3	0,1
Oftálmica	0	0,0	4	0,1	4	0,1	0	0,0	5	0,1	5	0,1	0	0,0	13	0,5	13	0,3
Nasal	2	0,1	1	<0,1	3	0,1	2	0,1	0	0,0	2	<0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Retal	0	0,0	3	0,1	3	0,1	1	<0,1	4	0,1	5	0,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ostomias	0	0,0	2	0,1	2	<0,1	0	0,0	6	0,2	6	0,1	0	0,0	9	0,3	9	0,2
Intramuscular	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	8	0,6	0	0,0	8	0,2
Não consta	246	8,7	24	0,7	270	4,2	240	7,9	25	0,7	265	4,0	123	8,7	14	0,5	137	3,2
Total	2.824	100,0	3.580	100,0	6.404	100,0	3.033	100,0	3.575	100,0	6.608	100,0	1.410	91,8	2.883	100,0	4.293	100,0

A Tabela 8, apresentada na página seguinte, mostra a classificação dos medicamentos segundo o primeiro nível da classificação ATC e as características dos medicamentos prescritos e administrados constantes das prescrições. Nota - se que os medicamentos do grupo B foram os mais prescritos e administrados nos três momentos da internação.

Nas prescrições de 24 horas, observa-se que os medicamentos mais prescritos foram os dos grupos ATC B (31,8%) e ATC N (26,8%) e ATC C (17,2%).

Analisando-se o perfil dos medicamentos administrados nas prescrições de 24 horas, verifica-se que ocorreu um aumento da proporção dos grupos B e J da classificação ATC, em comparação com os medicamentos prescritos. Os grupos N e C sofreram redução.

Nas prescrições da mediana da internação observa-se que os medicamentos prescritos dos grupos B (29,5%), N (26,6%) e C (18,9%) da classificação ATC, foram os mais frequentes. Em relação aos medicamentos administrados ocorreu o mesmo fato verificado nas prescrições de 24 horas, uma elevação da proporção de medicamentos dos grupos B, J e redução dos grupos N, C e A.

A distribuição dos medicamentos prescritos e administrados na alta (Tabela 8) mostra que os medicamentos do grupo B (30,9%), do grupo N (21,3%) e do grupo A (17,4%) da classificação ATC foram os mais prescritos. Considerando-se a administração, os medicamentos do grupo B responderam por 39,9 %, seguidos dos grupos C (15,5%) e A (12,6%).

Tabela 8 - Distribuição dos medicamentos prescritos e administrados nos três momentos da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	24 horas				Mediana da internação				Alta			
	Prescrito		Administrado		Prescrito		Administrado		Prescrito		Administrado	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ATC – Nível 1												
A - Aparelho Digestivo e Metabolismo	929	14,5	434	12,1	941	14,2	442	12,4	745	17,4	364	12,6
B - Sangue e Órgãos Hematopoiéticos	2038	31,8	1567	43,8	1948	29,5	1428	39,9	1328	30,9	1149	39,9
C - Aparelho Cardiovascular	1099	17,2	475	13,3	1247	18,9	561	15,7	681	15,9	446	15,5
D - Medicamentos Dermatológicos	11	0,2	11	0,3	19	0,3	19	0,5	24	0,6	24	0,8
G - Aparelho genito-urinário e hormônios sexuais	2	0,0	2	0,1	3	0,1	3	0,1	3	0,1	3	0,1
H - Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas	121	1,9	117	3,3	138	2,1	135	3,8	119	2,8	118	4,1
J - Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	326	5,1	324	9,1	319	4,8	317	8,9	268	6,2	266	9,2
L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	42	0,7	42	1,2	57	0,9	57	1,6	62	1,4	62	2,2
M - Sistema musculoesquelético	8	0,1	6	0,2	10	0,2	4	0,1	6	0,1	6	0,2
N - Sistema nervoso	1716	26,8	509	14,2	1759	26,6	472	13,2	914	21,3	322	11,2
R – Aparelho respiratório	108	1,7	89	2,5	161	2,4	131	3,7	131	3,1	111	3,9
S - Órgãos dos sentidos	2	<0,1	2	0,1	4	0,1	4	0,1	11	0,3	11	0,4
V - Vários	2	<0,1	2	0,1	2	<0,1	2	0,1	1	<0,1	1	<0,1
Total	6404	100,0	3580	100,0	6608	100	3575	100,0	4293	100	2883	100,0
Índice terapêutico estreito	1423	22,2	693	19,4	1480	22,4	705	19,7	882	20,6	580	20,1
Indutor de citocromo P450	223	3,5	208	5,8	299	4,5	278	7,8	304	7,1	273	9,5
Inibidor de citocromo P450	1852	28,9	873	24,4	1983	30,0	915	25,6	1046	24,4	686	23,8
Ação na glicoproteína P	2283	35,7	994	27,8	2422	36,7	1057	29,6	1472	34,3	842	29,2
Substrato de citocromo P450	2167	33,8	1116	31,2	2386	36,1	1235	34,6	1421	33,1	997	34,6
Indutor do prolongamento do intervalo QT	135	2,1	111	3,1	176	2,7	148	4,1	139	3,2	114	4,0

A distribuição das frequências referentes às características farmacológicas dos medicamentos administrados em 24 horas, de interesse para estudos de IM e segurança de medicamentos foram: índice terapêutico estreito (19,4%), indutor de citocromo P450 (5,8%), inibidor de citocromo P450 (24,4%), ação na glicoproteína P (27,8%), substrato de citocromo P450 (31,2%) e indutor do prolongamento do intervalo QT (3,1%). Dos medicamentos administrados na mediana da internação 25,6% eram inibidores do citocromo P450, e 34,6% eram substratos do citocromo P450 e 29,6% apresentavam ação sobre a atividade da glicoproteína P. Em relação às características farmacológicas dos medicamentos administrados na alta ressaltase a porcentagem de fármacos com ação na glicoproteína P(29,2%), substratos do citocromo P450(34,6%), inibidores do citocromo P450 (23,8%) e com fármacos de índice terapêutico estreito (20,1%) (Tabela 8).

A Tabela 9 apresenta a análise descritiva das variáveis: número de medicamentos prescritos e administrados por paciente nos três momentos do estudo. As médias do número de medicamentos prescritos e administrados por paciente na alta foram respectivamente 14,4 e 9,6 medicamentos. Nesse momento da internação identificaram-se as prescrições com menor número de medicamentos. O número máximo de medicamentos administrados foi 25 e ocorreu na mediana da internação e em 24 horas de internação. O quantitativo de medicamentos prescritos e administrados reduziu com a evolução da internação.

Tabela 9 - Análise descritiva das variáveis número de medicamentos prescritos e administrados por paciente na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Média	Dp	Mínimo	1ºQ	Mediana	3ºQ	Máximo	IQR
Número de medicamentos prescritos								
24 horas	21,4	3,1	6,0	20,0	21,0	23,0	35,0	3,0
Mediana da internação	22,1	3,5	10,0	20,0	22,0	24,0	33,0	4,0
Alta	14,4	5,4	3,0	10,0	14,0	18,0	28,0	8,0
Número de medicamentos administrados								
24 horas	12,0	3,4	2,0	10,0	12,0	14,0	25,0	4,0
Mediana da internação	12,0	3,6	1,0	10,0	12,0	14,0	25,0	4,0
Alta	9,6	3,6	1,0	7,0	10,0	12,0	19,0	5,0

Dp: desvio padrão; 1ºQ: 1º quartil; 3ºQ: 3º quartil; IQR: Distância interquartil.

5.2 Interações medicamentosas potenciais: identificação e classificação

Dos 299 pacientes, 205 (68,6%) pacientes apresentaram em prescrições de 24 horas medicamentos que apresentaram IM potencial, 221 (73,9%) pacientes na mediana da internação e 208(69,6). pacientes na alta. O valor p da comparação para a ocorrência de interações foi de 0,311 indicando que a frequência de interações não dependeu do momento analisado.

Tabela 10 - Distribuição da frequência de pacientes com prescrição contendo uma ou mais interações medicamentosas potenciais nos três momentos analisados da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário, estratificada por gravidade. Belo Horizonte, 2009.

Variável	24 horas		Mediana da internação		Alta	
	n	%	n	%	n	%
Gravidade da interação	Pacientes					
Grave	163	54,5	174	58,1	148	49,5
Moderada	95	31,7	139	46,4	125	41,8
Leve	61	20,4	76	25,4	64	21,4
Contraindicada	0	0,0	1	0,3	0	0,0

Quando a frequência de pacientes com IM é estratificada por gravidade, identifica-se que em 24 horas 163 (54,5 %) dos 299 pacientes apresentaram prescrições com interações graves, 174 (58,1%) pacientes na mediana da internação e 148 (49,5%) pacientes na alta. A Tabela 10 mostra que a prescrição da maioria dos pacientes apresentaram IM grave e moderada nos três momentos estudados.

Ao analisar o número total de interações por paciente, constatou-se que nas prescrições de 24 horas houve em média 1,8 interações por paciente, nas da mediana da internação a média foi 2,5 e nas da alta 2,0 interações por paciente. Quando a análise foi realizada considerando os pacientes que apresentaram uma ou mais interações, houve uma média de 2,7 interações nas prescrições de 24 horas, 3,4 nas prescrições da mediana da internação e 2,9 nas prescrições de alta (Tabela 11).

Tabela 11 - Análise descritiva do número de interações medicamentosas potenciais por pacientes nos três momentos analisados da internação na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Interações	n	Média	Dp	Mínimo	1ºQ	Mediana	3º	Máximo	IQ
Todos os pacientes									
24 horas	299	1,8	2,3	0,0	0,0	1,0	3,0	16,0	3,0
Mediana da internação	299	2,5	2,8	0,0	0,0	2,0	4,0	22,0	4,0
Alta	299	2,0	2,6	0,0	0,0	1,0	3,0	17,0	3,0
Pacientes com pelo menos uma interação medicamentosa									
24 horas	205	2,7	2,4	1,0	1,0	2,0	3,0	16,0	2,0
Mediana da internação	221	3,4	2,7	1,0	2,0	3,0	5,0	22,0	3,0
Alta	208	2,9	2,7	1,0	1,0	2,0	4,0	17,0	3,0

n: número de observações; Dp: desvio padrão; 1ºQ: 1º quartil; 3ºQ: 3º quartil; IQR: Distância interquartil.

Neste estudo, foram, identificadas 1916 IM, sendo 553 em 24 horas, 753 na mediana da internação e 610 na alta. Na Tabela 12 é apresentado o número de IM, classificadas em interações fármaco-fármaco e fármaco-nutrição enteral por momento da internação. Observa-se que o maior número de interações identificadas foi 753 nas prescrições da mediana da internação. Ao analisar o número e os tipos de interações verifica-se que nos três momentos predominam as interações fármaco-fármaco com mais de 98% do total de interações.

Tabela 12 - Número e tipos de Interações medicamentosas potenciais identificadas nas prescrições de pacientes nos três momentos analisados da internação na UTI de um Hospital Universitário, Belo Horizonte, 2009.

Variável	24horas		Mediana da internação		Alta	
	n	%	n	%	n	%
Número de interações medicamentosas						
Interações fármaco -fármaco	551	99,8	747	99,2	603	98,9
Interações fármaco -nutrição enteral	1	0,2	6	0,8	7	1,1
Total	552	100	753	100	610	100
Tipos de interações medicamentosas						
Interações fármaco-fármaco	137	99,3	168	98,8	148	98,0
Interações fármaco-nutrição enteral	1	0,7	2	1,2	3	2,0
Total	138	100	170	100	151	100

A Tabela 13 apresenta a distribuição dos tipos de IM por gravidade. Todas as interações fármaco-nutrição enteral tinham gravidade moderada. Entre as interações fármaco-fármaco predominam as interações moderadas e foi identificada uma interação fármaco-fármaco, contraindicada, nas prescrições da mediana da internação.

Tabela 13 - Descrição dos tipos de interações medicamentosas potenciais por gravidade em 24 horas, na mediana da internação e na alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009

Gravidade	24 horas				Mediana da internação				Alta			
	Nutrição enteral-fármaco		Fármaco-fármaco		Nutrição enteral-fármaco		Fármaco-fármaco		Nutrição enteral-fármaco		Fármaco-fármaco	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grave	0	0,0	55	40,2	0	0,0	60	35,7	0	0,0	45	30,4
Moderada	1	100,0	71	51,8	2	100,0	95	56,6	3	100,0	91	61,5
Leve	0	0,0	11	8,0	0	0,0	12	7,1	0	0,0	12	8,1
Contra - indicada	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,6	0	0,0	0	0,0
Total	1	100,0	137	100,0	2	100,0	168	100,0	3	100,0	148	100,0

A Tabela 14 apresenta as IM com frequência absoluta superior a cinco, estratificadas por momentos da internação. Essas interações, em conjunto, representam aproximadamente 70% das interações identificadas em cada momento. A interação fentanila+midazolam foi a mais frequente em prescrições de 24 horas (18,7%), a sua frequência reduziu-se gradativamente para 8,2% nas prescrições da mediana da internação e para 5,9% nas da alta. Nas prescrições da mediana da internação e nas prescrições da alta a interação mais prevalente foi captoprila+cloreto de potássio com frequência de respectivamente 8,9% e 11,6%.

Tabela 14 - Distribuição de interações medicamentosas potenciais com frequência absoluta maior que cinco detectadas nas prescrições de três momentos analisados da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Interação	24horas		Mediana da internação		Alta	
	n	%	n	%	n	%
Fentanila +Midazolam	103	18,7	62	8,2	36	5,9
Fenitoína + Ranitidina	28	5,1	31	4,1	30	4,9
Ácido acetilsalicílico + Ranitidina	25	4,5	36	4,8	25	4,1
Captoprila + Cloreto de Potássio	24	4,3	67	8,9	71	11,6
Ácido acetilsalicílico + Heparina	16	2,9	26	3,5	24	3,9
Clonazepan + Morfina	14	2,5	16	2,1	6	1,0
Nimodipina + Fenitoína	14	2,5	13	1,7	10	1,6
Ácido acetilsalicílico +Clopidrogrel	12	2,2	14	1,9	13	2,1
Furosemida +Hidrocortisona	12	2,2	22	2,9	-	-
Clopidogrel + Enoxaparina	10	1,8	5	0,7	5	0,8
Fentanila + Morfina	10	1,8	-	-	-	-
Fentanila + Prometazina	10	1,8	14	1,9	-	-
Midazolam + Fenitoína	10	1,8	7	0,9	-	-
Midazolam + Morfina	10	1,8	-	-	-	-
Ciprofloxacino + Hidrocortisona	9	1,6	16	2,1	6	1,0
Ácido acetilsalicílico + Enoxaparina	8	1,4	9	1,2	8	1,3
Fentanila + Fenitoína	8	1,4	5	0,7	-	-
Fluconazol + Midazolam	7	1,3	10	1,3	9	1,5
Midazolam + Omeprazol	6	1,1	5	0,7	-	-
Morfina + Prometazina	6	1,1	-	-	-	-
Amiodarona + Fentanila	5	0,9	9	1,2	-	-
Dexametasona + Fenitoína	5	0,9	-	-	-	-
Fenitoína + Prometazina	5	0,9	-	-	-	-
Fentanila + Fluconazol	5	0,9	10	1,3	10	1,6
Furosemida + Gentamicina	5	0,9	-	-	-	-
Gentamicina + Vancomicina	5	0,9	-	-	-	-
Metilprednisolona + Tacrolimus	5	0,9	8	1,1	5	0,8
Omeprazol + Tacrolimus	5	0,9	8	1,1	8	1,3
Captoprila + Furosemida	-	-	17	2,3	21	3,4
Ciprofloxacino + Insulina	-	-	11	1,5	6	1,0
Ciclosporina +Mofetil micofenolato	-	-	9	1,2	12	2,0
Sulfametoxazol/Trimetroprim + Fluconazol	-	-	9	1,2	-	-
Ciclosporina	-	-	-	-	-	-
+Sulfametoxazol/Trimetroprim	-	-	8	1,1	11	1,8
Fentanila + Nifedipina	-	-	8	1,1	-	-
Fluconazol + Tacrolimus	-	-	8	1,1	-	-
Nifedipina + Propranolol	-	-	8	1,1	-	-
Nifedipina + Tacrolimus	-	-	8	1,1	8	1,3
Ácido Acetilsalicílico + Hidrocortisona	-	-	7	0,9	5	0,8
Captoprila + Hidroclorotiazida	-	-	7	0,9	8	1,3
Clonidina + Propranolol	-	-	7	0,9	5	0,8

continua...

continuação

Interação	24horas		Mediana da internação		Alta	
	n	%	n	%	n	%
Hidroclorotiazida + Propranolol	-	-	7	0,9	6	1,0
Sulfato de Magnésio + Nifedipina	-	-	7	0,9	5	0,8
Ciclosporina + Prednisona	-	-	6	0,8	10	1,6
Hidrocortisona + Fenitoína	-	-	6	0,8	6	1,0
Losartam + Cloreto de Potássio	-	-	5	0,7	5	0,8
Nifedipina +Fenitoína	-	-	5	0,7		
Cloreto de Potássio+ Espironolactona	-	-	-	-	8	1,3
Furosemida + Hidrocortisona	-	-	-	-	7	1,1
Amiodarona + Clonazepam	-	-	-	-	6	1,0
Fluconazol + Ciclosporina	-	-	-	-	6	1,0
Amiodarona +Ciprofloxacino	-	-	-	-	5	0,8
Captoprila + Espironolactona	-	-	-	-	5	0,8
Fluconazol + Prednisona	-	-	-	-	5	0,8
Outras	170	30,8	217	28,8	188	30,8
Total	552	100	753	100	610	100,0

conclusão.

A Tabela 15 mostra o número de pacientes que utilizaram nutrição enteral e os tipos de interações fármaco-nutrição enteral encontrados nas prescrições. As interações levotiroxina+nutrição enteral e fenitoína+nutrição enteral foram as mais frequentes nas prescrições dos pacientes . A maior proporção de pacientes com prescrições, contendo interações fármaco+nutrição enteral foi 7 nas prescrições de alta e correspondeu a 9,8% dos 71 pacientes que utilizaram a terapia nutricional. Na mediana da internação a frequência de pacientes com prescrições, contendo interações fármaco+nutrição enteral foi 6 e correspondeu a 6,3% dos 95 pacientes e reduziu para 1 que correspondeu a 5,9% dos 17 pacientes que utilizaram nutrição enteral em 24 horas de internação.

Tabela 15 - Frequência absoluta de pacientes com interações do tipo fármaco - nutrição enteral em três momentos analisados da internação na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009 .

Variáveis	Frequência		
	24 horas	Mediana da internação	Alta
Pacientes em nutrição enteral	17	95	71
Pacientes com interação varfarina + nutrição enteral	0	2	1
Pacientes com interação levotiroxina + nutrição enteral	1	4	2
Pacientes com interação fenitoína + nutrição enteral	0	0	4
Pacientes com interação fármaco-nutrição enteral	1	6	7

As IM potenciais foram classificadas, segundo o *Drug-Reax*, em relação a gravidade, tempo de início, evidência científica, mecanismo de ação. A Tabela 16 mostra que em relação à gravidade das interações, nas prescrições de 24 horas, predominam as interações graves (51,6%). Nas prescrições da mediana da internação observa-se um equilíbrio, com as interações moderadas e graves apresentando frequências da ordem de 40%. Nas prescrições de alta predominam as interações moderadas com frequência de 47,2%. Quanto ao tempo de início, as interações tardias foram as mais prevalentes com frequências superiores a 50% nos três momentos da internação. A variável tempo de início apresentou total diferenciado porque não foram consideradas as interações que no *Drug-Reax* não constava essa informação.

Tabela 16 - Distribuição das interações medicamentosas potenciais classificadas em gravidade, tempo de início, evidência científica, mecanismo de ação e processo. Belo Horizonte, 2009

Variáveis	24 horas		Mediana da internação		Alta	
	n	%	n	%	n	%
Gravidade						
Grave	285	51,6	325	43,2	231	37,9
Moderada	174	31,5	312	41,4	288	47,2
Leve	93	16,9	115	15,3	91	14,9
Contraindicada	0	0,0	1	0,1	0	0,0
Total	552	100	753	100	610	100
Tempo de Início						
Tardio	203	62,5	319	56,2	296	57,3
Imediato	122	37,5	249	43,8	221	42,7
Total	325	100	568	100	517	100
Evidência Científica						
Excelente	75	13,6	138	18,3	109	17,9
Boa	333	60,3	417	55,4	360	59,0
Regular	144	26,1	198	26,3	141	23,1
Total	552	100	753	100	610	100
Mecanismo de Ação						
Farmacodinâmica	308	61,4	362	56,0	272	50,7
Farmacocinética	193	38,4	274	42,5	256	47,7
Misto	1	0,2	10	1,5	9	1,7
Total	502	100	646	100	537	100
Processo						
Metabolismo	160	82,5	215	75,7	203	76,6
Absorção	27	13,9	41	14,4	30	11,3
Excreção	7	3,6	27	9,5	28	10,6
Distribuição	0	0,0	1	0,4	0	0,0
Total	194	100	284	100	263	100

Quanto ao nível das evidências científicas das interações identificadas e classificadas pelo *Drug-Reax* predominaram, nos três momentos, as com evidência

boa, a frequência variou de 55,4 a 60,3%. A menor frequência de interações de evidência excelente ocorreu nas prescrições de 24 horas (13,6%), por outro lado a maior porcentagem de evidência regular foi 26,3% na mediana da internação.

As interações de mecanismo de ação farmacodinâmico corresponderam a 61,4% nas prescrições de 24 horas, 56% nas prescrições da mediana da internação e 50,7% nas prescrições de alta. Para as interações de mecanismo farmacocinético, identificou-se processo metabolismo como o mais frequente sendo 82,5% nas prescrições de 24 horas. Na Tabela 16, para a variável mecanismo de ação foram consideradas apenas as interações que constavam essa informação no *Drug-Reax*, por isso, o total dessa variável é diferente do número de interações identificadas no estudo. Os valores da variável processo, apresentam somatório diferenciado, porque refere-se apenas a interações com mecanismo farmacocinético e misto.

A distribuição das RAM possíveis de serem induzidas pelas interações identificadas é apresentada na Tabela 17. Em 24 horas a depressão respiratória e a depressão do sistema nervoso central responderam em conjunto por 53,5% das RAM. Na mediana da internação observou-se uma difusão das frequências de ocorrência. Nas prescrições de alta são mais prevalentes a hipercalemia (18,0%) e a nefrotoxicidade (11,3%).

Para uma interação o *Drug-Reax* apresenta mais de uma provável RAM e algumas vezes não apresenta essa informação, por isso, o total dessa variável é diferente do número de interações identificadas no estudo.

Tabela 17 – Distribuição das reações adversas a medicamentos que podem resultar das interações medicamentosas potenciais detectadas nas prescrições dos três momentos da internação na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009

Reação Adversa a Medicamentos	24 Horas		Mediana da internação		Alta	
	n	%	n	%	n	%
Depressão do Sistema Nervoso Central	183	28,0	137	16,1	67	10,4
Depressão respiratória	167	25,5	121	14,2	59	9,2
Hemorragia	58	8,9	79	9,3	63	9,8
Hipercalcemia	45	6,9	115	13,5	116	18,0
Hipotensão	39	6,0	77	9,10	53	8,2
Nefrotoxicidade	31	4,7	64	7,5	73	11,3
Cardiotoxicidade	29	4,4	55	6,5	39	6,1
Hiperglicemia	25	3,8	57	6,7	49	7,6
Hipocalcemia	12	1,8	22	2,6	7	1,1
Neurotoxicidade	10	1,5	22	2,6	27	4,2
Ruptura do tendão	10	1,5	17	2,0	8	1,2
Hipoglicemia	9	1,4	17	2,0	9	1,4
Hipertensão	8	1,2	19	2,2	18	2,8
Hepatotoxicidade	8	1,2	10	1,2	8	1,2
Distúrbio eletrolítico	1	0,2	7	0,8	13	2,0
Neutropenia	0	0,0	2	0,2	1	0,2
Intoxicação digitálica	0	0,0	0	0,0	5	0,8
Rabdomiólise	0	0,0	0	0,0	1	0,2
Outros	19	2,9	29	3,4	28	4,3
Total	654	100,0	850	100,0	644	100,0

Tabela 18 – Distribuição das estratégias de manejo e monitorização das interações medicamentosas potenciais identificadas nas prescrições de três momentos de internação na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009

Estratégia	24 horas		Mediana da internação		Alta	
	n	%	n	%	n	%
Manejo						
Ajuste de dose	289	44,5	319	36,4	232	32,0
Monitorização de sinais e sintomas	146	22,5	215	24,5	184	25,4
Usar com precaução	56	8,6	70	8,0	47	6,5
Substituir ou suspender um dos medicamentos a	40	6,2	52	5,9	32	4,4
Observação da resposta terapêutica	33	5,1	52	5,9	57	7,9
Avaliar risco benefício	29	4,5	35	4,0	33	4,6
Evitar uso conjunto	28	4,3	56	6,4	55	7,6
Otimização do planejamento de horários de administração	1	0,2	7	0,8	9	1,2
Mudança de via de administração	0	0,0	1	0,1	0	0,0
Outros	28	4,3	71	8,1	76	10,5
Total	650	100	878	100	725	100
Monitorização						
Função respiratória	149	31,6	143	20,2	44	7,8
Níveis plasmáticos	69	14,6	55	7,8	122	21,7
Eletrólitos	56	11,9	135	19,1	126	22,4
Nível de sedação	37	7,9	48	6,8	25	4,4
Função Renal	35	7,4	62	8,8	71	12,6
Pressão arterial	34	7,2	68	9,6	51	9,1
Função Cardiovascular	30	6,4	71	10	31	5,5
Glicemia	29	6,2	60	8,5	44	7,8
Testes de Coagulação	26	5,5	44	6,2	32	5,7
Função Hepática	2	0,4	4	0,6	4	0,7
Outros	4	0,8	18	2,5	13	2,3
Total	471	100	708	100	563	100

As estratégias de manejo e monitorização das interações estão relacionadas na Tabela 18. Essas estratégias refletem a predominância de interações farmacodinâmicas e a frequência significativa do processo metabolismo como determinante das interações farmacocinéticas. Por consequência, as estratégias de manejo com maior ocorrência, nos três momentos de internação estudados, foram o ajuste de dose e a monitorização de sinais e sintomas.

No que concerne à monitorização, a função respiratória correspondeu a 31,6% das estratégias sugeridas para monitorar as interações detectadas nas prescrições de 24 horas, pois nesse período são mais frequentes as interações com sedativos e analgésicos opioides. A determinação dos níveis plasmáticos mostrou ser uma estratégia importante de monitorização pois apresentou frequência significativa nos três momentos estudados. Para interações detectadas na alta e na mediana da internação foram frequentes as estratégias de determinação de eletrólitos, avaliação da função renal e da pressão arterial.

Para as variáveis manejo e monitorização de interação o *Drug-Reax* apresenta mais de uma estratégia e algumas vezes não apresenta essa informação ,por isso, o total é diferente do número de interações identificadas na investigação.

5.3 Fatores associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais

5.3.1 Fatores associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de 24 horas de internação.

A Tabela 19 mostra, em análise univariada, os fatores associados à ocorrência de IM nas prescrições de 24 horas, segundo as características clínico demográficas dos pacientes.

Tabela 19 - Análise univariada das características clínico demográficas associadas à ocorrência de interação medicamentosa em prescrições de 24 horas de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Interação				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Sexo							
Masculino	101	49,3	47	50,0	0,994 ¹	1,0	0,6 a 1,6
Feminino	104	50,7	47	50,0		1,0	
Idade (anos)							
< 60	118	57,6	53	56,4	0,948 ¹	1,1	0,6 a 1,8
≥ 60	87	42,4	41	43,6		1,0	
Diagnóstico							
Outros	113	55,1	45	47,9	0,298 ¹	1,3	0,8 a 2,3
Doenças do aparelho circulatório	92	44,9	49	51,1		1,0	
Desfecho							
Óbito	47	22,9	13	13,8	0,095 ³	1,9	0,9 a 3,8
Alta	158	77,1	81	86,2		1,0	
Tipo de tratamento							
1) Cirúrgico eletivo	81	39,5	46	48,9	0,310 ²	1,0	
Cirúrgico de urgência	49	23,9	19	20,2		1,5	0,7 a 2,9
Clínico	75	36,6	29	30,9		1,5	0,8 a 2,7
2) Clínico	75	36,6	29	30,9	0,403 ³	1,3	0,7 a 2,3
Cirúrgico	130	63,4	65	69,1		1,0	

Legenda 1: Teste Qui-quadrado com correção de Yates; 2: Teste Qui-quadrado; 3: Teste exato de Fisher.

Na análise univariada nenhuma das características clínico demográficas foi significativamente associada a ocorrência de interações.

As características da farmacoterapia associadas à ocorrência de IM, em análise univariada, são apresentadas na Tabela 20 constante nas página 81 e 82. Pacientes com prescrição de 24 horas contendo medicamentos com as características: índice terapêutico estreito, indutor de citocromo P450, indutor do

prolongamento do intervalo QT, ATC C e N e contendo os medicamentos clopidogrel, fenitoína e tacrolimus mostraram associação estatisticamente significativa com a ocorrência de IM. Em relação às três categorias de número de medicamentos administrados, estratificados segundo os conceitos de polifarmácia, todas mostraram associação significativa com a presença de IM. Vale destacar, que para todos os pacientes, foram administrados medicamentos da classe ATC B e, por isso, essa característica não foi incluída na análise univariada.

A frequência de medicamentos de índice terapêutico estreito foi maior em prescrições de pacientes com interação (Tabela 20). As prescrições com medicamentos, com essa característica, apresentaram quatro vezes mais chances de apresentar interações quando comparados as prescrições sem medicamentos com índice terapêutico estreito (OR 4,4).

Pacientes cuja prescrição constava a utilização de medicamentos do grupo N, da classificação ATC, tiveram seis vezes mais chances de apresentar interações que os pacientes que não tiveram prescrição com medicamentos desse grupo (Tabela 20).

Os pacientes com prescrições de medicamentos indutores do citocromo P450 apresentaram mais chances de ocorrência de interações que os pacientes que não receberam prescrição com esses medicamentos (OR=3,0).

Os medicamentos do grupo C, da classificação ATC, foram mais administrados aos pacientes que apresentaram IM. Os pacientes com prescrições de medicamento do grupo C apresentaram mais chances de ocorrência de interações que os pacientes que não receberam prescrição com esses medicamentos (OR=3,1).

Tabela 20 – Análise univariada das características da farmacoterapia associadas à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de 24 horas de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Interação				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Índice terapêutico estreito							
Sim	199	97,1	83	88,3	0,006¹	4,4	1,4 a 13,9
Não	6	2,9	11	11,7		1,0	
Indutor de Citocromo P450							
Sim	129	62,9	34	36,2	<0,001¹	3,0	1,8 a 5,1
Não	76	37,1	60	63,8		1,0	
Inibidor de Citocromo P450							
Sim	202	98,5	92	97,9	0,651 ³	1,5	0,2 a 11,0
Não	3	1,5	2	2,1		1,0	
Ação na Glicoproteína P							
Sim	204	99,5	93	98,9	0,531 ³	2,2	0,0 a 81,2
Não	1	0,5	1	1,1		1,0	
Substrato de Citocromo P450							
Sim	204	99,5	93	98,9	0,531 ³	2,2	0,0 a 81,2
Não	1	0,5	1	1,1		1,0	
Indutor do prolongamento do intervalo QT							
Sim	71	34,6	18	19,2	0,010¹	2,2	1,2 a 4,2
Não	134	65,4	76	80,8		1,0	
ATC							
A							
Sim	201	98,1	89	94,7	0,146 ³	2,8	0,6 a 12,9
Não	4	1,9	5	5,3		1,0	
C							
Sim	173	84,4	60	63,8	<0,001¹	3,1	1,7 a 5,6
Não	32	15,6	34	36,2		1,0	
J							
Sim	126	61,5	51	54,3	0,293 ¹	1,3	0,8 a 2,3
Não	79	38,5	43	45,7		1,0	
L							
Sim	24	11,7	7	7,5	0,359 ¹	1,7	0,6 a 4,4
Não	181	88,3	87	92,5		1,0	
N							
Sim	186	90,7	57	60,6	<0,001¹	6,4	3,3 a 12,5
Não	19	9,3	37	39,4		1,0	
Amiodarona							
Sim	11	5,4	5	5,3	0,795 ¹	1,0	0,3 a 3,5
Não	194	94,6	89	94,7		1,0	

continua...

continuação...

Variáveis	Interação				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Ciclosporina							
Sim	6	2,9	0	0,0	0,182 ³
Não	199	97,1	94	100,0		1,0	
Clopidogrel							
Sim	16	7,8	0	0,0	0,012¹
Não	189	92,2	94	100,0		1,0	
Cloreto de Potássio							
Sim	148	72,2	65	69,2	0,687 ¹	1,2	0,7 a 2,0
Não	57	27,8	29	30,8		1,0	
Fenitoína							
Sim	33	16,1	0	0,0	<0,001¹
Não	172	83,9	94	100,0		1,0	
Fentanila							
Sim	20	9,8	3	3,2	0,081 ¹	3,3	0,9 a 14,3
Não	185	90,2	91	96,8		1,0	
Fluconazol							
Sim	11	5,4	3	3,2	0,560 ³	1,7	0,4 a 8,0
Não	194	94,6	91	96,8		1,0	
Heparina							
Sim	137	66,8	65	69,2	0,791 ¹	0,9	0,5 a 1,6
Não	68	33,2	29	30,8		1,0	
Nifedipina							
Sim	6	2,9	3	3,2	1,000 ³	0,9	0,2 a 4,7
Não	199	97,1	91	96,8		1,0	
Omeprazol							
Sim	17	8,3	7	7,5	0,983 ¹	1,1	0,4 a 3,1
Não	188	91,7	87	92,5		1,0	
Ranitidina							
Sim	180	87,8	83	88,3	0,944 ¹	1,0	0,4 a 2,1
Não	25	12,2	11	11,7		1,0	
Rifampicina							
Sim	3	1,5	0	0,0	0,554 ³
Não	202	98,5	94	100,0		1,0	
Tacrolimus							
Sim	13	6,3	0	0,0	0,011³
Não	192	93,7	94	100,0		1,0	
Número de medicamentos administrados							
1) ≤ 5	0	0,0	3	3,2	<0,001³
Entre 6 e 9	26	12,7	42	44,7		1,0	
≥ 10	179	87,3	49	52,1		5,9	3,2 a 11,0
2) < 5	0	0,0	3	3,2	0,030³	1,0	
≥ 5	205	100,0	91	96,8	
3) < 10	26	12,7	45	47,9	<0,001¹	1,0	
≥ 10	179	87,3	49	52,1		6,3	3,4 a 11,8

1: Teste Qui-quadrado com correção de Yates; 3: Teste exato de Fisher.

conclusão.

Para os pacientes a que receberam dez ou mais medicamentos a chance de ocorrer interação foi seis vezes maior (OR 6,3) em relação aos pacientes que utilizaram 10 ou menos medicamentos (Tabela 20).

Entre as características relativas à gravidade, tempo de internação e número de medicamentos, identificou-se associação com a ocorrência de IM na análise univariada com o número de medicamentos prescritos, número de medicamentos administrados e tempo de internação (Tabela 21).

Tabela 21 - Análise univariada das características relativas a gravidade, tempo de internação e número de medicamentos associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de 24 horas de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Interação								Valor-p
	Sim				Não				
	n	Média	Dp	Mediana	n	Média	Dp	Mediana	
Índice de comorbidade Charlson	205	3,0	2,0	3,0	94	2,7	1,9	3,0	0,424 ¹
Índice SAPS II	205	26,8	11,1	26,0	94	26,0	11,2	25,0	0,603 ¹
Tempo de internação (dias)	205	14,1	13,2	8,0	94	9,6	7,6	7,0	0,001¹
Número de medicamentos prescritos	205	22,0	3,1	22,0	94	20,2	2,6	20,0	<0,001¹
Número de medicamentos administrados	205	13,0	3,2	13,0	94	9,8	2,9	10,0	<0,001²

1:Teste de Mann-Whitney; 2:Teste-t de Student

As variáveis desfecho, índice terapêutico estreito, indutor do citocromo P450, indutor do prolongamento do intervalo QT, ATC A, C, N, os medicamentos ciclosporina, clopidogrel, fenitoína, fentanila, tacrolimus, número de medicamentos prescritos, número de medicamentos administrados e tempo de internação apresentaram valor-p inferior a 0,25 e portanto, foram incluídas no modelo logístico inicial.

As variáveis presentes no modelo final de regressão logística foram:

indutor do citocromo P450, ATC C e N, tempo de internação e número de medicamentos administrados (Tabela 22). Observou-se que os pacientes que tiveram medicamentos administrados com as características indutor de citocromo P450, ATC C, N têm mais chance de apresentar IM (OR igual a 2,6, 2,4 e 3,8 respectivamente). Notou-se que a cada medicamento administrado aumentou-se 30% na chance de ter IM.

Tabela 22 - Modelo final de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas em prescrições de 24 horas de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC95%	
					Inferior	Superior
Constante	-4,6	0,7	<0,001			
Indutor de Citocromo P450						
Sim	0,9	0,3	0,002	2,6	1,4	4,8
Não				1,0		
ATC C						
Sim	0,9	0,4	0,014	2,4	1,2	4,7
Não				1,0		
ATC N						
Sim	1,3	0,4	<0,001	3,8	1,8	7,9
Não				1,0		
Tempo de internação	0,04	0,01	0,017	1,04	1,01	1,07
Número de Medicamentos administrados	0,2	0,1	<0,001	1,3	1,1	1,4

AIC=287,98

Um modelo logístico múltiplo, alternativo, é apresentado na Tabela 23 para melhor compreensão da polifarmácia como preditora da ocorrência de interações. Nesse modelo, o número de medicamentos administrados (na forma quantitativa) foi substituído pela categorização da polifarmácia excessiva (≥ 10

medicamentos). Vale destacar que o número de medicamentos administrados de acordo com o novo conceito de polifarmácia e o tradicional de polifarmácia não foram significativos quando incluídos no modelo. Observou-se que os pacientes que tiveram medicamentos administrados com as características indutor do citocromo P450, ATC C e N e na quantidade de 10 ou mais medicamentos administrados tiveram mais chances de apresentarem IM (OR igual a 2,9, 2,7, 4,6, 3,0 respectivamente).

Tabela 23 - Modelo alternativo de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de 24 horas de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC95%	
					Inferior	Superior
Constante	-3,0	0,5	<0,001			
Indutor de Citocromo P450						
Sim	1,1	0,3	0,001	2,9	1,6	5,2
Não				1,0		
ATC C						
Sim	1,0	0,3	0,004	2,7	1,4	5,4
Não				1,0		
ATC N						
Sim	1,5	0,4	<0,001	4,6	2,2	9,4
Não				1,0		
Tempo de internação	0,04	0,02	0,009	1,04	1,01	1,1
Número de medicamentos administrados						
≥ 10	1,1	0,3	0,001	3,0	1,6	5,8
< 10				1,0		

AIC=297,71

5.3.2 Fatores associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais na mediana da internação.

A única variável relativa às características clínico demográficas que mostrou, na análise univariada, associação com a ocorrência de IM foi o desfecho de internação (Tabela 24). Os pacientes que foram a óbito tiveram mais chances de apresentarem prescrições com interações que os indivíduos que sobreviveram (OR = 2,7).

Tabela 24 -Análise univariada das características clínico demográficas associadas à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições da mediana da internação de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Interação				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Sexo							
Masculino	113	51,1	35	44,9	0,413 ¹	1,3	0,7 a 2,2
Feminino	108	48,9	43	55,1		1,0	
Idade (anos)							
≥ 60	98	44,3	30	38,5	0,442 ¹	1,3	0,7 a 2,2
< 60	123	55,7	48	61,5		1,0	
Diagnóstico							
Doenças do aparelho circulatório	110	49,8	31	39,7	0,163 ¹	1,5	0,90 a 2,6
Outros	111	50,2	47	60,3		1,0	
Desfecho							
Óbito	52	23,5	8	10,3	0,019¹	2,7	1,2 a 6,5
Alta	169	76,5	70	89,7		1,9	
Tipo de tratamento							
1)Cirúrgico eletivo	91	41,2	36	46,2	0,739 ²	1,0	
Cirúrgico de urgência	51	23,1	17	21,8		1,2	0,6 a 2,5
Clínico	79	35,7	25	32,0		1,3	0,7 a 2,4
2)Cirúrgico	79	35,7	25	32,0	0,652 ³	1,2	0
Clínico	142	64,3	53	68,0		1,0	

Legenda – 1: Teste Qui-quadrado com correção de Yates; 2: Teste Qui-quadrado; 3: Teste exato de Fisher.

A Tabela 25 mostra, em análise univariada, os fatores associados à ocorrência de interações, nas prescrições da mediana da internação, segundo as características da farmacoterapia. Pacientes com prescrições cujos medicamentos apresentavam as características índice terapêutico estreito, indutor de citocromo P450, substrato de citocromo P450, indutor do prolongamento do intervalo QT, ATC C, J, L e N, e constava ciclosporina, clopidrogrel, fenitoína, fluconazol e tacrolimus mostraram associação com a presença de interações. Também as três categorias de número de medicamentos administrados, classificadas segundo os conceitos de polifarmácia, apresentaram associação com a ocorrência de IM.

Tabela 25 – Análise univariada das características da farmacoterapia associadas à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições da mediana da internação de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Interação				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Índice terapêutico estreito							
Sim	216	97,7	72	92,3	0,039³	3,6	0,9 a 14,1
Não	5	2,3	6	7,7		1,0	
Indutor de Citocromo P450							
Sim	158	71,5	43	55,1	0,012¹	2,0	1,2 a 3,6
Não	63	28,5	35	44,9		1,0	
Inibidor de Citocromo P450							
Sim	219	99,1	75	96,2	0,114 ³	4,4	0,6 a 38,3
Não	2	0,9	3	3,8		1,0	
Ação na Glicoproteína P							
Sim	220	99,5	75	96,2	0,056 ³	8,8	0,8 a 223,0
Não	1	0,5	3	3,8		1,0	
Substrato de Citocromo P450							
Sim	221	100,0	75	96,2	0,017³
Não	0	0,0	3	3,8		1,0	
Indutor do prolongamento do intervalo QT							
Sim	98	44,3	23	29,5	0,030¹	1,9	1,1 a 3,5
Não	123	55,7	55	70,5		1,0	
ATC							
A							
Sim	216	97,7	75	96,2	0,434 ³	1,7	0,3 a 8,6
Não	5	2,3	3	3,8		1,0	
B							
Sim	220	99,5	75	96,2	0,056 ³	8,8	0,8 a 223,0
Não	1	0,5	3	3,8		1,0	
C							
Sim	193	87,3	49	62,8	<0,001¹	4,1	2,1 a 7,8
Não	28	12,7	29	37,2		1,0	
J							
Sim	132	59,7	34	43,6	0,020¹	1,9	1,1 a 3,4
Não	89	40,3	44	56,4		1,0	
L							
Sim	36	16,3	3	3,8	0,009¹	4,9	1,4 a 20,5
Não	185	83,7	75	96,2		1,0	
N							
Sim	184	83,3	50	64,1	0,001¹	2,8	1,5 a 5,2
Não	37	16,7	28	35,9		1,0	
Amiodarona							
Sim	22	9,0	6	7,7	0,716 ¹	1,3	0,5 a 3,8
Não	199	91,0	72	92,3		1,0	
Ciclosporina							
Sim	13	5,9	0	0,0	0,024³
Não	208	94,1	78	100,0		1,0	
Clopidrogrel							
Sim	14	6,3	0	0,0	0,025³
Não	207	93,7	78	100,0		1,0	

continua...

continuação...

Variáveis	Interação				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	N	%	n	%			
Cloreto de Potássio							
Sim	162	73,3	51	65,4	0,237 ¹	1,5	0,8 a 2,6
Não	59	26,7	27	34,6		1,0	
Fenitoína							
Sim	34	15,4	0	0,0	0,001 ¹
Não	187	84,6	78	100,0		1,0	
Fentanila							
Sim	13	5,9	2	2,6	0,369 ³	2,4	0,5 a 15,6
Não	208	94,1	76	97,4		1,0	
Fluconazol							
Sim	24	10,9	2	2,6	0,045 ¹	4,6	1,0 a 29,1
Não	197	89,1	76	97,4		1,0	
Heparina							
Sim	166	75,1	57	73,1	0,494 ¹	0,8	0,4 a 1,5
Não	55	24,9	21	26,9		1,0	
Nifedipina							
Sim	39	17,7	7	9,0	0,100 ¹	2,2	0,9 a 5,6
Não	182	82,3	71	91,0		1,0	
Omeprazol							
Sim	19	8,6	9	11,5	0,589 ¹	0,7	0,3 a 1,8
Não	202	91,4	69	88,5		1,0	
Ranitidina							
Sim	195	88,2	66	84,6	0,530 ¹	1,4	0,6 a 3,0
Não	26	11,8	12	15,4		1,0	
Rifampicina							
Sim	3	1,4	0	0,0	0,570 ¹
Não	218	98,6	78	100,0		1,0	
Tacrolimus							
Sim	17	7,7	0	0,0	0,008 ³
Não	204	92,3	78	100,0		1,0	
Número de medicamentos administrados							
1) ≤ 5	1	0,5	7	9,0	<0,001 ³	1,0	
Entre 6 e 9	28	12,6	29	37,2		6,7	0,8 a 314,8
≥ 10	192	86,9	42	53,8		31,4	3,9 a 1437,4
2) < 5	1	0,5	7	9,0	<0,001 ³	1,0	
≥ 5	220	99,5	71	91,0		21,7	2,6 a 477,1
3) < 10	29	13,1	36	46,2	<0,001 ¹	1,0	
≥ 10	192	86,9	42	53,8		6,3	3,3 a 12,1

1: Teste Qui-quadrado com correção de Yates; 3: Teste exato de Fisher.

conclusão

Assim como em prescrições de 24 horas, a presença de medicamento de índice terapêutico estreito nas prescrições da mediana da internação implicou maior chance de interação (OR=3,6) quando comparado com pacientes em cujas prescrições não constavam esse tipo de medicamento.

Pacientes com prescrições de medicamentos do grupo C e L apresentaram mais chances de ocorrência de interações que os que não tinham prescrição com esses medicamentos (OR=4,1 e 4,9 respectivamente).

Pacientes que utilizaram dez ou mais medicamentos apresentaram 31 vezes mais chance de interação que os que utilizaram menos de cinco medicamentos. Quando realizou-se a comparação de pacientes que utilizaram de seis a nove medicamentos com os que utilizaram menos de cinco detectou-se uma OR= 6,7.

A análise univariada dos fatores associados com a ocorrência de interação em prescrições da mediana da internação, segundo características de gravidade, tempo de internação e número de medicamentos é apresentada na Tabela 26. Tanto o número de medicamentos prescritos, como o de administrados mostraram associação com a ocorrência de IM. O tempo de internação foi outra variável associada com a ocorrência de IM.

Tabela 26 - Análise univariada das características de gravidade, tempo de internação e número de medicamentos associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições da mediana da internação de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Interação								Valor-p
	Sim				Não				
	n	Média	Dp	Mediana	n	Média	Dp	Mediana	
Índice de comorbidade de Charlson	221	2,8	2,0	3,0	78	2,8	1,9	2,0	0,872 ¹
Índice SAPS II	221	26,4	10,8	25,0	78	26,8	11,9	27,5	0,720 ¹
Tempo de internação (dias)	221	14,1	13,0	8,0	78	8,8	7,0	6,0	<0,001 ¹
Número de medicamentos prescritos	221	22,9	3,3	23,0	78	20,0	3,2	20,0	<0,001 ¹
Número de medicamentos administrados	221	12,9	3,3	13,0	78	9,3	3,2	10,0	<0,001 ¹

1: Teste de Mann-Whitney; 2: Teste-t de Student.

As variáveis diagnóstico, desfecho, índice terapêutico estreito, indutor de citocromo P450, ação da glicoproteína, substrato de citocromo P450, indutor do prolongamento do intervalo QT, ATC B, C, J, L e N, os medicamentos ciclosporina, clopidogrel, cloreto de potássio, fenitoína, fluconazol, tacrolimus, número de medicamentos prescritos, número de medicamentos administrados e tempo de internação apresentaram valor-p inferior a 0,25 e portanto, foram incluídas no modelo logístico múltiplo inicial.

Observou-se que as variáveis presentes no modelo final de regressão logística foram: diagnóstico, ATC C, tempo de internação e número de medicamentos administrados. O modelo final é apresentado na Tabela 27. Verifica-se que os pacientes que tiveram medicamentos administrados com a característica ATC C e que tiveram doenças no aparelho circulatório tiveram mais chance de apresentar IM (OR igual 2,2 e 2,2 respectivamente). Nota-se que cada medicamento administrado aumentou em 40% na chance de ter interações medicamentosas e que a cada dia de internação aumentou em 7% essa possibilidade.

Tabela 27 - Modelo final de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas em prescrições da mediana da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC95%	
					Inferior	Superior
Constante	-4,7	0,8	<0,001			
Diagnóstico						
Doenças do aparelho circulatório	0,8	0,3	0,023	2,2	1,1	4,2
Outros				1,0		
ATC C						
Sim	0,8	0,4	0,043	2,2	1,1	4,8
Não				1,0		
Tempo de internação	0,1	0,02	0,001	1,07	1,03	1,11
Número de medicamentos administrados	0,4	0,1	<0,001	1,4	1,3	1,6

AIC = 263,21

Três alternativas de modelos múltiplos são apresentadas nas Tabelas 28, 29 e 30. Nesses modelos o número de medicamentos administrados (na forma quantitativa) foi substituído por categorização segundo o novo conceito de polifarmácia, da polifarmácia tradicional e da polifarmácia excessiva. Entre esses modelos, o melhor é o apresentado na Tabela 28, pois foi o que apresentou valor mais baixo do AIC.

O modelo apresentado na Tabela 28 informa que os pacientes que tiveram medicamentos administrados com a característica ATC C tiveram mais chance de apresentar IM (OR igual a 3,7). Observa-se que os pacientes que tiveram entre seis e nove ou acima de dez medicamentos administrados tiveram mais chances de apresentarem IM do que aqueles que tiveram cinco ou menos medicamentos administrados (OR igual a 12,5 e 39,9 respectivamente). Nota-se que a cada dia de internação aumentou em 7% na chance de ter IM.

Tabela 28 - Modelo alternativo de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições da mediana da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário (com a categorização pelo novo conceito de polifarmácia). Belo Horizonte, 2009.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC95%	
					Inferior	Superior
Constante	-4,0	1,3	0,003			
ATC C	1,3	0,4	<0,001	3,7	1,8	7,5
Sim				1,0		
Não						
Tempo de internação	0,1	0,02	0,001	1,07	1,03	1,12
Número de Medicamentos administrados						
≤ 5				1,0		
Entre 6 e 9	2,5	1,3	0,050	12,5	1,01	156,5
≥ 10	3,7	1,3	0,004	39,9	3,3	477,0

AIC = 289,19

Segundo o modelo alternativo apresentado na Tabela 29, os pacientes que

tiveram medicamentos administrados com a característica ATC C e que tiveram cinco ou mais medicamentos administrados tiveram mais chance de apresentar IM (OR igual a 5,0 e 31,4 respectivamente). Verifica-se que a cada dia de internação aumentou em 8% na chance de ter IM.

Tabela 29 - Modelo alternativo de regressão logística para a ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições da mediana da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário (com a categorização pela polifarmácia tradicional). Belo Horizonte, 2009.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC95%	
					Inferior	Superior
Constante	-4,4	1,4	0,001			
ATC C	1,6	0,3	<0,001	5,0	2,5	9,8
Sim				1,0		
Não						
Tempo de internação	0,1	0,02	<0,001	1,08	1,04	1,13
Número de Medicamentos administrados						
≥ 5	3,4	1,3	0,007	31,4	2,5	389,8
< 5				1,0		

AIC = 298,22

Os pacientes que tiveram medicamentos administrados com a característica ATC C e que tiveram 10 ou mais medicamentos administrados tiveram mais chance de apresentar IM (OR igual a 3,7 e 4,0 respectivamente). Nota-se pela Tabela 30 que a cada dia de internação aumentou em 7% na chance de ter IM.

Tabela 30 - Modelo final de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições da mediana da internação de pacientes na UTI de um Hospital Universitário (com a categorização pela polifarmácia excessiva). Belo Horizonte, 2009.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC95%	
					Inferior	Superior
Constante	-1,7	0,4	<0,001			
ATC C	1,3	0,4	<0,001	3,7	1,8	7,4
Sim				1,0		
Não						
Tempo de internação	0,1	0,02	0,001	1,07	1,03	1,11
Número de medicamentos administrados						
≥ 10	1,4	0,3	<0,001	4,0	2,1	7,6
< 10				1,0		

AIC = 292,98

5.3.3 Fatores associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais nas prescrições da alta

A Tabela 31 mostra que nenhuma das variáveis explicativas relativas às características clínico-demográficas dos pacientes apresentou associação com a presença de IM em prescrições na alta.

A análise univariada das características relativas à farmacoterapia associadas a ocorrência de interações é apresentada na Tabela 32 constante nas páginas 96, 97 e 98. Observou-se associação com indutor de citocromo P450, inibidor de citocromo P450, ação na glicoproteína, substrato de citocromo P450, indutor do prolongamento do intervalo QT, ATC C, J, L, e os medicamentos ciclosporina, clopidogrel, fenitoína, nifedipina e tacrolimus. Identificou-se também associação com as três classificações do número de medicamentos administrados.

Tabela 31 - Análise univariada de características clínico demográficas associadas à ocorrência de interação medicamentosa em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Interação				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Sexo							
Masculino	110	52,9	38	41,8	0,100 ¹	1,6	0,9 a 2,7
Feminino	98	47,1	53	58,2		1,0	
Idade (anos)							
≥ 60	91	43,8	37	40,7	0,711 ¹	1,1	0,7 a 1,9
< 60	117	56,2	54	59,3		1,0	
Diagnóstico							
Doenças do aparelho circulatório	105	50,5	36	39,6	0,106 ¹	1,6	0,9 a 2,7
Outros	103	49,5	55	60,4		1,0	
Desfecho							
Óbito	47	22,6	13	14,3	0,135 ¹	1,8	0,9 a 3,6
Alta	161	77,4	78	85,7		1,0	
Tipo de tratamento							
1)Cirúrgico eletivo	87	41,8	40	44,0	0,133 ²	1,0	
Cirúrgico de urgência	42	20,2	26	28,5		0,8	0,4 a 1,4
Clínico	79	38,0	25	27,5		1,5	0,8 a 2,7
2)Clínico	79	38,0	25	27,5	0,104 ¹	1,6	0,9 a 2,9
Cirúrgico	129	62,0	66	72,5		1,0	

1: Teste Qui-quadrado com correção de Yates; 2: Teste Qui-quadrado de Pearson.

As chances de ocorrência de interações em prescrições com medicamentos dos grupos C, J e L da classificação ATC é apresentada na Tabela 32. A maior chance ocorreu em pacientes com prescrições que constava medicamentos do grupo L com um OR=9,3. As chances de interações com fármacos com ação na glicoproteína P e inibidores do citocromo P450 também foi importante nas prescrições de alta com OR= 9,4 e 6,6 respectivamente.

Tabela 32 - Análise univariada das características da farmacoterapia associadas à ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Interação				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Índice terapêutico estreito							
Sim	196	94,2	80	87,9	0,099 ¹	2,3	0,9 a 5,7
Não	12	5,8	11	12,1		1,0	
Indutor de Citocromo P450							
Sim	152	73,1	50	55,0	0,003¹	2,2	1,3 a 3,9
Não	56	26,9	41	45,0		1,0	
Inibidor de Citocromo P450							
Sim	202	97,1	76	83,5	<0,001¹	6,6	2,3 a 20,0
Não	6	2,9	15	16,5		1,0	
Ação na Glicoproteína P							
Sim	205	98,6	80	87,9	<0,001³	9,4	2,4 a 43,7
Não	3	1,4	11	12,1		1,0	
Substrato de Citocromo P450							
P450							
Sim	208	100,0	88	96,7	0,028³
Não	0	0,0	3	3,3		1,0	
Indutor do prolongamento do intervalo QT							
Sim	79	38,0	18	19,8	0,003¹	2,5	1,3 a 4,7
Não	129	62,0	73	80,2		1,0	
ATC							
A							
Sim	161	77,4	73	80,2	0,696 ¹	0,8	0,4 a 1,6
Não	47	22,6	18	19,8		1,0	
B							
Sim	205	98,6	86	94,5	0,059 ³	4,0	0,8 a 21,5
Não	3	1,4	5	5,5		1,0	

continuação

continuação

Variáveis	Interação				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
C							
Sim	176	84,6	34	37,4	<0,001¹	9,2	5,0 a 17,0
Não	32	15,4	57	62,6		1,0	
J							
Sim	118	56,7	38	41,8	0,029¹	1,8	1,1 a 3,1
Não	90	43,3	53	58,2		1,0	
L							
Sim	36	17,3	2	2,2	0,001¹	9,3	2,1 a 57,3
Não	172	82,7	89	97,8		1,0	
N							
Sim	150	72,1	56	61,5	0,093 ¹	1,6	0,9 a 2,8
Não	58	27,9	35	38,5		1,0	
Amiodarona							
Sim	19	9,1	4	4,4	0,267 ¹	2,1	0,7 a 7,6
Não	189	90,9	84	95,6		1,0	
Ciclosporina							
Sim	18	8,7	0	0,0	0,009¹
Não	190	91,3	91	100,0		1,0	
Clopidogrel							
Sim	12	5,8	0	0,0	0,020³
Não	196	94,2	91	100,0		1,0	
Cloreto de Potássio							
Sim	130	62,5	46	50,6	0,071 ¹	1,6	...
Não	78	37,5	45	49,4		1,0	
Fenitoína							
Sim	31	14,9	4	4,4	0,020¹	3,7	1,2 a 12,8
Não	177	85,1	87	95,6		1,0	
Fentanila							
Sim	2	1,0	0	0,0	1,000 ³
Não	206	99,0	91	100,0		1,0	
Fluconazol							
Sim	26	12,5	5	5,5	0,105 ¹	2,5	0,9 a 7,6
Não	182	87,5	86	94,5		1,0	

continua

continuação

Variáveis	Interação				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Heparina							
Sim	142	68,3	64	70,3	0,827 ¹	0,9	0,5 a 1,6
Não	66	31,7	27	29,7		1,0	
Nifedipina							
Sim	38	18,3	7	7,7	0,029 ¹	2,7	1,1 a 6,9
Não	170	81,7	84	92,3		1,0	
Omeprazol							
Sim	22	10,6	11	12,1	0,855 ¹	0,9	0,4 a 2,0
Não	186	89,4	80	87,9		1,0	
Ranitidina							
Sim	119	57,2	55	60,4	0,694 ¹	0,9	0,5 a 1,5
Não	89	42,8	36	39,6		1,0	
Rifampicina							
Sim	3	1,4	0	0,0	0,556 ³
Não	205	98,6	91	100,0		1,0	
Tacrolimus							
Sim	17	8,2	1	1,1	0,036 ¹	8,0	1,1 a 163,9
Não	191	91,8	90	98,9		1,0	
Número de medicamentos administrados							
1) ≤ 5	5	2,4	17	18,7	<0,001 ¹	0,2	0,1 a 0,7
Entre 6 e 9	73	35,1	52	57,1		1,0	
≥ 10	130	62,5	22	25,2		4,2	2,3 a 7,8
2) < 5	5	2,4	17	18,7	<0,001 ¹	1,0	
≥ 5	203	97,6	74	81,3		9,3	3,1 a 30,1
3) < 10	78	37,5	69	75,8	<0,001 ¹	1,0	
≥ 10	130	62,5	22	24,2		5,2	2,9 a 9,5

1: Teste Qui-quadrado com correção de Yates; 3: Teste exato de Fisher.

conclusão

Os pacientes em alta cuja prescrição constava dez ou mais medicamentos apresentaram cinco vezes mais chances de ocorrência de interações que os pacientes que utilizaram dez medicamentos ou menos. Fator de proteção para a

ocorrência de interações foi identificado para pacientes com número de medicamentos administrados igual ou menor que cinco com uma chance 0,2 vezes menor do que pacientes recebendo entre seis e nove medicamentos (Tabela 32).

A Tabela 33 mostra, em análise univariada, os fatores associados à ocorrência de interação, segundo características da gravidade, tempo de internação e número de medicamentos. Identificou-se associação significativa com número de medicamentos prescritos e administrados. O número de medicamentos administrados e prescritos é maior nos pacientes com interação do que nos pacientes sem interação.

Tabela 33 - Análise univariada das características relativas a gravidade, tempo de internação e número de medicamentos associados à ocorrência de interação medicamentosa em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Interação								Valor-p
	Sim				Não				
	n	Média	Dp	Mediana	n	Média	Dp	Mediana	
Índice de comorbidade Charlson	208	2,9	1,9	3,0	91	2,6	2,0	2,0	0,354 ¹
Índice SAPS II	208	26,5	10,9	25,0	91	26,5	11,5	26,0	0,989 ¹
Tempo de internação (dias)	208	13,0	11,9	8,0	91	12,1	12,1	7,0	0,240 ¹
Número de medicamentos prescritos	208	15,4	5,3	14,0	91	12,0	4,7	12,0	<0,001 ¹
Número de medicamentos administrados	208	10,7	3,4	11,0	91	7,3	2,9	7,0	<0,001 ²

1: Teste de Mann-Whitney; 2: Teste-t de Student

As variáveis sexo, diagnóstico, desfecho, tipo de tratamento, índice terapêutico estreito, indutor de citocromo P450, inibidor de citocromo P450, ação na glicoproteína P, substrato de citocromo P450, indutor do prolongamento do intervalo QT, ATC B, C, J, L e N, os medicamentos ciclosporina, clopidogrel, cloreto de potássio, fenitoína, fluconazol, nifedipina, tacrolimus, número de medicamentos

prescritos, número de medicamentos administrados e tempo de internação apresentaram valor-p inferior a 0,25 e portanto, foram incluídas no modelo múltiplo inicial.

As variáveis presentes no modelo final de regressão logística foram: índice terapêutico estreito, ATC C e número de medicamentos administrados (Tabela 34) e verifica-se que os pacientes que tiveram medicamentos administrados com as características índice terapêutico estreito e ATC C tiveram mais chance de apresentar IM (OR igual 3,5 e 11,1 respectivamente). Nota-se que cada medicamento administrado aumentou 40% na chance de apresentar IM.

Tabela 34 - Modelo final de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC95%	
					Inferior	Superior
Constante	-4,0	0,6	<0,001			
Índice terapêutico estreito						
Sim	1,3	0,6	0,033	3,5	1,1	11,2
Não				1,0		
ATC C						
Sim	2,4	0,3	<0,001	11,1	5,6	21,8
Não				1,0		
Número de medicamentos administrados	0,4	0,1	<0,001	1,4	1,3	1,6

AIC = 256,15

Três opções de modelos múltiplos são apresentados nas Tabelas 35, 36 e 37. Nesses modelos o número de medicamentos administrados (na forma quantitativa) foi substituído pela categorização pelo novo conceito de polifarmácia (≤ 5 , entre seis e nove ou ≥ 10), da polifarmácia tradicional (estratificado em cinco medicamentos) e da polifarmácia excessiva (estratificado em 10 medicamentos) respectivamente. Entre esses modelos, o melhor é o apresentado na Tabela 35, pois foi o que apresentou valor mais baixo do AIC.

Tabela 35 - Modelo alternativo de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário, (com a categorização pelo novo conceito de polifarmácia). Belo Horizonte, 2009.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC95%	
					Inferior	Superior
Constante	-3,1	0,7	<0,001			
Indutor do prolongamento do intervalo QT						
Sim	0,9	0,4	0,014	2,5	1,2	5,3
Não				1,0		
ATC C						
Sim	2,3	0,3	<0,001	10,2	5,3	19,6
Não				1,0		
Número de medicamentos administrados						
≤ 5				1,0		
Entre 6 e 9	1,8	0,6	0,003	6,2	1,8	21,0
≥ 10	2,9	0,6	<0,001	18,7	5,4	64,7

AIC = 269,66

Os pacientes que tiveram medicamentos administrados com as características indutor do prolongamento do intervalo QT e ATC C têm mais chance de apresentar IM (OR igual a 2,5 e 10,2 respectivamente). Observa-se na Tabela 35 que os pacientes que tiveram entre seis e nove ou acima de dez medicamentos administrados têm mais chances de apresentarem interações medicamentosas do que aqueles que tiveram cinco ou menos medicamentos administrados (OR igual a 6,2 e 18,7 respectivamente).

Os pacientes que tiveram medicamentos administrados com as características: indutor do prolongamento do intervalo QT , ATC C e que tiveram cinco ou mais medicamentos têm mais chance de apresentar IM (OR igual a 3,5,

11,3 e 10,9 respectivamente) conforme demonstra a Tabela 36.

Tabela 36 - Modelo alternativo de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário (com a categorização pelo conceito de polifarmácia), Belo Horizonte, 2009.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC95%	
					Inferior	Superior
Constante	-3,3	0,7	<0,001			
Indutor do prolongamento do intervalo QT						
Sim	1,2	0,4	0,001	3,5	1,7	7,0
Não				1,0		
ATC C						
Sim	2,4	0,3	<0,001	11,3	6,0	21,3
Não				1,0		
Número de medicamentos administrados						
≥ 5	2,4	0,6	<0,001	10,9	3,2	36,4
< 5				1,0		

AIC = 278,61

Na Tabela 37 observa-se que os pacientes que tiveram medicamentos administrados com as características indutor do prolongamento do intervalo QT, ATC C e que tiveram 10 ou mais medicamentos administrados tiveram mais chance de apresentar IM (OR igual a 2,3, 9,7 e 3,9 respectivamente).

Tabela 37 - Modelo final de regressão logística para ocorrência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de alta de pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário (com a categorização pelo conceito de polifarmácia excessiva). Belo Horizonte, 2009.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC95%	
					Inferior	Superior
Constante	-1,4	0,3	<0,001			
Indutor do prolongamento do intervalo QT						
Sim	0,8	0,4	0,025	2,3	1,1	4,8
Não				1,0		
ATC C						
Sim	2,3	0,3	<0,001	9,7	5,2	18,3
Não				1,0		
Número de medicamentos administrados						
≥ 10	1,4	0,3	<0,001	3,9	2,1	7,4
< 10				1,0		

AIC = 277,42

5.4 Frequência e características dos eventos adversos a medicamentos

Entre os 299 pacientes incluídos no estudo detectou-se EAM em 102 (34,1%). Foram identificados 135 EAM sendo 132 RAM e três erros de medicação. Verificou-se que 21 (15,5%) EAM eram relacionados a uma ou mais IM, na análise da evolução clínica constante do prontuário identificou-se dados que sugeriam RAM como resultado de IM. O número de pacientes com EAM relacionado a IM foi 21, o que equivale a 7% da casuística estudada. As características dos EAM são apresentadas na Tabela 38, o EAM mais frequente foi a nefrotoxicidade com 22 ocorrências (16,3%) e a

flebite com 15 ocorrências (11,1%). Das 132 RAM, a maioria 119 (90,2%) era reação do Tipo A (dose dependente e previsível a partir da ação farmacológica) e apresentaram causalidade do EAM como possível (53,8%). Em relação a gravidade 68 (50,4%) eventos tiveram gravidade moderada e 27 (20,0%) foram graves.

Tabela 38 - Descrição das características dos eventos adversos a medicamentos identificados em pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009. (n=135)

Variáveis	Frequência	
	n	%
EAM		
Nefrotoxicidade	22	16,3
Flebite	15	11,1
Vômito	12	8,9
Infiltração	11	8,1
Hipotensão	10	7,4
Sedação Excessiva	9	6,7
Bradicardia	7	5,2
Farmacodermia	6	4,4
Hipoglicemia	6	4,4
Hiperglicemia	5	3,7
Hemorragia	5	3,7
Extravasamento	4	3,0
Taquicardia	4	3,0
Hipertensão	4	3,0
Trombocitopenia	3	2,2
Erro de medicação	3	2,2
Hipercalemia	2	1,5
Neutropenia	2	1,5
<i>Torsades de Point</i>	1	0,7
Intoxicação Digitalica	1	0,7
Outros	3	3,7
Tipo de RAM		
Reação do Tipo A	119	90,2
Reação do Tipo B	13	9,8
Não se aplica	3	-

continua...

continuação

Variáveis	Frequência	
	n	%
Causalidade do EAM		
Provável	61	46,2
Possível	71	53,8
Não se aplica	3	-
Gravidade do EAM		
Leve	40	29,6
Moderado	68	50,4
Grave	27	20,0

conclusão

O máximo de EAM observado por paciente foram três eventos. Vale destacar que dos 102 (34,1%) pacientes que apresentaram algum EAM, 74 (72,6%) apresentaram um evento, 23 (22,5%) apresentaram dois EAM e cinco (4,9%) pacientes apresentaram três eventos.

Dos 229 pacientes, incluídos na pesquisa, identificou-se critérios de rastreabilidade nos prontuários de 123 (41,1%). Os 215 critérios de rastreabilidade identificados contribuíram na identificação de 72 EAM, que corresponderam a 53,3% dos 135 EAM identificados no estudo. Um mesmo paciente apresentou mais de um critério de rastreabilidade.

A relação entre o número de vezes que um critério de rastreabilidade contribuiu na identificação de um EAM dividido pelo número vezes que o referido critério foi identificado é denominado valor preditivo positivo e foi descrito em investigações de segurança do paciente que avaliaram critérios de rastreabilidade na detecção de eventos adversos. O valor preditivo positivo pode ser calculado para um critério específico ou para todos os critérios (SINGH et al., 2009, TAKATA et al., 2008).

Tabela 39 - Distribuição dos critérios de rastreabilidade identificados e que contribuíram na identificação de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário, 2009. Belo Horizonte

Critérios de rastreabilidade	Identificados		Contribuiu na identificação do EAM		Valor Preditivo Positivo (%)
	n	%	n	%	
Relato de hipotensão	68	31,6	10	13,9	14,7
Elevação de uréia e creatinina sérica 2 vezes o nível basal	48	22,3	19	26,4	39,6
Utilização de dimenidrinato ou ondansetrona	15	7,0	7	9,7	46,7
Utilização de fitomenadiona	10	4,7	0	0,0	0,0
Tempo de tromboplastina parcial maior que 100 segundos	9	4,2	2	2,8	22,2
Utilização de poliestireno sulfonato de cálcio	9	4,2	2	2,8	22,2
Glicose menor que 50mg/dl	9	4,2	6	8,3	66,7
Relato de sedação excessiva	8	3,7	8	11,1	100,0
Relato de rash cutâneo	8	3,7	6	8,3	75,0
Leucócitos menor que 3000	7	3,3	2	2,8	28,6
Razão Normalizada Internacional (INR) com valor > 6	5	2,3	1	1,4	20,0
Interrupção abrupta de um medicamento	5	2,3	5	6,9	100,0
Redução abrupta de hemoglobina (maior que 4g/dl)	5	2,3	0	0,0	0,0
Utilização de anti-histamínico	3	1,4	0	0,0	0,0
Nível plasmático de vancomicina >26mcg/ml(basal) ou pico>10 mcg/ml	2	0,9	1	1,4	50,0
Nível plasmático de gentamicina >2mcg/ml(basal) ou pico>10 mcg/ml	2	0,9	1	1,4	50,0
Utilização de flumazenila	1	0,5	1	1,4	100,0
Nível plasmático de digoxina >2 nanograma/ml	1	0,5	1	1,4	100,0
Total	215	100,0	72	100,0	33,5

O valor preditivo global ou seja para o total de critérios de rastreabilidade foi 33.5% e os valores preditivos para cada critério específico são apresentados na Tabela 39. Observou-se que a interrupção abrupta de um medicamento, utilização de flumazenila, nível plasmático de digoxina > 2 nanograma/ml, relato de sedação excessiva, relato de rash cutâneo e utilização de dimenidrinato ou ondansetrona foram os critérios identificados que mais contribuíram na identificação do EAM com maiores valores preditivos positivos. Vale destacar a ocorrência de apenas um caso de utilização de flumazenila e um de nível plasmático de digoxina > nanograma/ml .

Os medicamentos envolvidos em EAM e a classificação dos EAM são apresentados na Tabela 40. Vale lembrar que mais de um medicamento pode estar associado ao mesmo EAM, por isso o total de EAM é 163.

Tabela 40 - Descrição dos medicamentos envolvidos com eventos adversos a medicamentos em pacientes internados na UTI de um Hospital Universitário, 2009

Medicamentos	EAM	Frequência de EAM		Total de EAM
		n	%	
Fentanila				21
	Bradicardia	4	2,5	
	Sedação excessiva	9	5,5	
	Outro	2	1,2	
	Hipotensão	6	3,7	
Midazolam				15
	Hipotensão	6	3,7	
	Sedação excessiva	9	5,5	
Cloreto de Potássio				14
	Hipercalemia	1	0,6	
	Infiltração	2	1,2	
	Flebite	9	5,5	
	Extravasamento	2	1,2	
Vancomicina				14
	Flebite	1	0,6	
	Nefrotoxicidade	13	8,0	

continua...

continuação...

Medicamentos	EAM	Frequência de EAM		Total de EAM
		n	%	
Dobutamina				9
	Flebite	1	0,6	
	Infiltração	2	1,2	
	Extravasamento	2	1,2	
	Hipertensão	4	2,5	
Norepinefrina				9
	Nefrotoxicidade	1	0,6	
	Infiltração	2	1,2	
	Flebite	2	1,2	
	Hiperglicemia	3	1,8	
	Extravasamento	1	0,6	
Glicose				7
	Infiltração	3	1,8	
	Flebite	4	2,5	
Heparina				7
	Trombocitopenia	3	1,8	
	Hemorragia	4	2,5	
Insulina regular				7
	Hipoglicemia	6	3,7	
	Infiltração	1	0,6	
Polimixina E				6
	Nefrotoxicidade	6	3,7	
Amiodarona				5
	<i>Torsades de points</i>	1	0,6	
	Flebite	1	0,6	
	Hipotensão	1	0,6	
	Vômito	1	0,6	
	Bradycardia	1	0,6	
Morfina				4
	Vômito	4	2,5	
Imipenem+Cilastatina				3
	Farmacodermia	3	1,8	

continua...

continuação...

Medicamentos	EAM	Frequência de EAM		Total de EAM
		n	%	
Captopril				2
	Hipercalemia	1	0,6	
	Outro	1	0,6	
Ceftriaxona				2
	Farmacodermia	2	1,2	
Ciclosporina				2
	Nefrotoxicidade	1	0,6	
	Hipercalemia	1	0,6	
Fenitoína				2
	Outro	1	0,6	
	Bradicardia	1	0,6	
Fenoterol				2
	Taquicardia	2	1,2	
Gentamicina				2
	Nefrotoxicidade	2	1,2	
Metronidazol				2
	Vômito	2	1,2	
Propranolol				2
	Bradicardia	1	0,6	
	Hipotensão	2	0,6	
Nistatina				2
	Vômito	2	1,2	
Prometazina				2
	Flebite	1	0,6	
	Extravasamento	1	0,6	
Ranitidina				2
	Farmacodermia	1	0,6	
	Vômito	1	0,6	
Tacrolimus				2
	Nefrotoxicidade	1	0,6	
	Vômito	1	0,6	

continua...

continuação...

Medicamentos	EAM	Frequência de EAM		Total de EAM
		n	%	
Anfotericina B				1
	Nefrotoxicidade	1	0,6	
Bicarbonato de sódio				1
	Extravasamento	1	0,6	
Ciprofloxacino				1
	Infiltração	1	0,6	
Clindamicina				1
	Farmacodermia	1	0,6	
Deslanosideo				1
	Intoxicação digitalica	1	0,6	
Difenidramina				1
	Taquicardia	1	0,6	
Dipirona				1
	Hipersensibilidade	1	0,6	
Furosemida				1
	Hipotensão	1	0,6	
Ganciclovir				1
	Neutropenia	1	0,6	
Hidrocortisona				1
	Hiperglicemia	1	0,6	
Linezolida				1
	Neutropenia	1	0,6	
Micofenolato Sódico				1
	Vômito	1	0,6	
Paracetamol + Codeína				1
	Vômito	1	0,6	
Poligelina				1
	Outro	1	0,6	
Propranolol				1
	Bradicardia	1	0,6	
Salbutamol				1
	Taquicardia	1	0,6	

continua...

continuação...

Medicamentos	EAM	Frequência de EAM		Total de EAM
		n	%	
Tramadol				1
	Vômito	1	0,6	
Varfarina				1
	Hemorragia	1	0,6	
Total geral		163	100,0	163

conclusão

Verifica-se que os medicamentos fentanila, vancomicina midazolam, cloreto de potássio, dobutamina e norepinefrina foram os medicamentos mais envolvidos com EAM (Tabela 40).

A Tabela 41 apresenta a distribuição da frequência de EAM relacionados a interações fármaco-fármaco, a sedação excessiva foi o evento com maior ocorrência, seguido da hipotensão e nefrotoxicidade. Um único EAM foi relacionado com até três interações diferentes. Entre os nove casos de sedação excessiva cinco são relacionados a interação fentanil+midazolam. Quatro casos são atribuídos a fentanil+midazolam associada a mais duas interações entre os quatro tipos de relacionados a sedação excessiva apresentados na Tabela 41. As interações relacionadas a EAM com maior frequência foram: midazolam+fentanila, fentanila+claritromicina, midazolam+claritromicina, fluconazol+fentanila, fluconazol+midazolam e vancomicina+gentamicina.

Tabela 41 - Distribuição da frequência de eventos adversos a medicamentos relacionados a interações fármaco-fármaco em pacientes internados na UTI de um hospital universitário. Belo Horizonte, 2009.(n=21)

Evento Adverso a Medicamentos	Interações	N	%
Sedação Excessiva		9	42,9
	Fentanila +Midazolam	9	
	Midazolam + Claritromicina	2	
	Fentanila + Claritromicina	2	
	Fentanila + Fluconazol	2	
	Fluconazol + Midazolam	2	
Hipotensão		7	33,3
	Fentanila + Midazolam	6	
	Propranolol+Nifedipina	1	
Nefrotoxicidade		3	14,3
	Metilprednisolona + Tacrolimus	1	
	Vancomicina +Gentamicina	2	
Hemorragia		1	4,8
	Varfarina + Amitriptilina	1	
	Varfarina + Heparina	1	
Hipercalemia		1	4,8
	Captopril + Cloreto de Potássio	1	

5.5 Fatores associados a eventos adversos a medicamentos

A Tabela 42 apresenta, em análise univariada, os fatores relativos ao paciente associados à ocorrência de EAM. A presença de associação significativa foi verificada apenas com a variável óbito. Os pacientes que faleceram apresentaram em relação aos que sobreviveram mais chance de apresentar um EAM durante a internação (OR = 3,6). Devido ao viés de causalidade essa variável não foi incluída na regressão logística.

Tabela 42 - Análise univariada das características clínico-demográficas associadas à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados em UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Evento adverso				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Sexo							
Feminino	49	48,0	102	51,8	0,624 ¹	0,9	0,5 a 1,4
Masculino	53	52,0	95	48,2		1,0	
Idade (anos)							
< 60	55	53,9	116	55,9	0,485 ¹	0,8	0,5 a 1,4
≥ 60	47	64,2	81	41,1		1,0	
Diagnóstico							
Outros	61	59,8	97	49,2	0,107 ¹	1,5	0,9 a 2,6
Doenças do aparelho circulatório	41	40,2	100	50,8		1,0	
Desfecho							
Óbito	35	34,3	25	12,7	<0,001 ¹	3,6	1,9 a 6,7
Alta	67	65,7	172	87,3		1,0	
Tipo de tratamento							
1)Cirúrgico eletivo	36	35,3	91	46,2	0,154 ²	1,0	
Cirúrgico de urgência	24	23,5	44	22,3		1,4	0,7 a 2,7
Clínico	42	41,2	62	31,5		1,7	1,0 a 3,1
2)Clínico	42	41,2	62	31,5	0,123 ¹	1,5	0,9 a 2,6
Cirúrgico	60	58,8	135	68,5		1,0	

1: Teste Qui-quadrado com correção de Yates; 2: Teste Qui-quadrado de Pearson.

As variáveis quantitativas relativas ao paciente que mostraram associação com a ocorrência de EAM na análise univariada foram índice de SAPS II e tempo de internação (Tabela 43).

Tabela 43 - Análise univariada dos fatores relativos à gravidade e tempo de internação associados à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados em UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Evento adverso								Valor-p
	Sim				Não				
	n	Média	Dp	Mediana	n	Média	Dp	Mediana	
Gravidade									
Índice de co-morbidade Charlson	102	2,9	2,1	3,0	197	2,8	2,1	2,0	0,426 ¹
Índice SAPS II	102	28,4	10,9	27,0	197	25,5	11,2	24,0	0,024¹
Tempo de internação (dias)	102	17,8	16,7	9,0	197	10,1	7,2	7,0	<0,001¹

1:Teste de Mann-Whitney; 2:Teste-t de Student

A Tabela 44 mostra que foi identificada na análise univariada associação com a ocorrência de EAM somente para número de medicamentos prescritos em 24 horas.

Tabela 44 - Análise univariada do número de medicamentos prescritos e administrados em 24 horas associados à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados em UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte,2009.

Variáveis	Evento adverso								Valor-p
	Sim				Não				
	N	Média	Dp	Mediana	n	Média	Dp	Mediana	
Número de medicamen- tos prescritos	102	20,9	3,3	21,0	197	21,7	2,9	22,0	0,034²
Número de medicamen- tos administrados	102	12,2	3,6	12,0	197	11,9	3,4	12,0	0,464 ²

2:Teste-t de Student

Para as variáveis categóricas relativas a farmacoterapia nas prescrições de 24 horas e na mediana da internação a análise univariada apresentada respectivamente nas Tabelas 45 e 46 mostra ausência de associação para todas as variáveis.

Tabela 45 - Análise univariada de características da farmacoterapia em 24 horas associadas à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados em UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Evento adverso				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Índice terapêutico estreito							
Sim	98	96,1	184	93,4	0,494 ¹	1,7	0,5 a 6,5
Não	4	3,9	13	6,6		1,0	
ATC							
A							
Sim	97	95,1	193	98,0	0,282 ³	1,0	
Não	5	4,9	4	2,0		2,5	0,6 a 11,3
C							
Sim	84	82,4	149	75,6	0,238 ¹	1,5	0,8 a 2,9
Não	18	17,6	48	24,4		1,0	
J							
Sim	58	56,9	119	60,4	0,641 ¹	1,0	
Não	44	43,1	78	39,6		1,2	0,7 a 1,9
L							
Sim	11	10,8	20	10,2	0,976 ¹	1,1	0,5 a 2,5
Não	91	89,2	177	89,8		1,0	
N							
Sim	79	77,5	164	83,3	0,288 ¹	1,0	
Não	23	22,5	33	16,7		1,5	0,8 a 2,7

continua...

continuação...

Variáveis	Evento adverso				Valor- p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
Número de medicamentos administrados							
1) ≤ 5	2	2,0	1	0,5	0,281 ³	4,8	0,3 a 142,5
Entre 6 e 9	20	19,6	48	24,4		1,0	
≥ 10	80	78,4	148	75,1		1,3	0,7 a 2,4
2) < 5	2	2,0	1	0,5	0,269 ³	3,9	0,3 s 110,5
≥ 5	100	98,0	196	99,5		1,0	
3) < 10	22	21,6	49	24,9	0,621 ¹	1,0	
≥ 10	80	78,4	148	75,1		1,2	0,7 a 2,2

1: Teste Qui-quadrado com correção de Yates; 3: Teste exato de Fisher.

conclusão

Tabela 46 - Análise univariada de características da farmacoterapia na mediana da internação associadas à ocorrência de eventos adversos a medicamentos na UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Evento adverso				Valor-p	OR	IC95%
	Sim		Não				
	N	%	N	%			
Índice terapêutico estreito							
Sim	98	96,1	190	96,5	1,000 ³	1,0	
Não	4	3,9	7	3,5		1,1	0,3 a 4,3
ATC							
A							
Sim	99	97,1	192	97,5	1,000 ³	1,0	
Não	3	2,9	5	2,5		1,2	0,2 a 5,7
B							
Sim	100	98,0	195	99,0	0,608 ³	1,0	
Não	2	2,0	2	1,0		2,0	0,2 a 19,7
C							
Sim	87	85,3	155	78,7	0,221 ¹	1,6	0,8 a 3,2
Não	15	14,7	42	21,3		1,0	
J							
Sim	62	60,8	104	52,8	0,232 ¹	1,4	0,8 a 2,3
Não	40	39,2	93	47,2		1,0	
L							
Sim	17	16,7	22	11,2	0,247 ¹	1,6	0,8 a 3,3
Não	85	83,3	175	88,3		1,0	
N							
Sim	83	81,4	151	76,7	0,429 ¹	1,3	0,7 a 2,5
Não	19	18,6	46	23,3		1,0	
Medicamentos Administrados							
1) ≤ 5	4	3,9	4	2,0	0,097 ²	3,4	0,6 a 19,5
Entre 6 e 9	13	12,8	44	22,4		1,0	
≥ 10	85	83,3	149	75,6		1,9	0,9 a 4,0
2) < 5	4	3,9	4	2,0	0,452 ³	2,0	0,4 a 9,6
≥ 5	98	96,1	193	98,0		1,0	
3) < 10	17	16,7	48	24,4	0,167 ¹	1,0	
≥ 10	85	83,3	149	75,6		1,6	0,8 a 3,1

1: Teste Qui-quadrado com correção de Yates; 2: Teste Qui-Quadrado de Pearson; 3: Teste exato de Fisher.

Em relação as variáveis quantitativas relativas a farmacoterapia na mediana da internação ,na análise univariada, não identificou-se associação com a ocorrência de EAM (Tabela 47).

Tabela 47 - Análise univariada de número de medicamentos prescritos e administrados na mediana da internação associadas à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados em UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Variáveis	Evento adverso								Valor-p
	Sim				Não				
	n	Média	Dp	Mediana	n	Média	Dp	Mediana	
Número de medicamentos prescritos	102	22,3	3,7	22,0	197	22,0	3,4	22,0	0,558 ²
Número de medicamentos administrados	102	12,5	3,9	12,0	197	11,7	3,5	12,0	0,078 ²

2:Teste-t de Student

Não se analisaram fatores associados a alta porque no momento da alta não foi identificado EAM.

A Tabela 48 mostra o modelo final para a ocorrência e EAM e informa que os pacientes que tiveram medicamentos administrados com a característica ATC C tiveram mais chance de apresentar EAM (OR igual a 2,2) e que a cada dia de internação aumentou em 6% a chance de ocorrer EAM.

Tabela 48 - Modelo final de regressão logística para ocorrência de eventos adversos a medicamentos em pacientes internados em UTI de um Hospital Universitário. Belo Horizonte, 2009.

Modelo	Coeficiente	Erro-padrão	Valor-p	OR	IC95%	
					Inferior	Superior
Constante	-2,1	0,4	<0,001			
ATC C						
Sim	0,8	0,4	0,035	2,2	1,1	4,6
Não				1,0		
Tempo de internação	0,06	0,01	<0,001	1,06	1,04	1,09

AIC = 357,3

6 DISCUSSÃO

6.1 Características demográficas e clínicas dos pacientes e perfil da farmacoterapia

As características demográficas e clínicas dos pacientes incluídos neste estudo, foram influenciadas pelo perfil da UTI, pela complexidade do cuidado em hospitais universitários e pelo critério de inclusão relativo ao tempo de internação.

Nesse sentido, a média de tempo de internação na UTI de 12,7 dias foi superior aos dados do Censo Brasileiro de UTI da Associação Brasileira de Medicina Intensiva 2002/2003, que detectou média de permanência de três a quatro dias (SILVA, 2007). Um possível determinante desse resultado pode ser o fato que o presente estudo, excluiu internações com duração menor que cinco dias, o que acarretou uma elevação da média. Por outro lado, o estudo epidemiológico nacional de sepse em UTI encontrou uma média de permanência de 15 dias, demonstrando a influência da gravidade e complexidade do paciente no tempo de hospitalização (SALES JUNIOR et al., 2006). Vale acrescentar que pesquisa realizada em São Paulo com uma casuística de pacientes que sofreram eventos adversos em UTI verificou que a mediana do tempo de internação foi treze dias (TOFFOLETO, 2008). Além disso, investigação sobre a gravidade de pacientes internados em uma UTI de hospital universitário identificou que o tempo de internação foi $7,8 \pm 8,2$ dias (FEIJÓ et al., 2006). Portanto, o tempo de internação em UTI detectado neste estudo é compatível com um hospital universitário de nível terciário.

Em relação ao sexo dos pacientes internados na UTI, identificou-se um equilíbrio, o que difere de investigações nacionais e internacionais que demonstraram um predomínio de internações de pacientes masculinos (FEIJÓ, et al., 2006, FOWLER et al., 2009). Entretanto, o predomínio de internações femininas foi também detectado em um estudo nacional sobre fatores associados à alta, ao óbito e à readmissão em UTI (SILVA, 2007).

O diagnóstico de internação com maior frequência foi de doenças do aparelho circulatório, em consonância com o Primeiro Anuário Brasileiro de UTI que destaca doenças respiratórias e do aparelho circulatório como as principais causas de admissão em UTI (AMIB, 2000). É importante destacar que as doenças do aparelho circulatório, incluem tanto patologias de ordem cardiovascular como as

relacionadas à circulação cerebral. A UTI investigada é uma das referências para o sistema único de saúde na alta complexidade em cirurgia neurológica e cardíaca, o que explica a alta prevalência dessa causa de admissão e de pacientes para tratamento cirúrgico.

Quanto ao desfecho, observou-se que 20% dos pacientes foram a óbito durante a permanência na unidade estudada, resultado compatível com investigações nacionais que apresentaram variação de 17,3% a 20,6% (DUCCI; PADILHA, 2008, SILVA, 2007). O escore médio do SAPS II foi também semelhante ao descritos em estudos nacionais que variaram de 26,5 a 31,8 (DUCCI; PADILHA, 2008, TOFFOLETO, 2008). A média de idade dos pacientes (54,5 anos) difere de outros estudos brasileiros que relatam predomínio de pacientes idosos, todavia essa divergência pode ser atribuída ao perfil da clientela assistida na UTI investigada (FEIJÓ et al., 2006, SALES JUNIOR et al., 2006). Média de idade semelhante (53,3 anos) ao deste estudo foi encontrado em um estudo de IM em três UTI do sul do país (HAMMES et al., 2008).

A administração de medicamentos por via endovenosa foi a mais frequente na UTI estudada. Esse resultado é esperado, pois essa via permite um efeito farmacológico imediato, não é susceptível a problemas de absorção, além de propiciar, se desejável uma liberação sustentada do fármaco no organismo, por meio da infusão contínua. Entretanto, devido à disponibilidade imediata dos fármacos na corrente sanguínea após a administração endovenosa, os resultados das IM e de outros EAM por essa via, geralmente, apresentam maior gravidade.

O aumento identificado na administração por via oral nas prescrições da mediana da internação e, principalmente, na alta é explicado pela estabilização clínica dos pacientes. Todavia, é importante destacar que ocorre também o aumento da frequência da administração de medicamentos, pela via nasoentérica, por meio de cateteres.

O padrão de medicamentos utilizados em UTI é influenciado pelo perfil assistencial. Nessa investigação o grupo B da classificação ATC, que abrange agentes anti-hemorrágicos, trombolíticos e soluções eletrolíticas parenterais endovenosas, foi o grupo terapêutico mais utilizado nos três momentos estudados. Os medicamentos dos grupos A, C, N e J também aparecem entre os medicamentos mais prescritos. Os estudos de utilização de medicamentos, publicados no exterior, também identificaram essas classes entre as mais prescritas em terapia intensiva.

(BISWAL et al., 2006, MANN; WITBRODT, 1993).

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

A ação sobre a glicoproteína P é também um importante determinante de IM, cerca de 35% dos medicamentos prescritos na UTI apresentaram essa característica. A glicoproteína P funciona como uma bomba de efluxo, na transferência de substâncias e metabólitos endógenos para fora de células. Substâncias que induzem ou inibem a glicoproteína P exercem grande influência na farmacocinética de medicamentos transportados por ela, comprometendo a biodisponibilidade. É interessante observar que as atividades da glicoproteína P são alteradas por muitos fármacos que afetam as isoenzimas do citocromo P450. As IM com glicoproteína P podem acarretar em aumento ou diminuição da absorção intestinal, assim como redução da depuração renal (OGA, 2006).

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

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

O número de medicamentos prescritos na UTI estudada foi elevado em comparação com o descrito em pesquisas publicadas no país e no exterior (HAMMES et al., 2008, LIMA; CASSIANI, 2009, SIERRA et al., 1997). A sistemática de prescrição adotada nessa UTI é o principal determinante desse resultado. O emprego de uma prescrição padronizada e pré-digitada diminui erros devido à legibilidade, reduz o tempo de elaboração da prescrição, facilita a adesão a protocolos institucionais. Por outro lado, gera um excesso de itens prescritos “a critério médico”, elevado número de itens a serem analisados durante o aprazamento e dispensação, maior número de folhas de prescrição, fatores que podem predispor a eventos adversos a medicamentos. Essa questão reforça a natureza sistêmica e as interfaces do processo de utilização de medicamentos, exigindo avaliações na perspectiva dos diversos elementos para garantir um sistema de utilização de medicamentos seguro em todos os seus processos.

Analisando a prescrição padrão adotada na instituição verifica-se que ela apresenta medicamentos para analgesia, sedação, prevenção de tromboembolismo, profilaxia de úlcera de estresse e controle da glicemia prescritos para todos os pacientes. Essas medidas terapêuticas, em conjunto com uma alimentação adequada e elevação da cabeceira da cama entre 30 e 45 graus, compreendem um conjunto de componentes considerados essenciais para a melhoria da qualidade do cuidado em UTI, conhecida pelo acrônimo em Inglês *FAST HUG* (VINCENT, 2005). A implementação dessa estratégia tem sido incentivada para otimizar os resultados da assistência em cuidado crítico.

Devido à sistemática de prescrição adotada na instituição, com número elevado de medicamentos prescritos a critério médico, o número de medicamentos administrados representa melhor o quantitativo de medicamentos utilizados, além de permitir comparações mais exatas com o número de medicamentos citados em outras investigações. As prescrições a critério médico apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os três momentos da internação e reduziram na alta. Esses resultados podem ser atribuídos a estabilização clínica dos pacientes com a evolução da internação.

A mediana de medicamentos administrados por pacientes nos três momentos de internação estudados foi 12 tanto nas prescrições de 24 horas como nas da mediana da internação, nas da alta reduziu para 10. Ressalta-se que o número de medicamentos utilizados é descrito na literatura como um importante

preditor de potenciais interações medicamentosas. Estudos realizados em UTI brasileiras detectaram uma média de medicamentos prescritos, da mesma ordem de grandeza do presente estudo (LIMA; CASSIANI, 2009; ROSSIGNOLI; GUARIDO; CESTARI, 2006). As médias de medicamentos administrados em um estudo espanhol foi 14,7 medicamentos / paciente (SIERRA et al., 1997). Em UTI de trauma norte-americana o número de medicamentos variou de dez a vinte medicamentos por paciente (BOUCHER et al., 1990).

6.2 Interações medicamentosas potenciais: identificação e classificação

A frequência de IM potenciais identificada nesta investigação, da ordem de 70%, foi inferior ao descrito em outros estudos nacionais e internacionais, cujas prevalências foram superiores a 85% (BUSTAMENTE et al., 2005, HAMMNES et al., 2008, MENEZES; MONTEIRO, 2000). Em uma UTI espanhola identificou-se que 44,3% de pacientes apresentaram IM, mas o *software* empregado na pesquisa foi a do *Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacêuticos*. As variações na complexidade assistencial das UTI investigadas, assim como diferenças no nível de sensibilidade e especificidade dos softwares empregados na identificação das interações potenciais e também as características dos medicamentos utilizados podem explicar as discrepâncias encontradas. A propósito, estudo desenvolvido em UTI de um hospital universitário, referência para o sistema estadual de saúde do Ceará, empregando o *software Drug-Reax*, identificou que 72,5% dos pacientes apresentaram IM, resultado bem semelhante ao detectado nesta investigação (LIMA; CASSIANI, 2009).

A interação fentanila+midazolam foi a mais frequente em prescrições de 24 horas, sofrendo redução no decorrer da internação. Essa interação farmacodinâmica tem como fundamento o sinergismo farmacológico, na produção da sedação, com a utilização de um analgésico opioide (fentanila) associado com um benzodiazepínico (midazolam). Além disso, busca oferecer ao paciente crítico, em ventilação mecânica, conforto, alívio da dor e da ansiedade, sincronia do

paciente com o ventilador e otimizar a oxigenação. Logo, essa é uma interação empregada na terapia intensiva com finalidade terapêutica (DEVLIN, 2008, DEVLIN; ROBERTS, 2009).

A tendência atual é classificar essa interação como farmacocinética porque a fentanila é um inibidor do citocromo P4503A4 e o midazolam é metabolizado por esse sistema enzimático. Acúmulo do alfa hidroximidazolam, metabólito ativo do midazolam, foi identificado em pacientes com sedação prolongada, em uso da associação ou com outros fatores de risco que interferem na eliminação do fármaco (DEVLIN, 2008, DEVLIN; ROBERTS, 2009, RIKER; FRASER, 2009).

A eficácia da associação de midazolam+fentanila na sedação de pacientes em ventilação mecânica foi comparada com o emprego de midazolam em um ensaio clínico randomizado e sem mascaramento. Os pesquisadores verificaram que a associação em infusão contínua fornece sedação mais adequada e com maior facilidade de titulação da dose que com midazolam, sem diferença na taxa de eventos adversos. Demonstraram o efeito sinérgico com fentanila, comparando as doses requeridas de midazolam entre os grupos estudados e alertam para o risco de sedação prolongada (RICHMAN et al., 2006). Esse ensaio clínico contribuiu para elevar a qualidade das evidências sobre essa interação. É importante destacar que, foram detectados eventos adversos como: hipotensão e hipoventilação, o que justifica a classificação da interação midazolam+fentanila como grave e enfatiza a necessidade de monitorização do paciente.

Entre outras interações potenciais que interferem na sedação ou analgesia e detectadas neste estudo destacam-se: fentanila+fluconazol, fluconazol+midazolam, fentanila+morfina, midazolam+morfina, claritromicina+fentanila e claritromicina+midazolam.

O conhecimento da epidemiologia da sedação excessiva e dos seus determinantes, farmacológicos e não farmacológicos é essencial para planejar as ações que visam a alcançar os níveis ótimos e seguros de sedação. Entre os fatores farmacológicos destacam as IM e as disfunções orgânicas que podem alterar a concentração plasmática do sedativo (DEVIN, 2008, MARSHALI; FINN; THEODORE, 2008, SCHWEICKERT; KRESS, 2008).

Nas prescrições da mediana da internação foram frequentes as interações com antimicrobianos, principalmente com fluconazol. Alguns antimicrobianos são

inibidores do citocromo P450 e podem elevar o nível plasmático de medicamentos que são substratos do P450 causando EAM, entretanto interações farmacodinâmicas são também descritas com essa classe terapêutica (PEA; FURLANUT, 2001). Entre as interações com antimicrobianos destaca-se: fentanila+fluconazol, fluconazol+midazolam, fluconazol+sulfametoxazol/trimetoprim, fluconazol+ tacrolimus, ciprofloxacino+insulina e ciprofloxacino+hidrocortisona.

A interação de quinolona com corticosteróide é uma das principais que envolvem antimicrobianos. Essa interação pode aumentar o risco de desenvolvimento de tendinopatia e ruptura de tendão. Entre os grupos de risco para esses EAM estão os idosos e os pacientes transplantados (FDA, 2009, TSAI et al., 2009). Nas prescrições de alta foram detectadas interações de ciprofloxacino com: hidrocortisona, dexametasona, prednisona e metilprednisolona. Considerando-se que as manifestações ortopédicas dessa interação são tardias e o tratamento conjunto pode continuar após a alta é importante alertar os pacientes dos grupos de risco sobre esses EAM.

No contexto assistencial da UTI a conciliação de medicamentos na alta é um dos processos que permite orientar o paciente sobre interações tardias, relevantes clinicamente, assim como alertar a equipe da unidade onde continuará a assistência sobre a necessidade da monitorização. A *Food and Drug Administration* que considera a interação de quinolona com corticosteróide de significância clínica, publicou orientações sobre manejo da mesma para os profissionais de saúde e determinou que as indústrias farmacêuticas incluam alertas sobre a interação na informação técnica sobre esses medicamentos (FDA, 2009).

A interação grave captopril+cloreto de potássio cuja consequência clínica é a hipercalemia, principalmente em portadores de insuficiência cardíaca, idosos e pacientes com insuficiência renal foi a mais prevalente nas prescrições da mediana da internação e na alta. Estudo realizado em hospital suíço também identificou que nas prescrições de alta, a interação de potássio com inibidores da enzima conversora da angiotensina estava incluída entre as mais prevalentes (EGGER; DREWE; SCHLIENGER, 2003). Outra evidência dessa interação foi demonstrada em uma pesquisa que determinou a velocidade de desenvolvimento de hipercalemia em pacientes hospitalizados; identificou-se diferença estatisticamente significativa entre a velocidade de desenvolvimento de hipercalemia em pacientes com prescrição de inibidores da enzima conversora da angiotensina e nos pacientes com

prescrição de inibidores da enzima conversora da angiotensina+suplemento de potássio (INDERMITTE, 2007). Hipercalemia também pode surgir em decorrência de outras potenciais interações detectadas neste estudo como: captopril+espironolactona, cloreto de potássio+espironolactona, losartam+cloreto de potássio.

Ampliou-se a preocupação com hipercalemia induzida por IM, principalmente depois da publicação do ensaio clínico *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES) que demonstrou a eficácia da espironolactona no tratamento da insuficiência cardíaca. A incidência de hipercalemia no RALES foi baixa, provavelmente devido ao controle de medicações utilizadas pelos pacientes como geralmente ocorre na maioria dos ensaios clínicos (HENZ et al., 2008).

Entretanto, com a incorporação da espironolactona, no arsenal terapêutico para tratamento da insuficiência cardíaca, é frequente o uso concomitante, principalmente com inibidores da enzima conversora da angiotensina (JUURLINK et al., 2004). Henz et al. (2008) detectaram, uma chance quatro vezes maior, de desenvolvimento de hipercalemia com uso conjunto de inibidor da enzima conversora da angiotensina e espironolactona, em relação ao uso isolado. A monitorização dos níveis plasmáticos do potássio é uma das estratégias para monitorizar essa interação que pode produzir arritmias graves. Em um estudo realizado em UTI do sul do Brasil, a interação captopril+espironolactona também apareceu entre as principais de relevância clínica (HAMMES et al., 2008).

Nas prescrições de alta, além das interações que causam hipercalemia, foi significativo também o número de interações com fármacos imunossupressores e com agentes cardiovasculares. As interações identificadas, nesse momento da internação, são relevantes na perspectiva da continuidade do cuidado pois envolvem medicamentos que continuam prescritos a nível ambulatorial ou nas unidades assistenciais de menor complexidade. Vale ressaltar a importância da conciliação de medicamentos na alta.

Assim como a farmacoterapia, a prescrição adequada da terapêutica nutricional oral, parenteral ou enteral é primordial para alcançar resultados clínicos adequados em pacientes de cuidado crítico. A terapêutica nutricional enteral, uma das mais prescritas, é administrada por meio de sondas nasoentéricas, nasogástricas ou ostomias. Entretanto, esses dispositivos não são exclusivos para administração da nutrição enteral, pois frequentemente, são também empregados

para administração de medicamentos. A consequência dessa prática é o risco de eventos adversos como: obstrução da sonda, incompatibilidades físico-químicas e potenciais interações fármaco+nutriente (HEINECK; BUENO; HEYDRICH, 2009).

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

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

Os mecanismos das interações fármaco-nutriente potenciais envolvem reações físico-químicas dos fármacos com componentes da dieta que acarretam em redução da biodisponibilidade. Outro fator que também contribui para reduzir a concentração plasmática dos fármacos é a adsorção nas paredes da sonda enteral (WILLIAMS, 2008).

Quanto a levotiroxina, há de se destacar que em pacientes em uso concomitante com nutrição enteral uma medida preventiva é evitar formulações à base de soja e monitorar a função tireoidiana devido ao risco de hipotireoidismo. Adsorção da levotiroxina nas paredes do cateter de nutrição enteral é outro fator que explica essa interação. O *Drug-Reax* classifica essa interação como tardia, em consonância com estudos recentes que relatam que a modificação do esquema terapêutico não é necessário em tratamento inferior a sete dias. Entretanto, durante a administração conjunta por mais de sete dias, a nutrição enteral deve ser interrompida uma hora antes ou depois da administração da levotiroxina. A frequência da avaliação da função tireoidiana deve ser semanal (WHOLT et al., 2009).

A interação fenitoína+nutrição enteral implica redução da biodisponibilidade da fenitoína, determinando níveis plasmáticos subterapêuticos, entretanto o mecanismo dessa redução não está bem definido. Os estudos *in vitro* sugerem uma formação de complexos entre a fenitoína e a proteína ou cloreto de

cálcio da dieta. A equipe de terapia nutricional da UTI deve orientar o prescritor sobre a possível necessidade de administrar doses maiores que as habituais de fenitoína em pacientes submetidos a nutrição enteral. A resposta clínica do paciente e os níveis plasmáticos de fenitoína devem ser monitorizados durante e após a suspensão da terapia nutricional enteral (WILLIAMS, 2008).

A resistência à varfarina devida ao conteúdo de vitamina K e proteína da nutrição enteral é descrita na literatura. Todavia, estudos recentes demonstraram que a interação é observada mesmo com o emprego de formulações com baixo teor de vitamina K, embora o mecanismo determinante da interação ainda não seja totalmente conhecido. Sendo assim, é necessária a monitorização frequente dos parâmetros de coagulação dos pacientes em uso de varfarina quando administrada em conjunto com nutrição enteral, para avaliar o ajuste da dose ou a prescrição de uma alternativa terapêutica (WILLIAMS, 2008).

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

A significância clínica de uma interação fármaco+fármaco ou fármaco+nutrição enteral é determinada pela gravidade, perfil do medicamento, consequências clínicas para o paciente e qualidade da evidência disponível sobre a interação (AMARILES; GIRALDO; FAUS, 2007).

As interações potenciais detectadas, nos três momentos estudados, foram predominantemente graves e moderadas e com evidências de qualidade como na casuística de Hammes et al., (2008), embora tenha sido empregada outra sistemática de classificação para avaliar o nível de evidência e a gravidade.

Assim, o conhecimento das características das IM que ocorrem em um determinado contexto assistencial subsidia o planejamento de ações de prevenção e acompanhamento das consequências clínicas das interações.

Em relação ao mecanismo de ação das IM potenciais identificadas nas prescrições da UTI pesquisada ocorreu discreto predomínio do mecanismo farmacodinâmico. Analisando-se as interações farmacocinéticas identificou-se que o metabolismo foi o principal processo farmacológico determinante dessas interações. Falhas terapêuticas e uma diversidade de reações adversas são resultados negativos associadas às interações potenciais detectadas. Considerando-se esse perfil de interações as medidas de prevenção na UTI pesquisada devem abranger estratégias como: ajustar a dose dos medicamentos, evitar o uso conjunto, observar a resposta terapêutica e monitorização clínica para detecção precoce dos efeitos adversos (HANSTEN, 2003).

O enfermeiro assume papel essencial na monitorização dos efeitos adversos a medicamentos pois é o profissional que está em contato direto com o paciente por maior tempo. As anotações clínicas do enfermeiro propiciam à equipe de saúde analisar a relação entre sinais e sintomas de eventos adversos e a utilização de medicamentos, considerando as consequências de IM ou RAM causadas por um fármaco específico. Os eventos identificados devem ser notificados ao comitê de segurança do paciente e ao serviço de farmacovigilância ou equivalentes. Essa conduta, além de resultar em melhoria da assistência no nível individual, tem impacto coletivo pois contribui para geração de sinais epidemiológicos que podem reverter em ações de farmacovigilância visando aprimorar a segurança da utilização de medicamentos.

6.3 Fatores associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais

Não se evidenciou associação estatística significativa entre a faixa etária dos pacientes e a ocorrência de interações em nenhum dos três momentos investigados e esse é um aspecto controverso na literatura. Estudo desenvolvido por

Lima e Cassiani (2009) utilizando o mesmo ponto de estratificação da idade, empregado nessa investigação ou seja maior ou igual a 60 anos e menor que 60 anos, não identificou diferença entre a ocorrência de interações nesses dois grupos etários. Ausência de diferença na idade foi também descrita por Hammes et al. (2008) para a ocorrência ou não de IM em um estudo transversal em UTI médico-cirúrgica. Todavia, estudo espanhol identificou correlação positiva com a idade e o número de IM (SIERRA et al., 1997). A associação entre ocorrência de interações e a idade é mais frequentemente descrita em investigações em âmbito ambulatorial e para pacientes idosos, as características da farmacoterapia geriátrica e as comorbidades são fatores que explicam esses resultados em pacientes em tratamento domiciliar (GAGNE; MAIO; RABINOWITZ, et al., 2008).

O sexo feminino foi associado com a ocorrência de IM em pacientes internados em UTI e em unidade de clínica médica (LIMA; CASSIANI, 2009, CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006). Contudo, essa associação com a ocorrência de IM não foi detectada nos três momentos de internação pesquisados neste estudo. Entre os fatores determinantes da maior frequência de IM em mulheres destaca-se: comorbidades, medicamentos de uso crônico, diferenças hormonais e variações na atividade de isoenzimas do citocromo P450 (ATUAH; HUGHES; PIRMOHAMED, 2004).

O índice SAPS II, indicador de gravidade do paciente, não se mostrou associado com a ocorrência de interações no presente estudo. Entretanto, a gravidade do paciente medida por meio do índice *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* II, mostrou correlação positiva com o número de interações no estudo de Sierra (1997). As diferenças na análise estatística e no índice de gravidade empregado dificultam comparações. Novas investigações são necessárias para elucidar a relação entre a gravidade do paciente e a ocorrência de interações.

Associação significativa foi identificada entre o tempo de internação e a ocorrência de interações em prescrições de 24 horas e da mediana da internação. Correlação positiva com o tempo de internação e o número de interações é descrita por Sierra et al. (1997) em uma UTI médico cirúrgica. Diferença significativa entre o tempo de internação de pacientes com interação ou não foi também detectada na investigação realizada em UTI de Blumenau Santa Catarina (HAMMES et al., 2008). Contudo, estudo desenvolvido em uma UTI do Ceará não identificou associação entre ocorrência de interação e tempo de internação maior que nove dias (LIMA;

CASSIANI, 2009). A associação entre o tempo de internação e a ocorrência de interações é relatada em outros estudos em âmbito hospitalar (MOURA; ACURCIO; BELO, 2009, RIECHELMANN et al., 2005). Esses resultados podem ser explicados pelo fato de que maior quantidade de medicamentos é administrada em pacientes que permanecem mais tempo internado, aumentando a probabilidade de interações. Vale destacar que nas prescrições da mediana da internação ocorreu o maior número de medicamentos prescritos, de interações e de tipos de interações, o que corrobora a associação encontrada.

A análise da associação entre ocorrência de IM e diagnóstico ou desfecho não é descrita na literatura pesquisada. Nesta investigação, não se identificou na análise univariada associação com esses fatores assim como para o tipo do tratamento. No trabalho de Hammes et al. (2008) também verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de interações entre pacientes cirúrgicos e clínicos.

A associação com ocorrência de IM foi detectada para a administração de fenitoína e de fármacos com as seguintes características: baixo índice terapêutico estreito, inibidor ou indutor do citocromo P450, indutor do prolongamento do intervalo QT, em diferentes momentos da internação. Essas características como fatores associados com a ocorrência de IM são amplamente citadas em estudos de revisão sobre interações em cuidado crítico, entretanto estudos avaliando a associação dessas características com ocorrência de interações não foram encontrados na literatura pesquisada.

A associação com a fenitoína foi identificada nos três momentos estudados e justificada por suas características. Esse fármaco além de ser um potente indutor do citocromo P4503A4 e substrato da glicoproteína P apresenta alta ligação à proteína plasmática (>90%), características que favorecem IM (DRUGDEX, 2008, ZHOU et al., 2007). Outra característica da fenitoína é possuir um índice terapêutico estreito assim, pacientes, em uso desse medicamento, necessitam monitorização dos níveis plasmáticos, principalmente em uso com múltiplos fármacos.

A importância das características relativas ao citocromo P4503A4 para a ocorrência de IM foi descrita em pacientes idosos internados em clínica médica e em adultos em unidade psiquiátrica. Verificou-se maior prevalência de interações envolvendo fármacos que sofrem atividade dessas isoenzimas com diferença

estatisticamente significativa em relação às interações com outros fármacos. Entretanto, os pesquisadores não estratificaram os resultados em interações envolvendo inibidores e ativadores do citocromo P450 (DAVIES et al., 2004). Estudos investigando esses fatores em paciente de terapia intensiva não foram identificados na literatura pesquisada.

A associação de grupos da classificação ATC com a ocorrência de interações foi detectada com os grupos N, C em prescrições de 24 horas, C, J, L, N em prescrições da mediana da internação e C, J, L para prescrições de alta. A associação de fármacos do grupo N da ATC com a ocorrência de IM é explicada pela frequência de prescrições contendo midazolam, fentanila e fenitoína com frequência elevada em 24 horas e na mediana da internação. A UTI investigada é referência para pacientes de transplante de medula e de órgãos sólidos desta forma, o emprego de fármacos imunossupressores que possuem perfil para interação explica a associação encontrada com o grupo L da ATC na mediana da internação e na alta.

A associação com fármacos do grupo C foi detectada em todos os momentos de internação estudados. A alta frequência de pacientes com doenças cardiovasculares contribuiu para esse achado, aliado ao fato que os fármacos do grupo C possuem perfil para apresentar IM (GOLDBERG et al., 1996).

A administração de medicamentos antimicrobianos aumenta com o tempo de internação em UTI e as características dessa classe terapêutica são citadas como susceptíveis a interações, o que justifica a associação encontrada em prescrições de alta e da mediana da internação (BISWAL et al., 2006, GRANOWITZ; BROWN, 2008, PEA; FURLANUT, 2001). A associação de ocorrência de interações com fármacos do grupo C e J também foi identificada em um estudo em hospital universitário terciário do Brasil (CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006).

Além das características dos fármacos, um outro preditor importante de interações é o número de medicamentos administrados ao paciente. Em todos os momentos estudados da internação o número de medicamentos administrados mostrou-se associado com a ocorrência de interações. Esse resultado é compatível com o detectado tanto em estudos de pacientes internados em UTI como pacientes hospitalizados em geral (HAMMES et al., 2008, MOURA; ACÚRCIO; BELO, 2009, RADOSEVIC; GANTUMUR; VLAHOVIC-PALCEVSKI, 2008; SIERRA et al., 1997).

Nos estudos que analisaram a frequência de IM em pacientes

hospitalizados é frequente o emprego da variável polifarmácia como preditora da ocorrência de interações. Entretanto, não existe um consenso na literatura sobre a definição do quantitativo de medicamentos que caracteriza polifarmácia. A classificação mais empregada é a que define polifarmácia como o uso de cinco ou mais medicamentos (JYRKKA et al., 2009, KUIJPERS, 2008). Recentemente surgiu uma classificação que sugere duas categorias: polifarmácia - utilização de seis a nove medicamentos e polifarmácia excessiva – uso de dez ou mais medicamentos (JYRKKA et al., 2009). Na análise univariada o uso de menos de cinco medicamentos mostrou ser fator de proteção (OR=0,2) em prescrições de alta para ocorrência de interações ou seja reduz a chance de ocorrência de IM em comparação com prescrição contendo seis a nove medicamentos. A categoria maior ou igual a dez medicamentos foi associada com interação em todos os momentos da internação estudados.

Segundo a regressão logística múltipla a ocorrência de IM nos três momentos em estudo, está relacionada ao número de medicamentos administrados e a característica ATC C dos medicamentos. O número de medicamentos administrados constou do modelo multivariado de regressão linear encontrado por Sierra et al. (1997). Outras variáveis que permaneceram no modelo desses autores foram idade e o índice de gravidade *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*.

As diferenças na permanência de variáveis relacionadas à farmacoterapia nos modelos múltiplos refletem a evolução dos pacientes e os medicamentos necessários em cada momento da internação. No modelo referente às prescrições de 24 horas permaneceram os medicamentos do grupo N e os indutores do citocromo P450, o que pode ser explicado pela necessidade do emprego de sedativos e analgésicos nos primeiros momentos de internação. No referente às prescrições da alta destaca-se a manutenção dos medicamentos de baixo índice terapêutico e que prolongam o intervalo QT, atribuído a prescrição de fenitoína, imunossupressores e antimicrobianos.

Os modelos alternativos, empregando o número de medicamentos estratificados segundo as categorias de polifarmácia, detectaram que a categoria cinco ou mais medicamentos não permaneceu em nenhum dos melhores modelos. A categoria dez ou mais medicamentos (polifarmácia excessiva) permaneceu no melhor modelo para 24 horas. No melhor modelo para alta e mediana da internação

foi incluído a categoria 6-9 medicamentos (novo conceito de polifarmácia). Esses resultados sugerem que o conceito tradicional de polifarmácia não é a opção mais adequada para explicar a ocorrência de interações em UTI na presença das demais variáveis explicativas.

O número de medicamentos empregados em UTI é maior que nas demais unidades de internação assim, o emprego de uma classificação com um ponto de corte mais alto pode caracterizar melhor a polifarmácia em estudos com pacientes críticos. Uma caracterização mais adequada da polifarmácia poderá contribuir para melhor conhecimento da sua relação com a probabilidade de ocorrência de interações.

6.4 Frequência e características dos eventos adversos relacionados a medicamentos

Revisão sistemática de publicações que investigaram problemas relacionados a medicamentos em hospitais identificaram-se quatro estudos cujos locais de investigação foram UTI e verificou-se que a frequência de pacientes com EAM, apresentou uma mediana de 11,7% e uma variação de 2,3 a 29% (KRÄHENBÜHL-MELCHER et al., 2007). A inclusão de estudos desenvolvidos em UTI adulta e infantil, empregando diferentes taxonomias, e o reduzido tamanho amostral contribuíram para a variabilidade encontrada nessa revisão. Na Índia, em uma UTI de um hospital terciário, identificou-se que 28,4% dos pacientes apresentaram RAM (JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009). Na Espanha um estudo identificou uma proporção de 20,5% de pacientes com RAM, além de uma associação com o aumento do tempo de hospitalização (VARGAS et al., 1998).

A frequência de pacientes com EAM neste estudo (34,1%) é discretamente superior ao descrito na literatura. A diferença no perfil assistencial dos hospitais estudados e a terminologia de EAM empregada podem justificar essa maior proporção, assim como a classificação dos eventos adversos relacionados a terapia intravenosa como RAM.

A frequência de erros de medicação identificados neste estudo foi menor

que a descrita em estudos desenvolvidos em UTI uma vez que referiu-se àqueles que causaram dano (KOPP et al, 2006; VALENTIN et al, 2006; VAN DEN BEMT et al, 2006). Vale destacar que os erros de medicação, frequentes em investigações realizadas em UTI, são melhores identificados em estudos com técnica de observação direta (KOPP et al, 2006).

Os três erros de medicação identificados no estudo foram relacionados ao processo de preparo e administração de medicamentos, o primeiro erro envolveu a diluição de fenitoína, o segundo a diluição de prometazina e o terceiro a administração de norepinefrina. Os erros identificados são evitáveis com ações educativas, cuja execução é facilitada pela disponibilidade de um manual de administração de medicamentos parenterais na UTI. A estratégia de elaboração de um manual de medicamentos parenterais é importante para prevenção de erros de administração. O manual deve ser atualizado periodicamente com a participação de farmacêuticos e enfermeiros.

O tipo de EAM mais frequente neste estudo foi a RAM, o que está em consonância com a terminologia empregada e com estudos anteriores em âmbito hospitalar. Para melhor compreensão da RAM como fator de risco para a segurança do paciente em UTI e a abordagem adotada nessa investigação faz-se necessário elucidar o conceito de medicamento e o de RAM.

O medicamento é constituído do fármaco, com suas propriedades farmacológicas e físico-químicas, e dos adjuvantes farmacotécnicos, geralmente desprovidos de ação terapêutica, mas com características físico-químicas. Ao analisar a causalidade de uma RAM deve-se considerar além da ação farmacológica, os danos associados com a natureza físico-química dos diversos componentes do medicamento. Essa abordagem de RAM, foi defendida por Edwards e Aronson (2000) que publicaram um conceito de RAM afirmando que a mesma é resposta danosa a um produto medicinal. Os autores ao analisarem esse conceito de RAM deixam claro que a expressão produto medicinal é empregado como sinônimo de medicamento. Outra contribuição desses autores é explicitar na análise a diferenciação entre fármaco e medicamento, que frequentemente não é identificada por questões semânticas ou de tradução para a língua portuguesa. Corroborando com a elucidação do conceito, o comitê de especialistas em segurança de medicamentos da OMS sugeriu em 2005 um conceito de RAM direcionado para o medicamento na sua concepção integral e não para as

especificidades de um fármaco.

As propriedades físico-químicas dos fármacos assim como dos componentes dos medicamentos são causas importantes de eventos adversos envolvendo administração de medicamentos por via endovenosa. Para Wills e Brown (1999), em consonância com a dimensão do conceito de RAM citado anteriormente, flebite, extravasamento e infiltração são classificados como um tipo de RAM, cuja causa é não farmacológica e determinada pela natureza físico-química dos excipientes ou fármacos. Mas, é preciso ressaltar que o extravasamento tem também uma causa farmacológica, a ação vasoconstritora de fármacos como as aminas adrenérgicas, que pode reduzir o fluxo sanguíneo no músculo liso ao redor dos capilares causando vasoconstricção e lesão tecidual (DOELMANN et al., 2009).

Tais eventos adversos relacionados à administração endovenosa de medicamentos apresentam causas múltiplas envolvendo entre outros fatores o medicamento, o tipo do cateter, o tempo de administração e a técnica empregada (DOUGHERTY, 2008, HADAWAY, 2007, USLUSOY; METE, 2008). Por isso, alguns pesquisadores classificam esses eventos como complicações ou riscos da terapia intravenosa ou eventos associados ao cateter (MACHADO; PEDREIRA; CHAUD, 2008, TOFFOLETO, 2008).

Sendo assim, considerando-se a importância do emprego da via parenteral em UTI e os riscos associados a essas RAM, justifica-se classificar como EAM pois assim contribuem para fornecer uma dimensão mais concreta dos medicamentos como fator de risco para a segurança do paciente.

Na Inglaterra e País de Gales, entre os 6649 incidentes de segurança do paciente em UTI notificados no primeiro trimestre de 2008, identificou-se 151 casos de extravasamento que foram classificados como eventos relacionados ao acesso venoso e fluidoterapia. Analisando esses eventos citou-se a relação com os EAM e destacou-se os cuidados com cateter e a monitorização de sinais de extravasamento como medidas relevantes para a promoção da segurança do cuidado em UTI (THOMAS; PANCHAGNULA; TAYLOR, 2009).

A *Infusion Nurses Society (INS)* nas suas diretrizes para a prática clínica de enfermeiros em terapia intravenosa define extravasamento e infiltração. Segundo essas diretrizes o diferencial entre os dois eventos é administração de um fármaco vesicante nos eventos classificados como extravasamento (INS, 2006). Norepineprina, cloreto de potássio, dobutamina e ciprofloxacino são classificados

como fármacos vesicantes, ou seja, com capacidade de causar bolhas, lesão tissular grave e necrose tecidual (DOELMANN et al., 2009, DOUGHERTY, 2008, HADAWAY, 2007, INS, 2006, THIGPEN, 2007). Alguns eventos envolvendo fármacos vesicantes foram classificados no presente estudo como infiltração. É importante esclarecer que os eventos foram incluídos nesse estudo respeitando a classificação adotada pelo profissional de enfermagem que fez o relato e pela impossibilidade de identificar os critérios adotados para classificar os eventos, optou por manter a terminologia registrada no prontuário.

Estudos descrevendo a frequência e os fatores de risco para ocorrência de extravasamento ou infiltração em UTI de pacientes adultos não foram identificados na literatura. A flebite já é um evento mais investigado, porém a maioria dos estudos foram realizadas em unidades de clínica médica ou cirúrgica (LUNDGREN; JORSEDT; EK, 1993, USLUSOY; METE, 2008). Maki e Ringer (1991) estudaram flebite em uma casuística de um hospital que incluía pacientes de UTI, entretanto os achados não foram estratificados por unidade de internação. Um estudo desenvolvido em uma UTI cardíaca de um hospital geral do Brasil verificou uma frequência de 55% dos pacientes em uso de amiodarona com flebite, e destacou os seguintes fatores extrínsecos como contribuintes para a ocorrência desse evento: administração inadequada do medicamento (13,8%) e intervenções de enfermagem não compatíveis com o protocolo da instituição pesquisada (MARTINHO; RODRIGUES, 2008).

Entre os fatores de riscos para flebite, extravasamento e infiltração, destacam-se: emprego de soluções hipertônicas, velocidade de infusão maior que 90ml/h, administração de soluções com glicose ou cloreto de potássio, infusão de aminas vasoativas (DOELMANN et al., 2009, LUNDGREN; JORFELDT; EK, 1993, MAKI; RINGER, 1991, USLUSOY; METE, 2008).

A flebite está entre as RAM mais frequente na UTI investigada, o cloreto de potássio, a glicose e a norepinefrina foram os principais medicamentos que estiveram associados com essa RAM. Esses medicamentos também estão entre os mais associados com infiltração. O extravasamento teve como principais determinantes o cloreto de potássio, a prometazina, a dobutamina e o bicarbonato de sódio. Ao analisar a causalidade das RAM verificou-se que a osmolaridade maior que $\geq 500\text{mOsm/l}$, velocidade de infusão maior que 90ml/h e concentração de potássio maior que 30mEq/l foram determinantes para ocorrência de RAM

associadas com a terapia intravenosa.

No tratamento do doente crítico, entre as RAM induzidas por excipientes farmacêuticos, de significância clínica, destacam-se acidose láctica, a insuficiência renal aguda e a hipotensão. A acidose láctica é associada aos níveis elevados de propilenoglicol, presente na formulação de lorazepam, niitroglicerina, fenitoína e outros fármacos. Entre os componentes do voriconazol parenteral consta a substância sulfobutil-éter beta-ciclodextrina sódica que induz nefrotoxicidade (VON MACH; BURHENNE; WEILEMANN, 2006). Neste estudo foi identificada uma hipotensão com o emprego de amiodarona. Alguns autores relatam que os determinantes dessa RAM podem ser o polissorbato e álcool benzílico, excipientes da formulação da amiodarona (CUSHING et al., 2009, MASI et al., 2009). No Brasil, a formulação da amiodarona contém esses excipientes. No exterior já é disponível formulações isentas de polisorbato e álcool benzílico e estudos de desenvolvimento farmacotécnico estão sendo realizados com a incorporação de amiodarona em ciclodextrina com o objetivo de evitar essa RAM (MASI et al., 2009).

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma condição clínica, que atinge cerca de 36 a 67% dos pacientes críticos, possui etiologia e fatores de risco diversificados, entre eles estão os medicamentos nefrotóxicos (DENNEN; DOUGLAS; ANDERSON, 2009). A nefrotoxicidade induzida por medicamento, é responsável por cerca de 25% das IRA em UTI (MEHTA et al., 2004, UCHINO et al., 2005). Em terapia intensiva são prescritos fármacos nefrotóxicos como anfotericina B, ciclosporina, vancomicina, polimixina E, tacrolimus, inibidores da enzima conversora da angiotensina, gentamicina e anti-inflamatórios não esteroidais (PANNU; NADIM, 2008). A utilização frequente desses fármacos, na UTI pesquisada, pode explicar nefrotoxicidade ter sido o EAM mais frequente (16,3%) nessa investigação. Vale destacar que muitas vezes o uso dos mesmos era concomitante propiciando a potencialização por interação.

Em um estudo prospectivo de identificação de RAM em uma UTI da Índia a IRA induzida por medicamentos também foi o evento com maior ocorrência (13%). Enquanto, no presente estudo os antimicrobianos e imunossupressores, foram os agentes causais mais frequentes, no estudo indiano predominaram os anti-inflamatórios não esteroidais (JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009). Em um estudo canadense a insuficiência renal aguda induzida por vancomicina correspondeu a 8,3% dos EAM (FORSTER et al., 2008).

O perfil das RAM identificadas nesse estudo é semelhante ao identificado em investigação conduzida em uma UTI médica de um hospital universitário indiano, com hipoglicemia, hiperglicemia, IRA e bradicardia entre as RAM mais prevalentes. (JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009). Todavia, há diferenças em relação aos fármacos implicados em RAM. No presente estudo predominaram os medicamentos fentanila, vancomicina midazolam, cloreto de potássio, dobutamina e norepinefrina, já no estudo indiano os mais frequentes foram: furosemida, cefoperazona e hidrocortisona e salbutamol. Em relação aos medicamentos envolvidos com EAM ,ocorridos de 1997 a 2001 em uma UTI, médica norte-americana há concordância quanto à presença de vancomicina e fentanilaa entre os mais frequentes.

Em relação ao tipo de RAM identificadas, as do tipo A foram as mais frequentes e o que está em consonância com estudos publicados que investigaram RAM em pacientes hospitalizados. Esse tipo de RAM é dose dependente e previsível, assim limitar o número de medicamentos prescritos simultaneamente, realizar ajustes de doses de acordo com a função renal e hepática dos pacientes e evitar IM são medidas sugeridas para sua prevenção (KRÄHENBÜHL-MELCHER et al., 2007).

As interações fármaco-fármaco podem ser consideradas determinantes de aproximadamente 16% dos EAM identificados nessa UTI. A literatura também demonstra valores bem semelhantes ao encontrado neste estudo ou seja uma frequência de 17% dos EAM, tendo como causa interações fármaco-fármaco (KRÄHENBÜHL-MELCHER et al., 2007).

Considerando-se uma prevalência de interações potenciais de 60% em pacientes hospitalizados, estima-se que menos de 5% dos pacientes apresentarão EAM causado por interação fármaco-fármaco (EGGER; DREWE; SCHLIENGER, 2003, KRÄHENBÜHL-MELCHER et al., 2007). Sierra et al. (1997) identificaram que 6% dos pacientes de uma UTI com prescrições contendo IM, apresentaram alterações laboratoriais relacionadas aos efeitos das interações, mas não definiram se caracterizou um EAM. Os pacientes do presente estudo que apresentaram EAM relacionados a interação fármaco-fármaco foram 21 o que equivale a 7% da amostra pesquisada. Esse resultado está em consonância com o publicado na literatura.

Os critérios de rastreabilidade contribuíram para a identificação de 53,3% dos EAM e estavam presentes em 41,1% dos prontuários, demonstrando que essa estratégia é viável para monitorizar e detectar esses eventos, contribuindo para

conhecer a epidemiologia dos EAM em UTI e implementar medidas para aumentar a segurança da utilização de medicamentos. Rozenfeld et al. (2009) detectaram a presença de critérios de rastreabilidade de EAM em 56,6% dos prontuários de pacientes internados em unidades de clínica médica ou cirúrgica, proporção relativamente próxima da detectada nessa investigação. Os pesquisadores destacaram a importância da incorporação desses critérios no contexto assistencial como instrumento auxiliar no acompanhamento de mudanças direcionadas a redução de EAM e ao aprimoramento da qualidade da atenção.

O valor preditivo positivo global dos critérios de rastreabilidade encontrado neste estudo foi 35,3 % similar aos descrito por Sharek et al. (2006) em um estudo realizado em UTI neonatal que encontrou 38% empregando critérios de rastreabilidade específicos para eventos adversos em neonatologia. Investigações realizadas em pacientes internados em outras unidades hospitalares e em ambulatório de geriatria identificaram que os valores preditivos positivos variaram de 1,6 a 25,5% (BROWN et al., 2008, SINGH et al., 2009).

Relato de rash cutâneo, interrupção abrupta de um medicamento e relato de sedação excessiva estão entre os critérios de rastreabilidade com maiores valores preditivos positivos no presente trabalho, resultado semelhante foi encontrado por Takata et al. (2008) investigando danos associados com medicamentos em terapia intensiva pediátrica.

O *Institute for Healthcare Improvement* incentiva o emprego dos critérios de rastreabilidade nos programas de segurança do paciente. Considera que os critérios de rastreabilidade são uma estratégia importante para identificar dano associado à assistência a saúde, Neste sentido é importante distinguir eventos que causam dano ou não dano para permitir a quantificação dos eventos adversos e implementar ações preventivas. Destaca que, geralmente, os eventos adversos são resultados clínicos indesejáveis e susceptíveis de detecção por critérios de rastreabilidade e que a análise dos eventos adversos e seus determinantes identificados contribui para a melhoria dos resultados assistenciais e amplia a segurança do cuidado (GRIFFIN; RESAR, 2007).

6.5 Fatores associados a eventos adversos a medicamentos

Estudos publicados que analisaram os fatores associados à ocorrência de eventos adversos a medicamentos utilizaram diferentes definições para as variáveis explicativas dificultando comparações.

Entre as variáveis clínico-demográficas, o desfecho, o SAPS II e o tempo de internação mostraram-se associados em análise univariada com a ocorrência de EAM. Pacientes que foram a óbito, com maiores valores de SAPS II ou maior tempo de internação apresentaram mais chances de apresentar um EAM. Na literatura consultada entre esses fatores somente o tempo de internação foi investigado como fator associado a EAM (JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009, KRÄHENBÜHL-MELCHER et al., 2007, VARGAS et al., 1998).

A associação entre SAPS II e a ocorrência de EAM reflete a maior susceptibilidade dos pacientes graves a EAM seja em virtude das alterações fisiológicas decorrentes da condição clínica seja da complexidade da farmacoterapia, tanto em termos de perfil das características dos fármacos como do número de medicamentos administrados. Vale ressaltar que na composição do índice SAPS II são considerados parâmetros laboratoriais que estão relacionados com insuficiência renal e hepática, conhecidos fatores de risco para EAM.

Assim como neste estudo o índice de comorbidade de Charlson não se mostrou associado com a ocorrência de EAM no estudo publicado por Bates et al. (1999), avaliando fatores de risco para EAM em pacientes hospitalizados.

Sexo feminino e idade >65 anos são descritos como preditores de EAM, em virtude dos mesmos fatores que determinam a maior ocorrência de IM em indivíduos desse sexo e faixa etária. Todavia, na presente investigação não se identificou associação entre a ocorrência de interações com sexo ou idade. É necessário destacar que a variável idade desse estudo era ≥ 60 anos e < 60 anos o que não permite comparações. Além disso, a associação entre idade e EAM é controversa na literatura pois tanto há trabalhos que descrevem a ausência como os que descrevem a presença dessa associação (EVANS et al., 2005, KRÄHENBÜHL-MELCHER et al., 2007).

Em relação aos fatores associados a farmacoterapia identificou-se

associação com número de medicamentos administrados na mediana da internação. A polifarmácia é um fatores de risco para EAM citado em várias investigações o que reforça esse resultado (CLASSEN et al., 1991, EVANS et al., 2005, JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009, KRÄHENBÜHL-MELCHER et al., 2007).

A ausência de associação com fármacos de baixo índice terapêutico neste estudo não era esperada porque em pacientes hospitalizados os fármacos de baixo índice terapêutico apresentaram associação com a ocorrência de EAM (KRÄHENBÜHL-MELCHER et al., 2007, PEARSON et al., 1994, SCHNEIDER; MION; FRENGELEY, 1992). Ao analisar a frequência de utilização desses medicamentos identificou-se proporções equivalentes entre os pacientes com e sem EAM, o amplo emprego desses fármacos em UTI não permitiu estabelecer diferenciação e determinar o risco de EAM com o uso de fármacos com essa característica.

No modelo logístico múltiplo apenas ATC C e tempo de internação apresentaram associação independente com a ocorrência de EAM. Bates et al., (1999) também verificaram que os medicamentos cardiovasculares são preditores independentes de risco para EAM em pacientes hospitalizados. No contexto da terapia intensiva o uso de aminas adrenérgicas, diuréticos e antiarrítmicos contribui para esse resultado.

Investigação realizada em uma UTI da Espanha também detectou que o tempo de internação apresentou associação independente com RAM (VARGAS et al., 1998). Essa associação mostra que o impacto clínico da RAM contribui com o prolongamento da internação, o que leva a um aumento dos custos assistenciais e compromete a segurança do paciente.

O conhecimento de fatores de risco específicos para EAM permite implantar ações direcionadas para a prevenção no âmbito hospitalar. Nesse mesmo sentido, medidas voltadas para o sistema de utilização de medicamentos, que buscam aprimorar os processos de prescrição, preparo e administração de medicamentos e a monitorização do pacientes são também efetivas para a redução da ocorrência de EAM. Entre essas ações destaca-se as contínuas e direcionadas a aumentar o conhecimento de médicos e enfermeiros sobre farmacoterapia aplicada à prática assistencial em terapia intensiva (JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009).

A prescrição eletrônica integrada com sistemas de suporte à decisão clínica que disponibilizam em tempo real informações sobre IM e RAM customizadas

segundo as condições clínicas do paciente é outra medida que contribui para a segurança do paciente. Assim como a integração do farmacêutico clínico na equipe de saúde e o incentivo à notificação de EAM (JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009).

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

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

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

A atuação do farmacêutico é primordial para a segurança da utilização de medicamentos, pois otimiza o processo de utilização de medicamentos na UTI. Mas,

para alcançar resultados que contribuam significativamente para a segurança do paciente, é essencial que essa atuação se realize por meio do novo paradigma da prática farmacêutica, que é focado no paciente e em suas necessidades. Portanto, é necessário haver o referencial clínico assistencial e ações integradas com a equipe de saúde que atua na unidade de terapia intensiva. As intervenções devem ser proativas e focadas nas bases farmacoterápicas (ERSTAD, 2008, HORN; JACOBI, 2006, KANE; WEBER; DASTA, 2003, LE BLANC et al., 2008, PATEL; LOH-TRIVERDI, 2006).

O estudo de Leape et al. (1999) ganhou destaque entre as investigações de segurança da utilização de medicamentos, ao determinar a incidência de EAM antes e depois da participação do farmacêutico nas reuniões de evolução clínica dos pacientes. A incidência de EAM reduziu 66% de 10,4 por 1000 pacientes/dia no período controle para 3,5 por 1000 paciente/dia com a intervenção farmacêutica. As atividades farmacêuticas abrangeram análise de prescrições, fornecimento de orientações sobre medicamentos, sugestão de alternativas terapêuticas e identificação de IM. Esse estudo foi pioneiro, ao demonstrar o impacto da ação clínica do farmacêutico na redução de EAM.

Kane, Weber e Dasta (2003) identificaram em revisão integrativa da literatura estudos, demonstrando o impacto da atuação clínica do farmacêutico em UTI na perspectiva da avaliação dos resultados para o paciente, segundo o modelo ECHO, que considera os resultados clínicos, econômicos e humanísticos. Os resultados clínicos identificados estão diretamente relacionados com a melhoria da segurança do paciente.

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

Outras atividades clínicas passíveis de aplicação em unidades de terapia intensiva e associadas com resultados favoráveis para a assistência em saúde são:

informação sobre medicamentos, manejo de reações adversas, assessoria na elaboração de diretrizes clínico-terapêuticas, participação nas reuniões de evolução clínica dos pacientes, elaboração de anamnese farmacológica e conciliação de medicamentos. (HORN; JACOBI, 2006, ERSTAD, 2008).

Ações integradas de médicos, enfermeiros e farmacêuticos são excelentes catalisadores da redução da ocorrência de EAM em terapia intensiva e contribuem para um cuidado ao paciente com níveis mínimos de risco ou seja promovem a segurança do paciente.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As IM podem ser potenciais ou produzir efeitos que variam desde a ineficácia do tratamento farmacológico até eventos adversos graves. Apresentam capacidade de provocar impacto na segurança do paciente. Nesse sentido, conhecer sua ocorrência e compreender os fatores associados auxiliam na elaboração de medidas para promoção do uso seguro de medicamentos em terapia intensiva e na redução de EAM.

Em 24 horas, a prevalência de pacientes com IM foi 68,6%. A maior frequência de pacientes com IM potenciais foi 73,9% na mediana da internação da internação. Na alta, detectou-se que 69,6% dos pacientes apresentaram IM potenciais. A chance de ocorrer IM potenciais não diferenciou estatisticamente entre as prescrições dos três momentos da internação estudados. Todavia, a frequência de pacientes com EAM relacionado a IM foi 7%, evidenciando que um número reduzido de IM potenciais se manifestam causando dano ao paciente. Os EAM induzidos por IM abrangeram RAM de significância clínica como sedação excessiva, nefrotoxicidade, hemorragia e hipercalemia.

Nos três momentos estudados, cerca de 99% das interações era do tipo interação fármaco-fármaco. O número de interações fármaco-nutrição enteral foi maior nas prescrições de alta correspondendo a 1,1% das interações identificadas nesse momento da internação. Identificou-se as seguintes interações: fenitoína+nutrição enteral; levotiroxina+nutrição enteral; varfarina+nutrição enteral.

A interação midazolam+fentanila foi a mais prevalente nas prescrições de 24 horas. Quanto às prescrições da mediana da internação e da alta houve maior ocorrência da interação captoprila+cloreto de potássio.

A maioria das interações foram graves e moderadas apresentando evidências de qualidade boa e excelente, o que demonstra os riscos das interações para a segurança da utilização de medicamentos na UTI.

Quanto ao mecanismo de ação das IM identificou-se um predomínio das interações farmacodinâmicas em prescrições de 24 horas e uma tendência de equilíbrio entre mecanismo farmacocinético e farmacodinâmico nos demais momentos de internação. O processo metabolismo correspondeu a mais de 75% das interações farmacocinéticas.

As estratégias de manejo clínico das IM potenciais identificadas nos três momentos pesquisados com maior ocorrência foram o ajuste de dose e a monitorização de sinais e sintomas.

A regressão logística múltipla demonstrou que a ocorrência de IM nos três momentos em estudo está associada ao número de medicamentos administrados, e a administração de medicamentos do grupo C da ATC, a chance de interação aumenta a cada acréscimo de um medicamento administrado, de um dia de internação e com a administração de medicamentos do grupo C.

Considerando-se a prescrição em 24 horas de internação, verificou-se que a ocorrência de IM está associada de forma independente com a administração de medicamentos indutores do citocromo P450 e do grupo ATC N e com o tempo de internação; na mediana da internação, observou-se associação com tempo de internação e o diagnóstico de doenças do aparelho circulatório; e na alta, verificou-se associação com a administração de medicamentos com as características índice terapêutico estreito e indutor do prolongamento do intervalo QT.

A análise retrospectiva de prontuários com emprego de critérios de rastreabilidade detectou que 34,1% dos pacientes apresentaram EAM, com maior proporção de RAM do Tipo A. As principais RAM identificadas foram nefrotoxicidade e flebite. Os medicamentos que mais causaram RAM foram: fentanila, vancomicina, midazolam, cloreto de potássio, dobutamina e norepinefrina. Segundo o modelo logístico múltiplo os fatores associados com a ocorrência de EAM foram tempo de internação e a administração de medicamentos do grupo ATC C.

Observou-se ainda que o emprego de critérios de rastreabilidade de EAM foi um método simples que melhorou a detecção de eventos adversos e forneceu informações para monitorar as ações relativas a segurança da utilização de medicamentos, nesse estudo.

O medicamento foi um fator de risco para redução da segurança do paciente desse modo, faz-se necessário implementar estratégias para incentivar a identificação e notificação de EAM, assim como promover o uso seguro dos medicamentos e o desenvolvimento de uma cultura de segurança.

Nesse sentido, as seguintes estratégias sugeridas em publicações internacionais podem ser consideradas pelas UTI para promoção da segurança da utilização de medicamentos:

- ✓ incentivar a notificação voluntária com a garantia de ausência de punições;
- ✓ desenvolver programas de garantia de qualidade empregando metodologias como seis sigma, análise de causa raiz e análise do modo e efeito da falha;
- ✓ empregar tecnologias avançadas (prescrição eletrônica, sistema de suporte a

- decisão clínica, códigos de barra, bombas de infusão inteligentes);
- ✓ desenvolver um cuidado ao paciente com abordagem multidisciplinar, incluindo a participação de farmacêutico em atividades clínicas;
 - ✓ elaborar protocolos de preparo e administração de medicamentos parenterais;
 - ✓ implementar farmácias-satélites;
 - ✓ elaborar normas para manutenção em estoque na UTI de medicamentos potencialmente perigosos;
 - ✓ empregar instrumentos para medir a sedação excessiva e a subsedação;
 - ✓ realizar o processo de conciliação de medicamentos na admissão e na alta;
 - ✓ adotar os princípios da farmacoterapia baseada em evidências para elaborar diretrizes clínicas;
 - ✓ implementar estratégias para o aprimoramento contínuo do conhecimento em farmacoterapia de médicos e enfermeiros;
 - ✓ implantar sistemática de orientação pelo farmacêutico para ajuste de dose de medicamentos para pacientes com insuficiência renal e hepática;
 - ✓ conscientizar médicos e enfermeiros dos fatores de riscos para EAM;
 - ✓ efetivar a comunicação entre os membros da equipe de saúde da UTI, assim como com os membros dos demais setores principalmente nos momentos de transferência de pacientes;
 - ✓ assegurar número adequado de profissionais de saúde observando a característica assistencial da UTI;
 - ✓ implementar a monitorização de EAM e estabelecer uma cultura de segurança (CAMIRÈ; MOYEN; STELFOX, 2009, THOMAS; PANCHAGULA, 2008, KANE-GILL; WEBER, 2006, MAY, 2005; SANBORN, 2005).

Em decorrência dos estudos que demonstraram que as IM são fatores de risco para EAM e portanto comprometem a qualidade e segurança do cuidado, medidas específicas para sua prevenção e monitorização são também descritas na literatura , podendo destacar as seguintes:

- ✓ contar com um *software* adequado e atualizado para identificação de IM, preferencialmente integrado ao sistema informatizado de prescrição e da farmácia;
- ✓ incentivar enfermeiros, farmacêuticos e médicos a utilizar a versão em *palmtop* ou *online de softwares* para identificação de IM, quando disponível;

- ✓ assegurar a disponibilidade nos centros de informação de medicamentos da farmácia hospitalar ou equivalente de compêndios especializados em IM;
- ✓ incorporar o farmacêutico às visitas clínicas da equipe de saúde para evolução do paciente;
- ✓ realizar a conciliação de medicamentos na admissão e na alta, para documentar os medicamentos de uso crônico e os prescritos em outra unidade de internação ou hospital. Assim como os medicamentos não prescritos, fitoterápicos e suplementos nutricionais utilizados no domicílio;
- ✓ elaborar e divulgar na sala de prescrição tabelas com as principais interações clinicamente significativas e mais prevalentes na UTI;
- ✓ analisar em conjunto, médicos e farmacêuticos, a estratégia mais adequada para manejo e monitorização da RAM;
- ✓ ajustar dose ou prescrever alternativa terapêutica para medicamentos com interação farmacodinâmica e farmacocinética que envolvem os processos metabolismo, distribuição e excreção.
- ✓ conscientizar a equipe de saúde e principalmente o enfermeiro sobre a importância de relatar e associar os sinais e sintomas do paciente com aqueles de RAM induzidas por IM;
- ✓ incentivar o planejamento dos horários de administração de medicamentos pelo enfermeiro considerando as interações a nível de absorção (HANSTEN, 2003, JUURLUNK et al., 2004, MALLET; SPINEWINE; HUANG, 2007, MEDLOCK; CANTILENA Jr.; RIEL, 2004, SECOLI, 2001, STREETMAN, 2000).

Evidencia-se que os dois conjuntos de práticas apresentados acima têm perspectiva sistêmica envolvendo enfermeiros, farmacêuticos e médicos. Para a efetividade dessas práticas são essenciais além do envolvimento dos profissionais de saúde a participação e o apoio dos gestores da UTI.

Dessa maneira, e diante dos resultados obtidos na presente investigação recomenda-se a realização de um diagnóstico da UTI investigada, para identificar as práticas de segurança de medicamentos e prevenção de IM que não foram ainda incorporadas. Estratégias para implementação dessas práticas devem ser viabilizadas, visando a atingir a maior meta dos serviços de saúde, que é oferecer ao paciente uma assistência segura e de qualidade.

Para o desenvolvimento de uma cultura de segurança nos serviços de saúde é importante a inserção nos cursos de graduação na área da saúde, do conteúdo segurança do paciente com uma abordagem multidisciplinar empregando metodologias de ensino com referências crítico-reflexivos e com atividade didáticas direcionados à realidade de saúde do País.

Em relação à graduação dos profissionais implicados na terapêutica medicamentosa, faz-se necessário a inclusão da temática uso seguro de medicamentos contextualizada ao processo de assistência, integrando os fundamentos das ciências básicas à clínica.

Especificamente no que concerne ao ensino de IM e EAM é importante um processo de ensino-aprendizagem que busque desenvolver habilidades para conhecer os fatores de riscos, compreender os mecanismos de ação desses eventos e, principalmente, saber identificar a informação disponível. O profissional deve ser capaz de analisar a qualidade científica da informação e decidir sobre sua aplicação na assistência ao paciente.

Esta investigação, apresenta abordagem original ao investigar as interações fármaco-nutrição enteral em UTI e por avançar no conhecimento científico identificando ,além da frequência de IM potenciais, os EAM relacionados a interações empregando análise retrospectiva de prontuários com critérios de rastreabilidade.

Frente à complexidade do tema analisado e da metodologia utilizada os resultados devem ser vistos considerando também suas limitações. O delineamento transversal da pesquisa não permite estabelecer relações causais entre os fatores associados à ocorrência de IM e EAM. A coleta retrospectiva de dados pode gerar viés na análise de EAM devido à possibilidade de registros incompletos nos prontuários. A amostra de conveniência abrangendo uma única UTI, traz restrição para a generalização dos resultados.

Outra limitação surge do emprego de *software* para identificação das interações potenciais Esses *softwares* geralmente produzem alto nível de sinal que podem indicar maior prevalência de IM potenciais (EGGER; DREWE; SCHLIENGER, 2003). Sendo assim é importante considerar além da prevalência global, a magnitude da interação no contexto clínico assistencial da terapia intensiva, em termos de gravidade e eventos adversos associados.

Tendo em vista que a identificação de interações foi realizada

considerando somente a administração dos medicamentos sem observar o tempo de tratamento é possível que a prevalência de IM tenha sido superestimada porque a inibição ou indução da via metabólica do fármaco objeto da interação pode não ter ocorrido no momento investigado. Esse fato ocorre, porque a probabilidade de ocorrer interações farmacocinéticas que envolvem o processo metabolismo com inibição ou indução enzimática são tempo dependentes. Geralmente, a inibição é um processo imediato (24 - 48 horas), já a indução é processo progressivo que pode levar de sete a dez dias para atingir o efeito máximo (LEVÊQUE et al., 2009).

Não obstante essas limitações, este estudo constitui relevante contribuição para subsidiar o desenvolvimento de estratégias de promoção da segurança da utilização de medicamentos em UTI brasileiras. Abre possibilidade para novas investigações que explorem a temática em diferentes hospitais, contribuindo para ampliar o conhecimento dos fatores associados a ocorrência IM e EAM e do impacto sobre a segurança do paciente.

REFERÊNCIAS

ABARCA, J. et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.44, n.2, p.136-141, 2004.

AMARILES, P.; GIRALDO, N. A.; FAUS, M. J. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. **Med. Clin.**, Barcelona, v.129, n.1. p.27-35, 2007.

ANDRÉS, J. M. A. et al. **Estudio nacional sobre los efectos adversos ligados a la hospitalización - ENEAS 2005**. Madrid: Ministerio Sanidad y Consumo, 2006. 170p.

ARIZONA CENTER FOR EDUCATION AND RESEARCH ON THERAPEUTICS. **QT drug lists risk groups**. Disponível em: <<http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>>. Acesso em: 30 jan. 2009.

ASPDEN, P. et al. (Eds.). **Preventing medication errors: quality chasm series**. Washington: Committee on Identifying and Preventing Medication of the Institute of Medicine, 2006. 480p.

ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA (AMIB). **Primeiro Anuário Brasileiro de Terapia Intensiva: 1999/2000**. São Paulo: AMIB, 2000.

ATUAH, K. N.; HUGHES, D.; PIRMOHAMED, M. Clinical pharmacology: special safety considerations in drug development and pharmacovigilance. **Drug Saf.**, Auckland, v.27, n.8, p.535-554, 2004.

BAKER, G. R. et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. **CMAJ**, Ottawa, v.170, n.11, p.1678-1686, 2004.

BATES, D. W. et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v.159, n.21, p.2553-2560, 1999.

BATES, D. W. Preventing medication errors: a summary. **Am. J. Health System Pharm.**, Bethesda, v.64, n.14, p.S3-S9, 2007. Supplement 9.

BAXTER, S. (Ed.). **Stockley's drug interactions**. London: Pharmaceutical Press, 2008. 1464p.

BISWAL, S. et al. Drug utilization pattern in the intensive care unit of a tertiary care

hospital. **J. Clin. Pharmacol.**, Stamford, v.46, n.8, p.945-951, 2006.

BOUCHER, B. A. et al. Drug use in a trauma intensive-care unit. **Am. J. Hosp. Pharm.**, Bethesda, v.47, n.4, p.805-810, 1990.

BOUCHER, B. A.; WOOD, G. C.; SWANSON, J. M. Pharmacokinetic changes in critical illness. **Crit. Care Clin.**, Philadelphia, v.22, n.2, p.255-271, 2006.

BROWN, C. et al. An epistemology of patient safety research: a framework for study design and interpretation. Part 4. One size does not fit all. **Qual. Saf. Health Care.**, London, v.17, n.3, p.178-181, 2008.

BUSTAMANTE, D. D. G. et al. Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo del Hospital Universitario de los Andes (serie clínica). **Vitae Academia Biomédica Digital**, Caracas, v.25, dic. 2005. Disponível em: <<http://caibco.ucv.ve>>. Acesso em: 28 jan. 2009.

CAMIRÉ, E.; MOYEN, E.; STELFOX, H. T. Medication errors in critical care: risk factors, prevention and disclosure. **CMAJ**, Ottawa, v.180, n.9, p.936-943, 2009.

CASSIANI, S. H. B. A segurança do paciente e o paradoxo no uso de medicamentos. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília, v.58, n.1, p.95-99, 2005.

CATCHPOLE, K. R. et al. Patient handover from surgery to intensive care: using Formula 1 pit-stop and aviation models to improve safety and quality. **Paediatr. Anaesth.**, Paris, v.17, n.5, p.470-478, 2007.

CHARLSON, M. et al. Validation of a combined comorbidity index. **J. Clin. Epidemiol.**, Oxford, v.47, n.11, p.1245-1251, 1994.

CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J. Chronic Dis.**, Elmsford, v.40, n.5, p.373-383, 1987.

CLASSEN, D. C.; METZGER, J. Improving medication safety: the measurement conundrum and where to start. **Int. J. Qual. Health Care.**, Oxford, v.15, p.141-147, 2003. Supplement 1.

CLASSEN , D. C . et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. **JAMA**, Chicago, v.266, n.20, p.2847-51, 1991.

COMMITTEE OF EXPERTS ON MANAGEMENT OF SAFETY AND QUALITY IN HEALTH CARE (SP-SQS). Expert group on safe medication practices. **Glossary of terms related to patient and medication safety**. World Health Organization, 2005. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf>. Acesso em: 3 ago. 2007.

CRUCIOL-SOUZA, J. M. **Prevalência de interações medicamentosas e fatores associados em prescrições do Hospital Universitário da Universidade de Londrina, no período de janeiro a abril de 2004**. 2006. 163f. Tese (Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde) – Centro de Ciências da Saúde , Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2006.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. **J. Pharm. Pharm. Sci.**, Edmonton, v.9, n.3, p.427-433, 2006.

CULLEN, D. J. et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. **Crit. Care Med.**, New York, v.25, n.8, p.1289-1297, 1997.

CUSHING, D. J. et al. Evaluation of the effects of PM101, a cyclodextrin-based formulation of intravenous amiodarone, on blood pressure in healthy humans. **Am. J. Cardiol.**, New York, v.104, n.8, p.1152-1157, 2009.

DAVIES, S. J. et al. Potential for drug interactions involving cytochromes P450 2D6 and 3A4 on general adult psychiatric and functional elderly psychiatric wards. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v.57, n.4, p.464-472, 2004.

DENNEN, P.; DOUGLAS, I. S.; ANDERSON, R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. **Crit. Care Med.**, New York, 2009. [Epub ahead of print].

DEVLIN, J.W. The pharmacology of oversedation in mechanically ventilated adults. **Curr. Opin. Crit. Care.**, Hagerstown, v.14, n.4, p.403-407, 2008.

DEVLIN, J. W.; ROBERTS, R.J. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. **Crit. Care Clin.**, Philadelphia, v.25, n.3, p.431-449, 2009.

DIAS, M. F. Introdução à farmacovigilância. In: STORPIRTIS, S. et al. (Org.). **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.46-62.

DOELLMAN, D. et al. Infiltration and extravasation: update on prevention and management. **J. Infus. Nurs.**, Hagerstown, v.32, n.4, p.203-211, 2009.

DONALDSON, L. J.; FLETCHER, M. G. The WHO world alliance for patient safety: towards the of living less dangerously. **Med. J. Aust.**, Sydney, v.184, n.10, p.S69-S72, 2006. Supplement.

DONCHIN, Y. et al. A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit 1995. **Qual. Saf. Health Care.**, London, v.12, n.2, p.143-147, 2003.

DOUGHERTY, L. IV therapy: recognizing the differences between infiltration and extravasation. **Br. J. Nurs.**, London, v.17, n.14, p.896, 898-901, 2008.

DRUGDEX system. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com>>. Acesso em: 10 nov. 2008.

DRUG-REAX system. Thomson Reuters (Healthcare) Inc Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com>>. Acesso em: 16 fev. 2009.

Du SOUICH, P. In human therapy, is the the drug-drug interaction or the adverse drug reaction the issue? **Can. J. Clin. Pharmacol.**,. Oakville, v.8, n.3, p.153-160, 2001.

DUCCI, A. J.; PADILHA, K .G. Nursing activities score: estudo comparativo da aplicação retrospectiva e prospectiva em unidade de terapia intensiva. **Acta Paul Enferm.**, São Paulo, v.21, n.4, p.380-384, 2008.

DURBIN Jr., C. G. Team model: advocating for the optimal method of care delivery in the intensive care unit. **Crit. Care Med.**, New York, v.34, n.3, p.S12-S17, 2006. Supplement.

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet**, London, v.356, n.9237, p.1255-1259, 2000.

EGGER, S. S.; DREWE, J.; SCHLIENGER, R. G. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Berlin, v.58, n.11, p.773-778, 2003.

ERSTAD, B. L. A primer on critical care pharmacy services. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v.42, n.12, p.1871-1881, 2008.

EVANS, R. S. et al. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v.39, n.7-8, p.1161-1168, 2005.

FAHRENKOPF, A. M. et al. Rates of medication errors among depressed and burnt out residents: prospective cohort study. **BMJ**, London, v.336, n.7642, p.488-491, 2008.

FEIJÓ, C. A. R. et al. Gravidade dos pacientes admitidos à Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário brasileiro. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, Rio de Janeiro, v.18, n.1, p.18-21, 2006.

FIGUEIRAS, A.; NAPCHAN, B. M.; BERGSTEIN-MENDES, G. A farmacovigilância como necessidade sanitária. In: _____. **Farmacovigilância: ação na reação**. São Paulo: Centro de Vigilância Sanitária, 2002. p.21-50.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Information for Healthcare Professionals. **Fluoroquinolone antimicrobial drugs**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126085.htm>>. Acesso em: 20 out. 2009.

FORSTER, A. J. et al. The impact of adverse events in the intensive care unit on hospital mortality and length of stay. **BMC Health Serv. Res.**, London, v.8, p.259, 2008.

FOWLER, R. A. et al. Sex and critical illness. **Curr. Opin. Crit. Care.**, Hagerstown, v.15, n.5, p.442-449, 2009.

GAGNE, J. J.; MAIO, V.; RABINOWITZ, C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. **J Clin Pharm Ther.**, Oxford, v.33, n.2, p.141-51, 2008

GALOTTI, R. M .D. **Eventos adversos e óbitos hospitalares em serviço de emergências clínicas de um hospital universitário terciário: um olhar para a**

qualidade da atenção. 2003. 148f. Tese (Doutorado em Medicina - Emergências Clínicas) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

GAWANDE, A. A. et al. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and Utah in 1992. **Surgery**, St. Louis, v.126, n.1, p.66-75, 1999.

GOLDBERG, R. M. et al. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: Analysis of a high-risk population. **Am. J. Emerg. Med.**, Philadelphia, v.14, n.5, p.447-450, 1996.

GRANOWITZ, E. V.; BROWN, R. B. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. **Crit. Care Clin.**, Philadelphia, v.24, n.2, p.421-442, 2008.

GRIFFIN, F. A.; RESAR, R. K. **IHI global triggers for measuring adverse events: IHI innovations series white paper**. Cambridge: Institute for Healthcare Improvements. Disponível em: <www.ihl.org>. Acesso em: 20 nov. 2007.

HADAWAY, L. Infiltration and extravasation. **Am. J. Nurs.**, New York, v.107, n.8, p.64-72, 2007.

HAMMES, J.A. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, Rio de Janeiro, v.20, n.4, p.349-354, 2008.

HANSTEN, P.D. Drug interaction management. **Pharm. World Sci.**, Dordrecht, v.25, n.3, p.94-97, 2003.

HARRELL, F. E. **Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis**. New York: Springer, 2001. 568p. (Springer series in statistics).

HARRINGTON, L.; GONZALES, C. Food and drug interactions in critically ill adults. **Crit. Care Nurs. Clin. North Am.**, Philadelphia, v.16, n.4, p.501-508, 2004.

HARTUNG, D. M.; TOUCHETTE, D. Overview of clinical research design. **Am. J. Health System Pharm.**, Bethesda, v.66, n.4, p.398-408, 2009.

HEINECK, I.; BUENO, D.; HEYDRICH, J. Study on the use of drugs in patients with enteral feeding tubes. **Pharm. World Sci.**, Dordrecht, v.31, n.2, p.145-148, 2009.

HEINECK, I.; CAMARGO, A.L.; FERREIRA, M.B.C. Reações adversas a medicamentos. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M.B.C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap.9, p.73-85.

HENZ, S. et al. Influence of drugs and comorbidity on serum potassium in 15 000 consecutive hospital admissions. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v.23, n.12, p.3939-3945, 2008.

HORN, E.; JACOBI, J. The critical care clinical pharmacist: evolution of an essential team member. **Crit. Care Med.**, New York, v.34, n.3, p.S46-S51, 2006. Supplement.

HORN, J. R.; HANSTEN, P. D.; CHAN, L. N. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v.41, n.4, p.674-680, 2007.

HUGHES, R. G.; ORTIZ, E. Medication errors why they happen, and how they can be prevented. **Am. J. Nurs.**, New York, v.105, n.3, p.14-24, 2005. Supplement.

HUSSAIN, E.; KAO, E. Medication safety and transfusion errors in the ICU and beyond. **Crit. Care Clin.**, Philadelphia, v.21, n.1, p.91-110, 2005.

INDERMITTE, J. Risk factors associated with a high velocity of the development of hyperkalaemia in hospitalised patients. **Drug. Saf.**, Auckland, v.30, n.1, p.71-80, 2007.

INFUSION NURSES SOCIETY (INS). Infusion Nursing Standards of Practice. **J. Infus. Nurs.**, Hagerstown, v.29, n.1, p.S1-S92, 2006. Supplement.

JOSHUA, L.; DEVI, P.; GUIDO, S. Adverse drug reaction in medical care unit of a tertiary care hospital. **Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.**, Chichester, v.18, n.7, p.639-645, 2009.

JUURLINK, D. et al. Avoiding drug interactions in hospitalized patients. **Healthc. Q.**, Toronto, v.7, n.2, p.27-28, 2004.

JYRKKA, J. et al. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. **Drugs Aging.**, Auckland, v.26, n.6, p.493-503, 2009.

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

KANE-GILL, S. et al. Adverse-drug-event rates for high-cost and high-use drugs in the intensive care unit. **Am. J. Health System. Pharm.**, Bethesda, v.63, n.19, p.1876-1881, 2006.

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

KAWANO, D. F. et al. Acidentes com os medicamentos: como minimizá-los? **RBCF - Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, São Paulo, v.42, n.4, p.487-495, 2006.

KAWANO, D. F. **Situações de risco envolvendo a prescrição de midazolam no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**. 2005. 85f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

KELLY, W. N. Potential risks and prevention. Part 1. Fatal adverse drug events. **Am. J. Health System. Pharm.**, Bethesda, v.58, n.14, p.1317-1324, 2001a.

KELLY, W. N. Potential risks and prevention. Part 2. Drug induced permanent disabilities. **Am. J. Health System. Pharm.**, Bethesda, v.58, n.14, p.1325-1329, 2001b.

KELLY, W. N. Potential risks and prevention. Part 4. Reports of significant adverse drug events. **Am. J. Health System. Pharm.**, Bethesda, v.58, n.15, p.1406-1412, 2001c.

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

KO, Y. et al. Practitioners' views on computerized drug-drug interaction alerts in the VA system. **J. Am. Med. Inform. Assoc.**, Philadelphia, v.14, n.1, p.56-64, 2007.

KOPP, B. J. et al. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: direct observation approach for detection. **Crit. Care Med.**, New York, v.34, n.2, p.415-425, 2006.

KRÄHENBÜHL-MELCHER, A. et al. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. **Drug. Saf.**, Auckland, v.30, n.5, p.379-407, 2007.

LACY, C. et al. **Drug information handbook**: a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals. 15.ed. Hudson: Lexi-Comp, 2007. 2148p. (Drug information series).

LE GALL, J. R.; LEMESHOW, S.; SAULNIER, F. A new simplified acute physiologic score (SAPS II) based on European/North American multicenter study. **JAMA**, Chicago, v.270, n.24, p.2957-2963, 1993.

LEAPE, L. L. et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. **JAMA**, Chicago, v.282, n.3, p.267-270, 1999.

LEAPE, L. L. et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.324, n.6, p.377-384, 1991.

LEAPE, L. L.; BERWICK, D. M.; BATES, D. W. What practices will most improve safety? Evidence-based medicine meets patient safety. **JAMA**, Chicago, v.288, n.4, p.501-507, 2002.

LEVÊQUE, D. et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. **Rev. Med. Interne.**, Paris, 2009. In press. Disponível em: <www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL> Acesso em: 01Nov.2009

LIMA, R. E.; CASSIANI, S. H. B. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. **Rev. Lat. Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.17, n.2, p.222-227, 2009.

LISBOA, S. M. L. Interações e incompatibilidade medicamentosas. In: GOMES, M.J.V.M.; REIS, A.M.M. **Ciências farmacêuticas**: uma abordagem em farmácia hospitalar. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001. p.147-163.

LOURENÇO, R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. **Clinical Nutrition.**, London, v.20, n.2, p.187-193, 2001.

LOURO, E.; ROMANO-LIEBER, N.S.; RIBEIRO, E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.41, n.6, p.1042-1048, 2007.

LUNA, D. et al. Analysis and redesign of knowledge database for a drug-drug interactions alert system. **Stud. Health Technol. Inform.**, Amsterdam, v.129, p.885-889, 2007. Part 2.

LUNDGREN, A.; JORFELDT, L.; EK, A. C. The care and handling of peripheral intravenous cannulae on 60 surgery and internal medicine patients: an observation study. **J. Adv. Nurs.**, Oxford, v.18, n.6, p.963-971, 1993.

MACHADO, A. F.; PEDREIRA, M. L.; CHAUD, M. N. Adverse events related to the use of peripheral intravenous catheters in children according to dressing regimens. **Rev. Lat. Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.16, n.3, p.362-367, 2008.

MAKI, D.G.; RINGER, M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v.114, n.10, p.845-854, 1991.

MALLET, L.; SPINEWINE, A.; HUANG, A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. **Lancet**, London, v.370, n.9582, p.185-191, 2007.

MANN, H. J. Drug-associated disease: cytochrome P450 interactions. **Crit. Care Clin.**, Philadelphia, v.22, n.2, p.329-345, 2006.

MANN, H. J.; WITTBRODT, E. T. Identifying drug usage patterns in the intensive care unit. **Pharmacoeconomics**, Auckland, v.4, n.4, p.235-239, 1993.

MARCELLINO, K.; KELLY, W.N. Potential risks and prevention. Part 3. Drug-induced threats to life. **Am. J. Health System. Pharm.**, Bethesda, v.58, n.15, p.1399-1405, 2001

MARSHALL, J.; FINN, C. A.; THEODORE, A. C. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. **Crit. Care Med.**, New York, v.36, n.2, p.427-433, 2008.

MARTINDALE: the complete drug reference. Greenwood Village: Pharmaceutical Press. (Electronic version). Disponível em: <<http://www.thomsonhc.com>>. Acesso em: 3 fev. 2009.

MARTÍN, M. C.; RUIZ, J. Acontecimientos adversos en medicina intensiva. Gestionando el riesgo. **Med. Intensiva**, Madrid, v.30, n.6, p.284-292, 2006.

MARTINHO, R. F. S.; RODRIGUES, A. B. Ocorrência de flebite em pacientes sob utilização de amiodarona endovenosa. **Einstein**, São Paulo, v.6 n.4, p.459-462, 2008.

MASI, S. et al. Acute amiodarone toxicity due to an administration error: could excipient be responsible? **Br. J. Clin. Pharmacol.**, London, v.67, n.6, p.691-693, 2009.

MAY, S. Building an effective medication-safety team. In: MANASSE Jr., H.R.; THOMPSON, K.K. **Medication safety: a guide for health care facilities**. Bethesda: ASHP, 2005. p.89-105.

McLOUGHLIN, V. et al. Improving performance using indicators. Recent experiences in the United States, the United Kingdom and Australia. **Int. J. Qual. Health Care**, Oxford, v.13, n.6, p.455-462, 2001.

MEDLOCK, M. M.; CANTILENA Jr., L. R.; RIEL, M. A. Adverse events following discharge from the hospital. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v.140, n.3, p.231-233, 2004.

MEHTA, R.L. et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. **Kidney Int.**, New York, v.66, n.4, p.1613-1312, 2004.

MENDES JÚNIOR, W.V. **Avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospital no Brasil**. 2007. 112f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2007.

MENDES, W. et al. Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. **Rev. Bras. Epidemiol.**, São Paulo, v.8, n.4, p.393-406, 2005.

MENDES, W. et al. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. **Int. J. Qual. Health Care.**, Oxford, v.21, n.4, p.279-284, 2009.

MENEZES, F. A.; MONTEIRO, H. S. A. Prevalência de interações medicamentosas “droga-droga” potenciais em duas UTIs (pública x privada) de Fortaleza, Brasil. **Rev. Bras. Terap. Intensiva**, Rio de Janeiro, v.12, n.1, p.4-8, 2000.

MONAGHAN, M. S.; FALLS, L.; OLSEN, K. M. Potential drug interactions with H2-receptor antagonists in intensive care unit patients. **Hosp. Pharm.**, Philadelphia, v.28, n.4, p.296-297, 300-301, 1993.

MORENO, R. P.; RHODES, A.; DONCHIN, Y. Patient safety in intensive care medicine: the Declaration of Vienna. **Intensive Care Med.**, New York, v.35, n.10, p.1667-1672, 2009.

MORIMOTO, T. et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. **Qual. Saf. Health Care.**, London, v.13, n.4, p.306-314, 2004.

MORRISON, A. L. et al. The effects of nursing staff inexperience (NSI) on the occurrence of adverse patient experiences in ICUs. **Aust. Crit. Care**, North Strathfield, v.14, n.3, p.116-121, 2001.

MOULY, S.; MEUNE, C.; BERGMANN, J.F. Mini-series: I. Basic science. Uncertainty and inaccuracy of predicting CYP-mediated in vivo drug interactions in the ICU from in vitro models: focus on CYP3A4. **Intensive Care Med.**, New York, v.35, n.3, p.417-429, 2009.

MOURA, C. S.; ACURCIO, F. A.; BELO, N. O. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. **J. Pharm. Pharm. Sci.**, Edmonton, v.12, n.3, p.266-272, 2009.

MOURA, C. S.; RIBEIRO, A. Q.; MAGALHÃES, S. M. S. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). **Lat. Am. J. Pharm.**, Buenos Aires, v.26, n.4, p.596-601, 2007.

MOYEN, E.; CAMIRÉ, E.; STELFOX, HT. Clinical review: medication errors in critical care. **Crit Care**, Philadelphia, v.12, n.2, 2008. Disponível em: <<http://ccforum.com/currentissue/browse.asp?volume=12&issue=2>>. Acesso em: 16 fev. 2009.

NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, v.30, n.2, p.239-245, 1981.

NARANJO, C. A.; BUSTO, U. Reações adversas às drogas. In: KALANT, H.; ROSCHLAU, W.H.E. **Princípios de farmacologia médica**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.537-542.

NG, T. M. et al. Pharmacists monitoring of QTc interval-prolonging medications in critically ill medical patients: a pilot study. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v.42, n.4, p.475-482, 2008.

NIELSEN, E. W.; DYBWIK, K. Drug interactions in an intensive care unit. **Tidsskr. Nor. Laegeforen.**, Oslo, v.124, n.22, p.2907-2908, 2004.

NDOSI, M. E.; NEWELL, R. Nurses' knowledge of pharmacology behind drugs they commonly administer. **J. Clin. Nurs.**, Oxford, v.18, n.4, p.570-580, 2009.

OGA, S. Interações medicamentosas. In: LOPES, A. C. **Tratado de clínica médica**. São Paulo: Roca, 2006. v.1, p.354-359.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Tradução do Centro colaborador da OMS para a classificação de doenças em português (CBCD). **Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde - CID-10**. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm>>. Acesso em: 12 jan. 2009.

OTERO-LOPEZ, M. J. et al. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos in pacientes hospitalizados. **Med. Clin.**, Barcelona, v.126, n.3, p.81-87, 2006.

OTERO-LOPEZ, M. J.; DOMÍNGUEZ-GIL, A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. **Farm. Hosp.**, Madrid, v.24, n.4, p.258-266, 2000.

PANNU, N.; NADIM, M.K. An overview of drug-induced acute kidney injury. **Crit. Care Med.**, New York, v.36, n.4, p.S216-S223, 2008. Supplement.

PATEL, G.; LOH-TRIVEDI, M. Clinical pharmacists in the intensive care unit: Is there really an equation? **Intensive Care Med.**, New York, v.32, n.8, p.1275-1276, 2006.

PATERNO, M. D. et al. Tiering drug-drug interaction alerts by severity increases compliance rates. **J. Am. Med. Inform. Assoc.**, Philadelphia, v.16, n.1, p.40-46, 2009.

PEA, F.; FURLANUT, M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit. Focus on drug interaction. **Clin. Pharmacokinetics.**, New York, v.40, n.11, p.833-868, 2001.

PERAL AGUIRREGOITIA, J. et al. Evaluación prospectiva de interacciones entre medicamentos en pacientes ingresados mediante una aplicación informática. **Farm. Hosp.**, Madrid, v.31, n.2, p.93-100, 2007.

PEARSON, T. F. Factors associated with preventable adverse drug reactions. **Am J Hosp Pharm** Bethesda, v.51, n.18, p.2268-72, 1994.

PETERSON, J. F.; BATES, D. W. Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.41, n.2, p.161-165, 2001.

PHILLIPS, N. M.; NAY, R. A systematic review of nursing administration of medication via enteral tubes in adults. **J. Clin. Nurs.**, Oxford, v.17, n.17, p.2257-2265, 2008.

POSES, R. M. et al. Prediction of survival of critically ill patients by admission comorbidity. **J. Clin. Epidemiol.**, Oxford, v.49, n.7, p.743-747, 1996.

PRONOVOST, P. J. et al. Measurement of quality and assurance of safety in the critically ill. **Clin. Chest Med.**, Philadelphia, v.30, n.1, p.169-179, 2009.

PRONOVOST, P. J. et al. Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. **J. Crit. Care.**, Philadelphia, v.18, n.4, p.201-205, 2003.

RADOSEVIĆ, N.; GANTUMUR, M.; VLAHOVIĆ-PALCEVSKI, V. Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. **Pharmacoepidemiol Drug. Saf.**, Chichester, v.17, n.7, p.733-737, 2008.

RESAR, R.K et al. Triggers tools to identify adverse events in the intensive care unit. **Jt. Comm. J. Qual. Patient. Saf.**, Oakbrook Terrace, v.32, n.10, p.585-590, 2006.

RESAR, R.K.; ROZICH, J.D.; CLASSEN, D. Methodology and rationale for measurement of harm with trigger tools. **Qual. Saf. Health Care**, London, v.12, p.ii39-ii45, 2003. Supplement 2.

RIBEIRO, A. Q. **Estudo de utilização de medicamentos por aposentados e pensionistas do INSS com idade igual ou superior a 60 anos em Belo Horizonte (MG):** viabilidade dos inquéritos postais como ferramenta para a farmacoepidemiologia. 2007. 286f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

RICHMAN, P. S. et al. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination. **Crit. Care Med.**, New York, v.34, n.5, p.1395-1401, 2006.

RIECHELMANN, R. P. et al. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, Berlin, v.56, n.3, p.286-290, 2005.

RIKER, R. R.; FRASER, G. L. Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. **Crit. Care Clin.**, Philadelphia, v.25 n.3, p.527-538, 2009.

RISSATO, M. A.; ROMANO-LIEBER, N. S.; LIEBER, R. R. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.24, n.9, p.1965-1975, 2008.

ROMAC, D. R.; ALBERTSON, T. E. Drug interactions in the intensive care unit. **Clin. Chest Med.**, Philadelphia, v.20, n.2, p.385-399, 1999.

ROSA, M. B. **Erros de medicação em um hospital de referência de Minas Gerais, 2001**. 2002. 94f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2002.

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

ROZENFELD, S. et al. Efeitos adversos a medicamentos em hospital público: estudo piloto. **Rev. Saude Publica**, São Paulo, v.43, n.5, p.887-890, 2009.

ROZICH, J. D.; HARADEN, C. R.; RESAR, R. K. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. **Qual. Saf. Health Care**, London, v.12, n.3, p.194-200, 2003.

RUNCIMAN, W. et al. Towards an International Classification for Patient Safety: key concepts and terms. **Int. J. Qual. Health Care**, Oxford, v.21, n.1, p.18-26, 2009.

SALES JÚNIOR, J. A. L. et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em unidades de terapia intensiva brasileiras. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, Rio de Janeiro, v.18, n.1, p.9-17, 2006.

SANBORN, M. D. What to focus on first-prioritizing safety-improvement initiatives. In: MANASSE Jr., H.R.; THOMPSON, K.K. **Medication safety: a guide for health care facilities**. Bethesda: ASHP, 2005. p.319-326.

SCHNEIDER, J. K.; MION, L.C.; FRENGLEY, J.D. Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. **Am J Hosp Pharm** Bethesda , v.49, n.1, p.90-6, 1992.

SCHWEICKERT, W. D.; KRESS, J.P. Strategies to optimize analgesia and sedation. **Crit. Care**, London, v.12, p.S6, 2008. Supplement 3.

SECOLI, S.R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, v.35, n.1, p.28-34, 2001.

SHAREK, P. J. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs. **Pediatrics**. ,Springfield, v.118, n.4, p.1332-40, 2006.

SHOSTEK, K. **Critical care safety essentials**. Disponível em: <<http://www.psg.com/sepoct07/criticalcare.html>>. Acesso em: 3 nov. 2007.

SIERRA, P. et al. Interacciones farmacologicas potenciales y reales en pacientes em estado crítico. **Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.**, Madrid, v.44, n.10, p.383-387, 1997.

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

SINGH, R. et al. Experience with a trigger tool for identifying adverse drug events among older adults in ambulatory primary care. **Qual. Saf. Health Care**, London, v.18, n.3, p.199-204, 2009.

SMITH, K. M. et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions in neurosurgical intensive care patients. **Neurosurgery**. Baltimore, v.58, n.3, p.426-433, 2006.

SOUSA, M. O. B. **Monitorização intensiva de reações adversas a oxacilina em pacientes hospitalizados em Fortaleza - Ceará**. 2004. 159f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

SOUSA, V. D.; DRIESSNACK, M.; MENDES, I.A. Revisão dos desenhos de pesquisa relevantes para enfermagem: Parte 1: desenhos de pesquisa quantitativa. **Rev. Latino Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.15, n.3, p.502-507, 2007.

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

STOCKWELL, D.C.; SLONIM, A.D. Quality and safety in the intensive care unit. **J. Intensive Care Med.**, Crambridge, v.21, n.4, p.199-210, 2006.

STREETMAN, D.S. Metabolic basis of drug interactions in the intensive care unit. **Crit. Care. Nurs. Q.**, Frederick MD, v.22, n.4, p1-13, 2000.

STROM, B.L. **Pharmacoepidemiology**. 3.ed. Chinchester: John Wiley & Sons, 2000. 874p.

SZEKENDI, M. K. et al. Active surveillance using electronic triggers to detect adverse events in hospitalized patients. **Qual. Saf. Health Care**, London, v.15, n.3, p.184-190, 2006.

TAKATA, G. S. et al. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals. **Pediatrics**, Evanston, v.121, n.4, p.e927-e935, 2008.

TANG, F. I. et al. Nurses relate the contributing factors involved in medication errors. **J. Clin. Nurs.**, Oxford, v.16, n.3, p.447-457, 2007.

THIGPEN, J. L. Peripheral intravenous extravasation: nursing procedure for initial treatment. **Neonatal Netw.**, San Francisco, v.26, n.6, p.379-384, 2007.

THOMAS, A. N.; PANCHAGNULA, U. Medication-related patient safety incidents in critical care: a review of reports to the UK National Patient Safety Agency. **Anaesthesia**, London, v.63, n.7, p.726-733, 2008.

THOMAS, A. N.; PANCHAGNULA, U.; TAYLOR, R.J. Review of patient safety incidents submitted from Critical Care Units in England & Wales to the UK National Patient Safety Agency. **Anaesthesia**, London, v.64, n.11, p.1178-1185, 2009.

THOMAS, E. J. et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. **Med. Care**, Philadelphia, v.38, n.3, p.261-271, 2000.

THOMSON MICROMEDEX. **Instructor guide**: healthcare series. Greenwood Village: Thomson Healthcare, 2008. Disponível em: <<http://www.micromedex.com/>>

support/training/instructor/Healthcare_Series_Instructor_Guide.pdf>. Acesso em: 1 fev. 2009.

THURMANN, P. A. Methods and systems to detect adverse drug reactions in hospitals. **Drug. Saf.**, Auckland, v.24, n.13, p.961-968, 2001.

TOFOLLETO, M. C. **Fatores associados aos eventos adversos em Unidade de Terapia Intensiva**. 2008. 151f. Tese (Doutorado em Enfermagem na Saúde do Adulto) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

TRANQUITELLI, A. M.; PADILHA, K. G. Sistema de classificação de pacientes como instrumento de gestão em unidade de terapia intensiva. **Rev. Escola Enfermagem da USP**, São Paulo, v.41, n.1, p.141-146, 2007.

TRIOLA, M.F. **Introdução à estatística**. 7.ed. Rio de Janeiro: LTC, 1999. 410p.

TSAI, W. C. et al. Ciprofloxacin-mediated inhibition of tenocyte migration and down-regulation of focal adhesion kinase phosphorylation. **Eur. J. Pharmacol.**, Amsterdam, v.607, n.1-3, p.23-26, 2009.

UCHINO S. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. **JAMA**. Chicago,;v.294, n.7, p.813-8. aug 17,2005.

USLUSOY, E.; METE, S. Predisposing factors to phlebitis in patients with peripheral intravenous catheters: a descriptive study. **J. Am. Acad. Nurse Pract.**, Thorofare, v.20, n.4, p.172-180, 2008.

VALENTIN, A et al. Patient safety in intensive care: results from the multinational Sentinel Events Evaluation (SEE) study. **Intensive Care Med.**, New York, v.32, n.10, p.1591-1598, 2006.

VALENTIN, A. et al. Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. **BMJ**, London, v.338, p.b814, 2009.

VAN DEN BEMT, P. M. et al. Frequency and determinants of drug administration errors in the intensive care unit. **Crit. Care Med.**, New York, v.30, n.4, p.846-850, 2002.

VAN DEN BEMT, P. M. et al. Quality improvement of oral medication administration in patients with enteral feeding tubes. **Qual. Saf. Health Care**, London, v.15, n.1, p.44-47, 2006.

VAN DER SIJS, H. et al. Turning off frequently overridden drug alerts: limited opportunities for doing it safely. **J. Am. Med. Inform. Assoc.**, Philadelphia, v.15, n.4, p.439-448, 2008.

VARGAS, E. et al. Effect of adverse drug reactions on length of stay in intensive care units. **Clin. Drug. Invest.**, Auckland, v.15, n.4, p.353-360, 1998.

VINCENT, J. L. Give your patient a fast hug (at least) once a day. **Crit. Care Med.**, New York, v.33, n.6, p.1225-1229, 2005.

VON MACH, M. A.; BURHENNE, J.; WEILEMANN, L. S. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. **BMC Clin. Pharmacol.**, London, v.6, p.6, 2006. *Open access*. Disponível em <www.biomedcentral.com>. Acesso em: 15 out. 2009.

VONBACH, P. et al. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. **Pharm. World Sci.**, Dordrecht, v.30, n.4, p.367-374, 2008.

WILLIAMS, N. T. Medication administration through enteral feeding tubes. **Am. J. Health System. Pharm.**, Bethesda, v.65, n.24, p.2347-2357, 2008.

WILLIAMS, T. A.; LESLIE, G. D. A review of the nursing care of enteral feeding tubes in critically ill adults: part II. **Intensive Crit. Care Nurs.**, Edinburgh, v.21, n.1, p.5-15, 2005.

WILLS, S.; BROWN, D. A proposed new means of classifying adverse reactions to medicines. **Pharm. J.**, London, v.262, n.7030, p.163-165, 1999.

WOHLT, P. D. et al. Recommendations for the use of medications with continuous enteral nutrition. **Am. J. Health System. Pharm.**, Bethesda, v.66, n.16, p.1458-1467, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Assuring medication accuracy at transitions in care**. Disponível em: <<http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PS-Solution6.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **ATC/DDD Index 2009**. Disponível em: <<http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase>>. Acesso em: 5 fev. 2009.

ZHOU, S. F. et al. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cythochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. **Ther. Drug. Monit.**, New York, v.29, n.6, p.687-710, 2007.

APÉNDICES

Apêndice A

Identificação de interações medicamentos e eventos adversos a medicamentos

1. Caracterização Demográfica e Clínica dos Pacientes

Iniciais do Paciente: _____ Prontuário: _____

Sexo: 0 () Masculino 1 () Feminino Idade: _____

Data de Internação: ___ / ___ / ___ Data da Alta: ___ / ___ / ___

CID 10 dos Diagnósticos de internação: _____

Índice de Comorbidade Charlson: _____

Índice SAPS II: _____

Tipo de tratamento: 1 () cirúrgico eletivo 2 () cirúrgico de urgência 3 () clínico

Desfecho: 1 () Alta 2 () óbito

2. PRESCRIÇÃO

Medicamentos e Nutrição Enteral Prescritos e Administrados (ver 6 a 8)

3. INTERAÇÕES

Interações Medicamentosas Identificadas (ver 9 a 11)

4. Critérios de Rastreabilidade Identificado

1. () Cultura positiva para *clostridium difficile*
2. () Tempo de tromboplastina parcial maior que 100 segundos
3. () INR > 6
4. () Elevação da creatinina ou ureia sérica 2 vezes o valor basal
5. () Utilização de fitomenadiona
6. () Utilização de anti-histamínico H1
7. () Utilização de flumazenila
8. () Utilização de naloxona
9. () Utilização de antieméticos: dimenidrinato e ondansetrona.
10. () Relato de hipotensão
11. () Relato de sedação excessiva
12. () Interrupção abrupta de um medicamento
13. () Leucócitos menor que $3 \cdot 10^3$
14. () Redução abrupta de hemoglobina (maior que 4g/dl)
15. () Utilização de poliestireno sulfonato de cálcio
16. () Nível plasmático de amicacina > 30mcg/ml (pico) ou >2mcg/ml(basal).
17. () Nível plasmático de vancomicina >26 mcg/ml(pico) ou >10 mcg/ml(basal)
18. () Nivel plasmático de digoxina > 2nanograma/ml
19. () Nível plasmático de gentamicina >2mcg/ml(basal) ou pico>10 mcg/ml.
20. () Relato de Rash Cutâneo
21. () Elevação de ALT, AST e Bilirrubina 2 vezes o limite superior
- 22 () Glicose menor que 50mg/dl
- 23 () Nenhum

5.EVENTO(S) ADVERSO(S) A MEDICAMENTOS

EAM: 0 () Não 1 () RAM 2 () Erro

EAM relacionado a IM 0 () Não 1 () Sim 99 () não se aplica

Critério de rastreabilidade contribuiu na identificação do EAM: 0 () não 1 () sim 99 () não se aplica

Código do Critério de Rastreabilidade que contribuiu na identificação do EAM: _____ (99 não se aplica)

Classificação da RAM: 1 () Reação Tipo A 2 () Reação Tipo B 99 () não se aplica

Tipo do EAM: 1 () Hiperglicemia 2 () Hipoglicemia 3 () Hipertensão 4 () Hemorragia 5 () Intoxicação digitálica 6 () Hepatotoxicidade 7 () Nefrotoxicidade 8 () Cardiotoxicidade 9 () Hipercalemia 10 () Hipocalemia 11 () Farmacodermia 12 () Neutropenia 13 () Diarreia 14 () Hipernatremia 15 () Depressão do Sistema Nervoso Central 16 () Hipotensão, 17 () Depressão respiratória 18 () Neurotoxicidade 19 () Rabdomiólise, 20 () Hiponatremia 21 () Trombocitopenia 22 () Flebite 23 () Extravasamento 24 () Infiltração 25 outro:

Qual _____ () 99 não se aplica

Causalidade do EAM: 1 () definida 2 () provável 3 () possível 4 () duvidosa 99 () não se aplica

Gravidade do EAM: () grave () moderado () leve () letal 99 () não se aplica

Medicamentos Envolvidos:

_____ , _____ , _____

9. Interações em 24horas

	Medicamento 1	Medicamento 2 ou Nutrição Enteral
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		

10. Interações na Mediana da Internação

	Medicamento 1	Medicamento 2 ou Nutrição Enteral
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		

11. Interações na Alta

	Medicamento 1	Medicamento 2 ou Nutrição Enteral
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		

3.Exames

Exame/Data										
Leucócitos Global										
Plaquetas										
RNI										
PTTa C/P										
Ureia										
Creatinina										
Sódio										
Potássio										
AST										
ALT										
Bilirrubina direta/indireta										
Glicemia										

4. Evento adverso a medicamentos

	EAM	Medicamento Suspeito	Gravidade	Relação temporal P= plausível; I= implausível	Causalidade Naranjo
1.					
2.					
3					

Apêndice C - Variáveis relacionadas à classificação das interações

Manejo:

1. ajuste de dose. 2. Contraindicada. 3. Monitorização de sinais e sintomas. 4. Otimização do planejamento de horários de administração. 5. Substituir ou suspender um dos medicamentos.
6. Suplementar com um 3º medicamento. 7. Evitar uso conjunto. 8. Avaliar risco benefício. 9 Usar com Precaução. 10 Observação da resposta terapêutica. 11 Mudança da via de administração. 12: Outros. 99. Não mencionado.

Monitorização:

- 1.Pressão Arterial 2. Testes de Coagulação 3. Glicemia 4. Função Renal 5.Eletrólitos
6. Função Hepática 7.Nível de Sedação 8. Níveis Plasmáticos 9.Função respiratória,
10. Função Cardiovascular 11. Outros:_____ 99 Não mencionado

Tempo de início: 1 Imediato 2 Tardio 99 Não especificado

Gravidade:

- 1.Grave 2.Moderada 3.Leve 4.Contraindicada 5.Desconhecida 99.Não especificado

Evidência Científica:

- 1.Excelente 2.Boa 3.Regular 4.Pobre 5.Ruim 6.Desconhecida 99.Não mencionada

Mecanismo de Ação: 1. Farmacocinética 2. Farmacodinâmica 3.Misto 99 não Informado

Processo: 1. Absorção 2. Distribuição 3. Metabolismo 4. Excreção 99. Não informado

RAM possível de ser induzida pela interação:

- 1.Hiperglicemia 2.Hipoglicemia 3.Hipertensão 4.Hemorragia 5.Intoxicação digitálica
- 6.Hepatotoxicidade 7.Nefrotoxicidade 8.Cardiotoxicidade 9.Hipercalemia
- 10.Hipocalemia 11.Farmacodermia 12.Neutropenia 13.Diarreia 14.Hiponatremia
- 15.Depressão do SNC 16.Hipotensão 17.Depressão respiratória 18.Neurotoxicidade
- 19.Rabdomiólise 20.Ruptura do tendão 21.Outros 99.não informado

Definições:

Evidência Boa – estudos sugere fortemente que a interação existe, mas faltam

estudos mais controlados (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Evidência Desconhecida – não há documentação disponível (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Evidência Excelente – estudos controlados estabeleceram claramente a existência da interação (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Evidência Improvável – a documentação é pobre e falta base farmacológica (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Evidência Pobre – estudos clínicos em número reduzido e de baixa evidência, como relato de caso, mas, os conflitos clínicos são considerados teoricamente possíveis de serem resultados de uma interação (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Evidência Regular – a documentação disponível é pobre, mas as considerações farmacológicas levam os prescritores a suspeitar que a interação existe ou há disponibilidade de documentação boa para um fármaco que seja da mesma classe anatômico-terapêutica-química de um dos envolvidos fármacos envolvidos na interação (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Início Imediato - quando o efeito da interação manifesta-se imediatamente ou nas primeiras 24 horas da administração conjunta dos medicamentos (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Início Tardio – quando o efeito da interação manifesta depois de 24 horas da administração conjunta dos medicamentos (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Interação contra-indicada – os medicamentos são contra indicados para uso concomitante (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Interação Desconhecida - os efeitos não são conhecidos (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Interação Grave - quando apresenta risco de vida ao paciente ou requer intervenção médica para minimizar ou prevenir reações adversas (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Interação Leve – quando resulta em efeitos clínicos limitados, podendo incluir aumento na frequência ou gravidade de efeitos colaterais, mas que geralmente não exigem uma alteração maior na farmacoterapia (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Interação Moderada – quando implica em exacerbação da condição do paciente e/ou requerer uma alteração na farmacoterapia (THOMSOM HEALTHCARE, 2008).

Interação Farmacocinética - interferem no perfil farmacocinético, podendo afetar quaisquer das etapas dos processos a saber: absorção, distribuição, metabolismo e

excreção (SECOLI, 2001).

Interação Farmacodinâmica - acarreta modificação do efeito farmacológico dos fármacos. Geralmente ocorre no sítio de ação (receptores farmacológicos) ou por meio de mecanismos bioquímicos específicos, sendo capaz de produzir efeitos semelhantes (sinergismo) ou opostos (antagonismo) (SECOLI, 2001).

Manejo de Interações Medicamentosas – conduta clínica ou farmacoterápica necessária para evitar complicações das interações (CRUCIOL-SOUZA; 2006).

Monitorização de Interações Medicamentosas – exames laboratoriais ou parâmetros clínicos que podem indicar evolução das interações (CRUCIOL-SOUZA, 2006).

Anexo A - Aprovação do comitê de ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 43/08

Interessado(a): Prof. Adriano Max Moreira Reis
Departamento de Produtos Farmacêuticos
Faculdade de Farmácia - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 3 de abril de 2008, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Segurança do paciente em Unidade de Terapia intensiva: uma análise de interações medicamentosas e eventos adversos a medicamentos em um Hospital Universitário de Belo Horizonte"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo B - Determinação do índice de gravidade SAPS II

Tipo de Admissão: cirúrgica eletiva cirúrgica de urgência ou urgência médica	
Doença Crônica (SIDA, Malignidade hematológica, Neoplasia metastática)	
Escala de Coma de Glasgow	
Idade (anos)	
Pressão arterial sistólica em mmHg	
Frequência Cardíaca (bpm)	
Temperatura em C	
PaO ₂ /FiO ₂	
Débito urinário em l/dia	
Uréia sérica em g/L	
Leucócitos/mm ³	
Potássio sérico em mEq/l	
Sódio Sérico em mEq/l	
Bicarbonato em mEq/l	
Bilirrubina em mg/dl	
Total	

Anexo C - Índice de comorbidade de Charlson

Idade <49 0	50-59 1	60-69 2	70-79 3	80-89 4	90-99 5	100-109 6
Morbidades				SIM		NÃO
SIDA				6		0
Doença Cerebrovascular				1		0
Insuficiência Cardíaca Congestiva				1		0
Doença Pulmonar Crônica				1		0
Doença do Tecido Conectivo				1		0
Demência				1		0
Paralisia, Hemiplegia, Paraplegia				2		0
Leucemias				2		0
Linfoma Maligno				2		0
Infarto do Miocárdio				1		0
Doença Vascular Periférica				1		0
Úlcera Gástrica ou Duodenal				1		0
Diabetes						
Não 0	Sem complicações 1				Com Complicações 2	
Doença Hepática						
Não 0	Leve 1				Moderada ou Grave 3	
Doença Renal						
Não 0	Leve 0				Moderada ou Grave 2	
Tumor Maligno Sólido						
Não 0	Sem Metástase 2				Com Metástase 6	
Total de Pontos						

Anexo D - Algoritmo de Naranjo

PERGUNTA	SIM	NÃO	NÃO SABE
Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+1	0	0
A reação apareceu após administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0
Existem causas alternativas que poderiam ter causado essa reação?	-1	+2	0
A reação reapareceu com a introdução de um placebo?	-1	+1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	+1	0	0
A reação aumentou com dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	+1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0

Definida	maior ou igual a 9
Provável	entre 5 e 8
Possível	entre 1 e 4
Duvidosa	menor ou igual a 0

Anexo E - Lista de categorias de três caracteres do CID10

Capítulo I	Algumas doenças infecciosas e parasitárias (A00-B99)
Capítulo II	Neoplasias [tumores] (C00-D48)
Capítulo III	Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários (D50-D89)
Capítulo IV	Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas (E00-E90)
Capítulo V	Transtornos mentais e comportamentais (F00-F99)
Capítulo VI	Doenças do sistema nervoso (G00-G99)
Capítulo VII	Doenças do olho e anexos (H00-H59)
Capítulo VIII	Doenças do ouvido e da apófise mastóide (H60-H95)
Capítulo IX	Doenças do aparelho circulatório (I00-I99)
Capítulo X	Doenças do aparelho respiratório (J00-J99)
Capítulo XI	Doenças do aparelho digestivo (K00-K93)
Capítulo XII	Doenças da pele e do tecido subcutâneo (L00-L99)
Capítulo XIII	Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (M00-M99)
Capítulo XIV	Doenças do aparelho geniturinário (N00-N99)
Capítulo XV	Gravidez, parto e puerpério (O00-O99)
Capítulo XVI	Algumas afecções originadas no período perinatal (P00-P96)
Capítulo XVII	Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas (Q00-Q99)
Capítulo XVIII	Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte (R00-R99)
Capítulo XIX	Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas (S00-T98)
Capítulo XX	Causas externas de morbidade e de mortalidade (V01-Y98)
Capítulo XX	Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde (Z00-Z99)
Capítulo XXII	Códigos para propósitos especiais (U00-U99)