



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS

MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS

INFECCIOSAS

GRAZIELLE VIANA RAMOS

**EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A  
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES  
COM SIDA EM TERAPIA INTENSIVA**

Rio de Janeiro

2012

# **EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES COM SIDA EM TERAPIA INTENSIVA**

GRAZIELLE VIANA RAMOS

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Dr Fernando Augusto Bozza e Dra Lusiele Guaraldo

Rio de Janeiro

2012

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

R175

Ramos, Grazielle Viana

Eventos adversos relacionados a interações medicamentosas em pacientes com SIDA em terapia intensiva / Grazielle Viana Ramos. – Rio de Janeiro, 2012.

xiv, 74 f. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2012.

Bibliografia: f. 43-47

1. Farmacovigilância. 2. Interações medicamentosas. 3. Eventos adversos a medicamentos. 4. Aids. 5. Terapia intensiva I. Título

CDD 616.9792

GRAZIELLE VIANA RAMOS

**EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A  
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES  
COM SIDA EM TERAPIA INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Prof. Dr. Fernando Augusto Bozza

Prof. Dra. Lusiele Guaraldo

Aprovado em:     /     /

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof Dr Estevão Portela Nunes

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC/FIOCRUZ

---

Prof Dr Hugo Caire de Castro Faria Neto

Instituto Oswaldo Cruz – IOC/FIOCRUZ

---

Prof Dra Rosane Vianna Jorge

Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

---

Prof Dra Denise Machado Medeiros

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC/FIOCRUZ

Ao meu pai.  
*(in memoriam)*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus e posteriormente a minha mãe Antonia por sempre acreditar em mim e me apoiar em minhas decisões.

Ao meu padrasto Gilson por todo o carinho e incentivo.

Ao meu namorado Orlando por compreender minhas ausências e desesperos.

As minhas amigas de mestrado Thaís, Mayara e Fernanda que tornaram a trajetória bem mais divertida.

As amigas da farmacovigilância Renata, Glauciene, Luana e Marcela pela ajuda e apoio na caminhada conjunta.

Ao André Japiassú por todo suporte e apoio e atenção ao projeto.

Aos meus orientadores Fernando Bozza por todo interesse e atenção ao trabalho apesar de todos os compromissos e Lusiele Guaraldo por me acompanhar nesta trajetória desde a graduação sempre com muito carinho e atenção.

*“No fim tudo dá certo, e se não deu certo é porque ainda não chegou ao fim”.*

Fernando Sabino

Viana, GR. **Eventos adversos relacionados a interações medicamentosas em pacientes com SIDA em terapia intensiva**. Rio de Janeiro; 2012. 74 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

## RESUMO

Introdução: Eventos adversos a medicamentos (EAM) são frequentes em meio hospitalar, principalmente em pacientes em terapia intensiva, com consequências diretas no tempo de internação, mortalidade e custos hospitalares. Pacientes com infecções graves tais como HIV/SIDA e criticamente doentes, possuem risco elevado de EAM devido à necessidade de terapias com múltiplos fármacos o que predispõe a interações medicamentosas. A investigação de potenciais interações medicamentosas (PIMs) e de EAMs a elas relacionados podem ser ferramentas úteis para a avaliação do risco a que estes pacientes estão expostos. Objetivo: Analisar e classificar as PIMs e os EAMs em pacientes com HIV/SIDA criticamente enfermos. Métodos: Estudo descritivo retrospectivo, com revisão dos prontuários de pacientes com HIV/SIDA internados no Centro de Terapia Intensiva do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas- Fiocruz, no período de 10/2006 a 10/2008, avaliando as PIMs e EAMs associadas às mesmas. O estudo foi realizado em duas fases. Na primeira, as PIMs foram identificadas e classificadas segundo as bases de dados Drugs.com e Micromedex, comparando-se o grau de concordância através do índice kappa. Na segunda fase, foi realizada a busca em prontuário dos EAMs associados às PIMs identificadas pela base Micromedex. Os EAMs observados foram classificados segundo a causalidade. Resultados: Foi observada maior frequência de PIMs moderadas, de mecanismo farmacocinético, tempo de aparecimento do evento tardio e com bom nível de evidência. A concordância entre as bases de dados segundo a gravidade e mecanismo de ação foi considerada moderada ( $\text{kappa}=0,43$ ) e substancial ( $\text{kappa}=0,61$ ) respectivamente. Dentre as PIMs identificadas, 9% resultaram em eventos adversos, incluindo falhas terapêuticas e reações adversas. Houve predomínio das reações adversas de causalidade possível e que afetam o sistema gastrointestinal. Dos pares de fármacos envolvidos, destaca-se o Omeprazol x Fluconazol, representando 16% (5/29) das interações relacionadas aos EAM identificados e cujo uso recomenda



monitorização do paciente. Conclusão: Os resultados deste estudo demonstram que há alta frequência de PIMs nas prescrições de pacientes criticamente enfermos com HIV/SIDA. A difusão do conhecimento para a equipe multiprofissional sobre os fatores de risco associados às interações medicamentosas e eventos adversos assim como o monitoramento destes, pode constituir um importante instrumento na prevenção de problemas relacionados a medicamentos, garantindo a segurança do paciente.

Palavras-chaves: Farmacovigilância; Interações medicamentosas; Eventos adversos a medicamentos; AIDS; Terapia intensiva.

Viana, GR. **Adverse events related to drug interactions in AIDS patients in intensive care.** Rio de Janeiro, 2012. 74 f. Dissertation [Masters in Clinical Research in Infectious Diseases] - Evandro Chagas Clinical Research Institute.

## ABSTRACT

Introduction: Adverse drug events (ADE) are common in hospitals, especially in patients in intensive care, with direct consequences on the length of stay, mortality and hospital costs. Patients with severe infections such as HIV / AIDS and critically ill, have high risk of ADE due to the need for multiple drug therapy which predisposes to drug interactions. The investigation of potential drug-drug interactions (DDIs) and ADEs related to them can be useful tools for assessing the risk that these patients are exposed. Objective: To analyze and classify the DDIs and the ADEs in patients with HIV / AIDS critically ill. Methods: Retrospective descriptive study with retrospective chart review of patients with HIV / AIDS admitted to the Intensive Care Unit of the Clinical Research Institute Evandro Chagas-Fiocruz, in the period 10/2006 10/2008, evaluating the DDIs and ADEs associated with the same. The study was conducted in two stages. At first, the PIMs were identified and classified according to the database Micromedex and Drugs.com, comparing the degree of agreement using the Kappa index. In the second phase, the search was conducted in the medical records of ADEs associated with DDIs identified by Micromedex. Results: It was observed a higher frequency of moderate DDIs, pharmacokinetic mechanism, delayed onset time and good scientific documentation. The agreement between the databases according to the severity and mechanism of action was considered moderate ( $\kappa = 0.43$ ) and substantial ( $\kappa = 0.61$ ) respectively. Among the identified DDIs, 9% resulted in adverse events, including adverse reactions and therapeutic failures. There was a predominance of adverse reactions of causality possible that affect the gastrointestinal system. Between pairs of drugs involved, stands out Omeprazole/Fluconazole, representing 16% (5/29) of interactions related to EAM identified and whose use is recommended patient monitoring. Conclusion: The results of this study demonstrate that there is a high frequency of DDIs in the

prescriptions of critically ill patients with AIDS. The diffusion of knowledge to the multidisciplinary team about the risk factors associated with DDIs and ADEs as well as monitoring of these may constitute an important tool in preventing drug-related problems, ensuring patient safety.

Keywords: Pharmacovigilance, Drug-drug Interactions, Adverse drug events; AIDS; intensive care.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Metodologia de análise das potenciais interações medicamentosas em pacientes internados no Centro de Terapia Intensiva do IPEC, 2006-2008 .....	16
Figura 2. Metodologia de análise dos eventos adversos relacionados a interações medicamentosas em pacientes internados no Centro de Terapia Intensiva do IPEC, 2006-2008.....	30

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Indicadores para a epidemia de HIV, 2002-2010. ....	2
Quadro 2. Fármacos antirretrovirais segundo suas classes terapêuticas .....	6
Quadro 3. Classificação de gravidade das potenciais interações medicamentosas segundo as bases Micromedex e Drugs.com.....	18
Quadro 4. Classificação do nível de evidência das potenciais interações medicamentosas segundo a base Micromedex .....	19

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação das bases de dados de acordo com as características das interações medicamentosas identificadas.....	22
Tabela 2. Top 5 - Prevalência dos fármacos e classes terapêuticas envolvidas em interações medicamentosas.....	23
Tabela 3. Características clínico-demográficas dos pacientes internados no CTI do IPEC 2006-2008 .....	32
Tabela 4. Características das interações medicamentosas identificadas em prescrições de pacientes internados no CTI do IPEC, 2006-2008 .....	33
Tabela 5. Eventos adversos relacionados a interações medicamentosas de prescrições de pacientes internados no CTI do IPEC, 2006-2008 .....	34
Tabela 6. Classificação das reações adversas identificadas em prescrições de pacientes internados no CTI do IPEC (2006-2008) segundo a gravidade e causalidade .....	35
Tabela 7. Prevalência dos pares de fármacos envolvidos nas interações medicamentosas relacionadas a eventos adversos identificadas em prescrições de pacientes internados no CTI do IPEC, 2006-2008 .....	35
Tabela 8. Características dos pacientes críticos segundo a presença ou não de eventos adversos a medicamentos, IPEC, 2006-2008.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ATC</b>	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>
<b>CTI</b>	Centro de Terapia Intensiva
<b>EAM(s)</b>	Evento(s) Adverso(s) a Medicamento(s)
<b>EM</b>	Erro de Medicação
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência Humana
<b>IM</b>	Interação Medicamentosa
<b>IPEC</b>	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
<b>IF</b>	Inibidores de Fusão
<b>IP</b>	Inibidores da Protease
<b>ITRN</b>	Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
<b>ITRNN</b>	Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PIM(s)</b>	Potencial(ais) Interação(ões) Medicamentosa(s)
<b>RAM(s)</b>	Reação(ões) Adversa(s) a Medicamento(s)
<b>SAPS</b>	<i>New Simplified Acute Physiology Score</i>
<b>SIDA</b>	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<b>TARV</b>	Terapia Antirretroviral
<b>UNAIDS</b>	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (SIDA) .....	1
1.1.1	SIDA no Brasil.....	3
1.1.2	Tratamento da SIDA .....	4
1.1.2.1	Classes terapêuticas .....	4
1.1.3	TARV na terapia intensiva .....	6
1.2	EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS .....	8
1.2.1	Eventos adversos a medicamentos no paciente crítico.....	11
2.	OBJETIVOS.....	14
2.1	OBJETIVO GERAL .....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3.	FASE 1: Comparação de duas bases de dados na detecção de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes com SIDA em terapia intensiva .....	15
3.1	MÉTODOS .....	15
3.1.1	Desenho do estudo.....	15
3.1.2	População.....	15
3.1.3	Coleta de dados e registro.....	15
3.1.4	Identificação das potenciais interações medicamentosas.....	17
3.1.5	Variáveis utilizadas .....	19
3.1.6	Análise de dados .....	20
3.2	RESULTADOS.....	21
4.	FASE 2: Avaliação dos eventos adversos relacionados a interações medicamentosas em pacientes com SIDA em terapia intensiva .....	27
4.1	MÉTODOS.....	27
4.1.1	Desenho do estudo.....	27
4.1.2	População.....	27
4.1.4	Variáveis utilizadas .....	31
4.1.5	Análise dos dados .....	31



4.2	RESULTADOS.....	32
4.3	DISCUSSÃO.....	37
5	CONCLUSÃO.....	41
6	REFERÊNCIAS.....	42
7	ANEXOS.....	48
	Anexo 1. Formulário de Coleta de interações medicamentosas no CTI – ESTUDO 1 .....	48
	Anexo 2. Formulário de Coleta de eventos adversos relacionados a interações medicamentosas no CTI – ESTUDO 2.....	50
	Anexo 3. Algoritmo de Naranjo.....	53
	Anexo 4. Artigo.....	54

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (SIDA)

A Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) é uma doença do sistema imunológico humano causado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O HIV é um retrovírus que infecta células do sistema imune, destruindo ou prejudicando a sua função. À medida que a infecção progride, o sistema imunológico se torna mais debilitado e o indivíduo fica mais suscetível a infecções. O estágio mais avançado da infecção pelo HIV é a SIDA, que pode levar de 10 a 15 anos para se manifestar em pessoas infectadas pelo HIV, entretanto os medicamentos antirretrovirais podem retardar ainda mais o processo. A doença é um grave problema de saúde pública em diversas partes do mundo, sendo considerada uma pandemia (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2011).

Dados da UNAIDS estimaram que até o final de 2010, 34 milhões de pessoas vivam com HIV em todo o mundo, evidenciando um aumento de 17% em comparação às estimativas de 2001. Este crescimento pode estar relacionado tanto com a redução no número de mortes associadas à doença, estimada em 1,8 milhões em 2010, como também com a expansão da doença no terceiro mundo. Estima-se que 6,6 milhões de pessoas estejam recebendo o tratamento em todo o mundo, mostrando um crescimento relevante quando comparado a apenas 300 mil pessoas em 2002. Na comparação com 2009, observou-se um aumento de mais de 1,35 milhões de pessoas em tratamento, com isso verifica-se um número crescente de pessoas com SIDA vivendo vidas mais longas e produtivas (Quadro 1) (UNAIDS, 2011).

Quadro 1. Indicadores para a epidemia de HIV, 2002-2010.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Nº de pessoas com HIV (em milhões)</b>	29,5 [27,7 – 31,7]	30,2 [28,4 – 32,1]	30,7 [28,8 – 32,5]	31,0 [29,2 – 32,7]	31,4 [29,6 – 33,0]	31,8 [29,9 – 33,3]	32,3 [30,4 – 33,8]	32,9 [31,0 – 34,4]	34,0 [31,6 – 35,2]
<b>Nº de novas pessoas infectadas pelo HIV (em milhões)</b>	3,1 [3,0 – 3,3]	3,0 [2,8 – 3,1]	2,9 [2,7 – 3,0]	2,8 [2,6 – 3,0]	2,8 [2,6 – 2,9]	2,7 [2,5 – 2,9]	2,7 [2,5 – 2,9]	2,7 [2,5 – 2,9]	2,7 [2,4 – 2,9]
<b>Nº de óbitos por causas relacionadas ao HIV (em milhões)</b>	2,0 [1,8 – 2,3]	2,1 [1,9 – 2,4]	2,2 [2,0 – 2,5]	2,2 [2,1 – 2,5]	2,2 [2,1 – 2,4]	2,1 [2,0 – 2,3]	2,0 [1,9 – 2,2]	1,9 [1,7 – 2,1]	1,8 [1,6 – 1,9]
<b>Nº de pessoas recebendo a terapia antirretroviral<sup>a</sup></b>	300.000	400.000	700.000	1.330.000	2.034.000	2.970.000	4.053.000	5.255.000	6.650.000

a. Em países de baixa e média renda

Fonte: *UNAIDS, 2011*

### 1.1.1 SIDA no Brasil

Desde 1980 até junho de 2011, foram notificados 608.230 casos de SIDA no Brasil. Em 2010, foram notificados 23.619 casos, evidenciando uma taxa de incidência de SIDA no país de 17,9 casos por 100 mil habitantes. A região sudeste registra o maior número de casos notificados (56%), seguida da região sul (20,2%), nordeste (12,9%), centro-oeste (5,8%) e norte (4,6%). (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO AIDS/DST, 2011)

Somente nos primeiros nove meses de 2011 foram registradas 6.718 internações na especialidade AIDS-hospital dia em todo o Brasil. (DATASUS, 2011)

A faixa etária em que a SIDA é mais incidente, em ambos os sexos, é a de 25 a 49 anos de idade. O número de casos ainda é maior entre os homens em comparação as mulheres, entretanto observa-se uma redução nesta diferença ao longo dos anos. A transmissão sexual prevalece entre os indivíduos com 13 anos ou mais(BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO AIDS/DST, 2011).

Em relação ao tratamento, o Brasil está entre os países pioneiros na adoção de políticas de saúde voltadas para os portadores de HIV, tais como o acesso gratuito e universal dos medicamentos usados no tratamento da SIDA (lei 9.313/96)(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Atualmente, a cobertura do tratamento no país é de 70%, e o número de pessoas recebendo tratamento antirretroviral aumentou de 154.000 em 2004 para 201.279 em 2010 (WHO; UNAIDS; UNICEF, 2011).

### **1.1.2 Tratamento da SIDA**

O tratamento da SIDA é feito com fármacos antirretrovirais, que inibem a reprodução do HIV, sendo a associação desses medicamentos denominada Terapia Antirretroviral (TARV). Os principais objetivos da TARV são reduzir a morbidade e a mortalidade associadas ao HIV, melhorar a qualidade de vida, preservar e quando possível restaurar o sistema imune e suprimir de forma sustentada a replicação viral (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Os fármacos utilizados na TARV podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação farmacológico, a saber: Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos (ITRN); Inibidores de Transcriptase Reversa Não- Análogos de Nucleosídeos (ITRNN); Inibidores da Protease (IP); Inibidores de Fusão (IF) e Inibidores da Integrase (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

#### **1.1.2.1 Classes terapêuticas**

##### ***Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos***

Os ITRN atuam como falsos substratos, mimetizando e competindo com as bases nitrogenadas, impedindo a ação da transcriptase reversa em recompor o DNA viral a partir do RNA presente no capsídeo e evitando que o vírus inicie seu ciclo reprodutivo intracelular. Para serem ativos, é necessária prévia fosforilação por enzimas citoplasmáticas do hospedeiro. Estes fármacos, em geral, são metabolizados pelas vias hepáticas principalmente através de glicuronidação e excretados por via renal (FLEXNER,2006).

##### ***Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos***

Os ITRNN bloqueiam o sítio catalítico da transcriptase reversa, ligando-se diretamente e não competitivamente à enzima. Ao contrário dos análogos de nucleosídeos, impedem o desenvolvimento da infecção no organismo sem serem ativados intracelularmente. A eliminação destes fármacos se dá também pelo metabolismo hepático, principalmente por um complexo de enzimas denominadas citocromo P450 (CYP)(FLEXNER,2006).

### ***Inibidores da Protease***

Os IP bloqueiam a protease do vírus HIV- enzima que cliva poliproteínas em subunidades funcionais essenciais para replicação do vírus, impedindo a produção de novas cópias de células infectadas com HIV. A maioria dos fármacos inibidores da protease são eliminados por via hepática, sendo predominantemente substratos da CYP3A4 (FLEXNER,2006).

### ***Inibidores de Fusão***

Os IF impedem a entrada do vírus nos linfócitos CD<sub>4</sub>. A enfuvirtida, protótipo da classe, liga-se à cadeia de repetição heptavalente (HR1) da glicoproteína transmembrânica gp41, inibindo sua modificação estrutural e bloqueando a fusão do vírus com a célula alvo (FLEXNER,2006).

### ***Inibidores da integrase***

Os inibidores da integrase bloqueiam a atividade da enzima integrase, responsável pela inserção do DNA do HIV ao DNA humano. Assim, inibem a replicação do vírus e sua capacidade de infectar novas células (DEPARTAMENTO DE DST,AIDS E HEPATITES VIRAIS,2010).

Atualmente no Brasil as 5 classes de antirretrovirais estão disponíveis, incluindo 19 fármacos(Quadro 2) (DEPARTAMENTO DE DST,AIDS E HEPATITES VIRAIS,2010).

Quadro 2. Fármacos antirretrovirais segundo suas classes terapêuticas

<b>Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN)</b>	Zidovudina	Estavudina
	Abacavir	Lamivudina
	Didanosina	Tenofovir
<b>Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN)</b>	Efavirenz	
	Nevirapina	
	Etravirina	
<b>Inibidores da protease (IP)</b>	Atazanavir	Lopinavir
	Darunavir	Nelfinavir
	Fosamprenavir	Ritonavir
	Indinavir	Saquinavir
<b>Inibidores de fusão (IF)</b>	Enfuvirtida	
<b>Inibidores da integrase</b>	Raltegravir	

Embora considerado efetivo, o tratamento da SIDA pode apresentar riscos a curto, médio ou longo prazo, inerentes aos fármacos antirretrovirais assim como relativos a outros fármacos utilizados concomitantemente para a profilaxia/tratamento de doenças oportunistas e comorbidades (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). Assim, é importante considerar todos estes aspectos na avaliação da relação risco/benefício do tratamento, a fim de se atingir o objetivo proposto que é a redução da morbi-mortalidade associadas à doença.

### 1.1.3 Terapia Antirretroviral na Terapia Intensiva

Com o advento da TARV, os pacientes infectados pelo vírus HIV passaram a ser admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI), por complicações secundárias ao estágio final de doença hepática, distúrbios neurológicos ou sepse em comparação às infecções oportunistas associadas ao HIV na era pré-TARV. Outras razões importantes, relacionados a admissão destes pacientes em UTI são as complicações relacionadas a síndrome de reconstituição imune inflamatória e as

reações adversas da TARV (ROSEN;NARASIMHAN 2006; VINCENT et al, 2004). Entretanto, no Brasil, estudo de Japiassú et al (2010) em coorte de pacientes com HIV/SIDA em UTI, identificou que 70% dos pacientes admitidos apresentavam infecções oportunistas, sendo a insuficiência respiratória aguda a causa mais frequente de internação.

Uma das importantes questões médicas na internação de pacientes infectados pelo HIV em terapia intensiva encontra-se na decisão da manutenção, suspensão ou mudança no regime do tratamento antirretroviral (VINCENT et al, 2004; MASUR, 2006). Além disso, deve-se considerar que aproximadamente 75% dos pacientes com HIV internados na UTI, não têm consciência do diagnóstico de HIV e/ou não estão recebendo TARV, por este fato, a decisão do início do TARV em pacientes críticos também é frequentemente requerida (MORRIS et al, 2006).

A utilização da TARV pode ser justificada pela melhora da função e aumento da contagem de células CD<sub>4</sub> o que pode também aumentar a capacidade de recuperação de doenças oportunistas. Contudo, existe a necessidade de estudos que avaliem o impacto da TARV no prognóstico dos pacientes em terapia intensiva, avaliando também o benefício do início da TARV em pacientes críticos com uma infecção oportunista aguda (MORRIS et al, 2006).

As vantagens do uso da TARV em pacientes críticos foram descritas em estudo retrospectivo, que mostrou uma taxa de mortalidade de 25% entre os pacientes que já estavam em uso ou iniciaram a terapia no momento da internação, em comparação com a taxa de mortalidade de 63% dos que não receberam TARV (MORRIS et al, 2006).

A avaliação dos potenciais riscos da TARV em pacientes críticos, entretanto, torna-se bastante complexa devido ao perfil de utilização de medicamentos por estes pacientes (VINCENT et al, 2004).

Estudo retrospectivo em pacientes hospitalizados em uso de TARV verificou que 25,8% das admissões apresentavam erros associados ao tratamento. Dentre eles, a terceira maior causa de erro foi a combinação de antirretrovirais com medicamentos contraindicados. Considerando apenas as admissões em unidades



semi-intensivas e intensivas a frequência de erros foi de 41,4% (RASTEGAR et al, 2006).

Múltiplas interações medicamentosas podem ocorrer com a utilização de antirretrovirais. Os esquemas com ITRNN e IP, principalmente o ritonavir, possuem diversas interações com outros antirretrovirais, assim como com os demais medicamentos utilizados para tratamento e profilaxia das infecções oportunistas e medicamentos de uso comum em centros intensivos como sedativos (HUANG et al, 2006; MASUR, 2006).

O principal mecanismo das interações envolvendo os antirretrovirais é a inibição ou indução do citocromo hepático P450 responsável pela metabolização da maior parte dos fármacos de uso clínico. Essas interações podem promover aumento ou redução das concentrações plasmáticas dos antirretrovirais, promovendo reações adversas ou privando o paciente do benefício terapêutico. Para a TARV, a manutenção de níveis inferiores aos terapêuticos, pode ter consequências nos resultados do tratamento, ocorrendo resistência irreversível aos medicamentos (MASUR,2006).

## 1.2 EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS

Eventos adversos a medicamentos (EAMs) são considerados indicadores relacionados à segurança do paciente. Podem ser definidos de diversas maneiras, entretanto, a definição mais aceita atualmente é a da OMS: EAM é qualquer dano apresentado pelo paciente que possa ser imputado a medicamentos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE,2005).

Os EAMs podem decorrer da utilização adequada, inadequada, ou mesmo, da falta de acesso àqueles fármacos clinicamente necessários. Dentre os EAMs estão incluídas as reações adversas a medicamentos, os erros de medicação e as falhas terapêuticas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE,2005).

A literatura internacional a respeito de EAM em hospitais é vasta e diversa; revisão sistemática de Cano e Rozenfeld (2009) mostrou que a frequência de pacientes com EAM está entre 1,6% e 41,4% dos pacientes internados e as taxas

entre 1,7 e 51,8 eventos/100 internações. A variação das estimativas pode ser devida a diferenças nas populações estudadas, nas técnicas de vigilância, nas definições de EAM e nos indicadores.

Dentre os EAM mais comumente descritos na literatura, podemos citar as reações adversas a medicamentos (RAM). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define reação adversa a medicamento como sendo “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas.(OPAS/OMS, 2004).

A análise da relação causal entre um evento clínico e um fármaco específico é complexa, mas fundamental na caracterização das RAMs. Vários são os métodos encontrados na literatura para tal finalidade: julgamento clínico, abordagens bayesianas e algoritmos. Contudo, todos consideram os seguintes pontos como fundamentais: a plausibilidade da sequência temporal, o conhecimento previamente descrito do evento, o efeito da retirada e da re-exposição do medicamento e as causas etiológicas alternativas como as comorbidades (MAGALHÃES; CARVALHO,2006).

Em relação aos fatores que predis põem à ocorrência de RAMs, podemos mencionar (MAGALHÃES;CARVALHO,2006):

*Extremos de idade:* Indivíduos em extremos de idade são mais susceptíveis a reações adversas. Crianças e neonatos podem sofrer variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, além de outras alterações peculiares a essas faixas etárias. Os pacientes idosos estão predispostos as RAMs por diversas razões como alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas decorrentes da idade ou comorbidades, polifarmácia, dificuldade de obediência ao regime posológico entre outros.

*Gênero:* Mulheres são mais suscetíveis as RAMs, independentemente da frequência de utilização. Fatores predisponentes seriam o uso de anticoncepcional por muitos anos, alterações hormonais, maior concentração de tecido adiposo entre outros.

*Presença de doenças e condições clínicas associadas:* Pacientes com insuficiência renal ou hepática apresentam um risco maior de aparecimento de RAMs associadas

a medicamentos eliminados por estes órgãos. Na gestação, o uso de medicamentos deve ser avaliado considerando-se as variações farmacocinéticas que ocorrem durante a gravidez, as alterações fisiológicas das funções maternas e os efeitos que estes possam ter sobre o feto.

*Variabilidade genética:* Variações genéticas em padrões de metabolização enzimática, receptores e transportadores celulares químicos tem sido associadas a variabilidade individual de eficácia e toxicidade a determinados fármacos.

*Polifarmácia:* A incidência de RAMs aumenta exponencialmente com o número de fármacos administrados, em parte devido às interações medicamentosas (IM) associadas. Pacientes hospitalizados estão mais suscetíveis as IM devido a quantidade de fármacos prescritos constituindo um grave problema na prática clínica.

As interações medicamentosas (IM) são fenômenos farmacológicos em que a presença de um segundo fármaco altera a eficácia ou toxicidade do primeiro fármaco. Interações medicamentosas clinicamente relevantes podem ser previstas com base nas propriedades dos fármacos, métodos de administração e parâmetros específicos do paciente, evitando, assim, a administração concomitante, ou realizando medidas de precaução, tais como ajustes de dosagem e maior vigilância (LISBOA, 2006). Elas podem ser de natureza farmacêutica, ou seja, eventos físico-químicos que resultam na perda de atividade de um ou de ambos os fármacos; farmacocinética – quando envolvem os efeitos de um fármaco sobre a absorção, distribuição ou eliminação (metabolismo ou excreção) de outro fármaco e farmacodinâmica, relacionadas aos processos bioquímicos e fisiológicos do fármaco, ocorrendo nos sítios de ação dos fármacos, envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam (MIYASAKA; ATALLAH 2003; MARCOLIN, 1998).

A administração simultânea de fármacos pode causar interações marcantes nos efeitos de algumas substâncias. Essas interações podem ser benéficas, quando promovem melhor efeito terapêutico ou menor toxicidade ou malélicas quando propiciam o aparecimento de reações adversas ou reduzem o efeito farmacológico de um ou de ambos os fármacos envolvidos (MARCOLIN, 1998). Quando causam dano ao paciente, as IM podem ser consideradas como

EAM e, segundo a OMS (2005) classificadas como erros de medicação. A administração ou uso de fármacos que conhecidamente interagem entre si são consideradas como potenciais interações medicamentosas (PIMs).

Estudo realizado por Schuler et al (2008) concluiu que as interações medicamentosas foram uma das principais causas de EAMs em pacientes idosos internados em hospital geral, sendo altamente prevalente (65%) nos pacientes estudados, onde cerca de 6% das interações potenciais levaram a um evento clínico. Aguirregoitia et al (2007) mostraram que 3% dos pacientes admitidos em um hospital geral na Espanha sofreram EAMs clinicamente significativos relacionados a interações medicamentosas durante o período de internação.

### **1.2.1 Eventos adversos a medicamentos no paciente crítico**

Pacientes críticos possuem alto risco de EAM por diversas razões, incluindo a complexidade de seu estado clínico que implica em variações farmacocinéticas, e a utilização de múltiplos fármacos simultaneamente (polifarmácia) (KANE-GILL et al, 2010). Estudo de Wilmer et al (2010) mostrou a ocorrência de 8,1 a 87,5 eventos adversos em cada 1000 admissões em unidades de terapia intensiva.

Estes eventos podem afetar gravemente o a evolução do paciente, bem como dificultar o manejo clínico, aumentando a permanência hospitalar e os custos associados à assistência (MOURA et al, 2011; VARGAS et al, 1998).

Em UTI, as reações adversas a medicamentos são extremamente importantes, não só devido aos aspectos clínicos, mas também pelo seu efeito sobre a duração do tempo internação hospitalar. Um estudo anterior sugere que o tempo de permanência na UTI é prolongado em pacientes que apresentam reações adversas, o que estabelece um ciclo vicioso (JOSHUA, 2009). O estabelecimento de um programa destinado para diminuir o número de reações adversas poderia ter uma boa relação custo / benefício e melhorar a qualidade do tratamento, principalmente em pacientes imunocomprometidos (VARGAS et al, 1998).

Estudo prospectivo realizado por Joshua et al (2009) verificou que 28,4% dos pacientes admitidos em UTI de um hospital terciário apresentaram RAMs. A classe dos antimicrobianos foi a mais envolvida em RAMs. Rothschild et al (2005) em

estudo em UTI geral e coronariana de um hospital universitário, identificaram que 20,2% dos pacientes admitidos apresentaram RAMs. Das RAMs identificadas, 45% foram consideradas preveníveis. O estudo de Vargas et al (1998) mostrou que 20,2% dos pacientes admitidos em UTI de um hospital geral apresentaram RAMs, verificando ainda que cada RAM foi associada a um aumento de 1,76 dias(IC95%;0,72 – 2,79) no período de internação.

Considerando os fatores de risco associados às RAMs atenção deve ser dada à polifarmácia em pacientes críticos.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência de RAMs cresce com o aumento do número de fármacos prescritos para um mesmo paciente (JOSHUA et al, 2009; AGUIRREGOITIA et al, 2007; BERTSCHE et al, 2010), fato característico em pacientes internados em centros intensivos. Além disso, pacientes em estado crítico, estão sujeitos a interações medicamentosas graves, não apenas por utilizarem vários medicamentos, mas também por apresentarem alterações funcionais e homeostáticas específicas(GOMES;REIS, 2006).

As múltiplas comorbidades a que estão sujeitos pacientes com SIDA também podem ser um agravante, uma vez que podem resultar em polifarmácia, contribuindo para a ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas (JOSHUA et al, 2009).

Smithburger et al (2010) em estudo prospectivo em unidades de tratamento intensivo cardiológicas, verificaram uma frequência de 5-9% de potenciais interações medicamentosas (PIMs) consideradas graves ou contraindicadas.

Estudos brasileiros em unidades de terapia intensiva identificaram alta frequência de PIMs em pacientes críticos. Hammes et al (2008) analisando pacientes admitidos em três UTIs em Santa Catarina, verificaram que 67,1% apresentaram alguma interação medicamentosa potencialmente significativa durante o período de internação. Lima e Cassiani (2009) em estudo retrospectivo em UTI de um hospital universitário no Ceará identificaram potenciais interações medicamentosas em 72,5% dos pacientes, dentre as quais 48,2% apresentaram perfil farmacocinético e 54% gravidade moderada. Reis e Cassiani (2011) verificaram uma frequência de 68,6 – 73,9% de pacientes com PIMs em UTI de um

hospital universitário em Minas Gerais. Moura et al (2011) observaram que 55% dos pacientes hospitalizados em UTI de um hospital geral na Bahia apresentaram PIMs, sendo associadas a um prolongamento no período de internação dos mesmos (HR=0,54; 95%IC 0,37-0,80;  $p<0,01$ ), onde  $HR<1$  indica aumento do risco de prolongamento do tempo de internação.

Tais dados indicam que estes eventos podem afetar gravemente os desfechos dos pacientes, prejudicando a evolução clínica e o tratamento, assim como proporcionam um maior tempo de internação na UTI, que é um dos fatores que mais contribuem para os altos custos de pacientes hospitalizados(KANE-GILL et al, 2010; MOURA et al, 2011). De uma forma geral, há uma percepção de que tecnologias possam reforçar a segurança dos pacientes, estando associadas à redução de erros, identificando potenciais interações medicamentosas e auxiliando na prevenção de eventos adversos(SCALON;KARSH, 2010).

Embora a literatura internacional aponte para altas estimativas de potenciais interações medicamentosas em pacientes críticos, ainda são escassos os estudos que as relacionem com eventos adversos clinicamente importantes, principalmente em pacientes com SIDA, cujo perfil clínico e farmacoterapêutico é bastante complexo.

O desenvolvimento de estudos que ampliem o conhecimento dos riscos a que os pacientes com SIDA criticamente enfermos estão expostos, pode contribuir para o desenvolvimento de uma gestão estratégica otimizada do tratamento e melhoria da assistência prestada.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar e classificar as potenciais interações medicamentosas e os eventos adversos a medicamentos em pacientes com HIV/SIDA criticamente enfermos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar duas bases de dados de interações medicamentosas (Drugs.com™ e Micromedex®), na identificação e classificação de potenciais interações medicamentosas (PIMs) em prescrições de pacientes com HIV / SIDA internados no CTI do IPEC.
- Identificar os eventos adversos relacionados às PIMs detectadas nas prescrições de pacientes com HIV/SIDA internados no CTI do IPEC caracterizando-os quanto à causalidade;
- Identificar os pares de fármacos mais envolvidos nas PIMs registradas.

Para atingir os objetivos acima propostos, o estudo foi conduzido em 2 fases.

Na primeira fase, o objetivo do trabalho foi comparar duas bases de dados de interações medicamentosas na identificação de PIMs em prescrições de pacientes críticos com SIDA, no intuito de avaliar os instrumentos de busca e coleta de dados utilizados, assim como identificar as interações medicamentosas mais frequentes na população estudada.

Na segunda fase, o objetivo foi identificar os eventos adversos relacionados as PIMs detectadas nas prescrições destes pacientes, classificando-os quanto a causalidade.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas, CAE nº 0072.009.000-10 em 06/04/2011.

### **3. FASE 1: Comparação de duas bases de dados na detecção de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes com SIDA em terapia intensiva**

#### **3.1 MÉTODOS**

##### **3.1.1 Desenho do estudo**

Estudo descritivo retrospectivo, com revisão dos prontuários de pacientes internados no CTI, avaliando as possíveis interações medicamentosas identificadas nas prescrições médicas.

##### **3.1.2 População**

Foram incluídos no estudo pacientes com HIV/AIDS, de ambos os sexos, adultos (18 anos ou mais), em ventilação mecânica, internados no CTI do IPEC no período de outubro/2006 a outubro/2008.

Foram excluídos os pacientes participantes de ensaios clínicos em uso de medicamentos sob investigação e pacientes com tempo de internação em terapia intensiva inferior à 48h.

Uma amostra não-probabilística de 40 pacientes foi selecionada a partir de um total de 75 pacientes elegíveis, de acordo o banco de dados do CTI.

##### **3.1.3 Coleta de dados e registro**

Os dados para identificação das interações medicamentosas foram coletados das prescrições presentes nos prontuários dos pacientes. Para cada paciente foi avaliada uma prescrição semanal a partir do segundo dia de internação, considerando apenas os fármacos efetivamente administrados de acordo com o registro da enfermagem.

As informações referentes ao tempo de internação em CTI, dados sócio-demográficos e clínicos, desfecho e SAPS II (*New Simplified Acute Physiology Score*) (LE GALL et al,1993) foram obtidas do banco de dados do CTI. (Figura 1)

Os dados foram registrados em formulário padronizado previamente testado (Anexo 1)



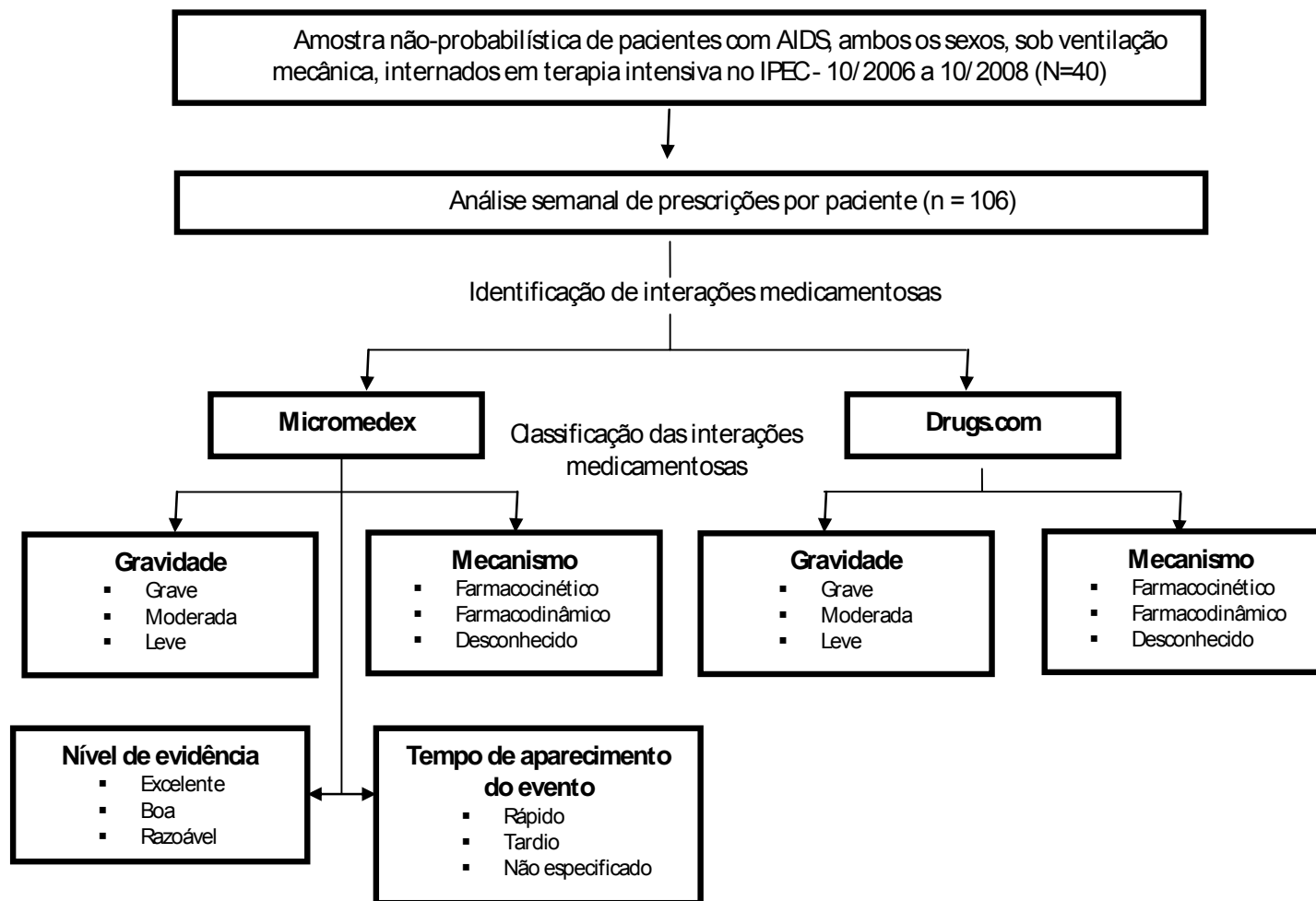


Figura 1. Metodologia de análise das potenciais interações medicamentosas em pacientes internados no Centro de Terapia Intensiva do IPEC, 2006-2008.

### 3.1.4 Identificação das potenciais interações medicamentosas

As potenciais interações fármaco-fármaco foram identificadas por meio das bases de dados Thomson Reuters Micromedex<sup>®</sup> (MICROMEDEX, 2010) e Drug Information Database<sup>™</sup> (Drugs.com<sup>™</sup>)(DRUGS.COM, 2010).

A base de dados Micromedex<sup>®</sup> é paga e oferece conteúdo sobre fármacos baseado em evidências além de orientações a pacientes. Este software identifica interações medicamentosas, fornecendo informações sobre as consequências clínicas das interações assim como seu mecanismo, gravidade, tempo para o aparecimento do evento e qualidade da documentação referente à interação.

A base de dados Drugs.com<sup>™</sup> é de acesso livre e é alimentada por quatro das principais fontes independentes de informações médicas: Wolters Kluwer Health, American Society of Health-System Pharmacists', Cerner Multum and Micromedex.

As informações fornecidas pelo Micromedex<sup>®</sup> são avaliadas e preparadas por um corpo editorial próprio, enquanto que a Drugs.com<sup>™</sup> fornece informações compiladas de suas fontes.

Uma lista de todas as interações fármaco-fármaco foi gerada para cada paciente de acordo com cada banco de dados. Ambas as bases de dados classificam as PIMs acordo com a gravidade. Micromedex<sup>®</sup> classifica em quatro categorias: contraindicado, grave, moderado e leve. Drugs.com classifica gravidade em três categorias: grave, moderado e leve. Para as comparações de banco de dados, as PIMs especificadas como contraindicadas por Drugs.com foram colocados em uma categoria separada. (Quadro 3) Além disso, Micromedex<sup>®</sup> classifica o nível de evidência de acordo com a documentação (excelente, boa e razoável) (Quadro 4) e o tempo de aparecimento do evento em rápido (aparecimento em até 24 horas), tardio (aparecimento após 24 horas) e não específico. O mecanismo de ação foi classificado como farmacocinético ou farmacodinâmico através do uso das informações fornecidas pelas bases de dados. Para interações farmacocinéticas, foram identificados os processos envolvidos (absorção, distribuição, metabolismo ou excreção).

Cada par específico de interação fármaco-fármaco foi contabilizado uma única vez por paciente. Os medicamentos foram classificados em classes terapêuticas de acordo com o terceiro nível de classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*)(ATCC/DDD, 2010).

Quadro 3. Classificação de gravidade segundo as bases Micromedex e Drugs.com

	<b>Micromedex</b>	<b>Drugs.com</b>
<b>Contra-Indicado</b>	Os fármacos são contraindicados para o uso concomitante	Os fármacos são contraindicados para o uso concomitante*
<b>Grave</b>	A interação pode ser perigosa para a vida e / ou exigir intervenção médica para reduzir ou prevenir reações adversas graves.	Altamente significativa clinicamente. Evitar combinações, o risco da interação supera o benefício.
<b>Moderado</b>	A interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente / ou exigir uma mudança no tratamento.	Moderadamente significativa clinicamente. Em geral evitar combinações; usar apenas em circunstâncias especiais.
<b>Leve</b>	A interação pode resultar em efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas normalmente não requerem uma mudança no tratamento.	Minimamente significativa clinicamente. Minimizar os riscos; avaliar o risco e considerar um fármaco alternativo, tomar medidas para contornar o risco de interação e / ou instituir um plano de monitoramento.

\*Originalmente incluídos na categoria Grave da Drugs.com.

Quadro 4. Classificação do nível de evidência das PIMs segundo a base Micromedex

<b>Excelente</b>	Estudos controlados estabeleceram claramente a existência da interação.
<b>Boa</b>	A documentação sugere fortemente a existência da interação, mas faltam estudos bem controlados.
<b>Razoável</b>	A documentação disponível é pobre, mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar que a interação exista, ou, a documentação é considerada boa para uma farmacologicamente similar.

### 3.1.5 Variáveis utilizadas

- **Demográficas e clínicas:** As variáveis categóricas foram sexo, desfecho (alta ou óbito) e uso de TARV (uso de antirretrovirais por período superior a 30% do tempo de internação). As variáveis quantitativas foram: idade (anos), índice *Simplified Acute Physiologic Score* - SAPS II (índice referente à gravidade do paciente) e tempo de internação (diferença entre as data de alta e de internação).
- **Prescrição:** A variável quantitativa foi nº de medicamentos prescritos e efetivamente administrados ao paciente.
- **Interações Medicamentosas:** As variáveis categóricas foram gravidade (Quadro 3), mecanismo de ação (farmacocinético ou farmacodinâmico), nível de evidência (Quadro 4) e tempo de aparecimento do evento (rápido, tardio ou não especificado). A variável quantitativa foi nº de PIMs identificadas.

### 3.1.6 Análise de dados

Os dados foram inseridos EpiData 3.1 e analisados com o *Statistical Package for Social Science*, SPSS versão 16.0. Foram realizadas análise exploratória de dados demográficos e clínicos, PIMs utilizando frequências, medianas e intervalos. Todos os dados foram estratificados para a comparação das duas bases.

O índice Kappa ponderado foi estimado para avaliar a concordância entre as classificações de PIMs identificadas pelos bancos de dados. Landis e Koch (1977) propuseram que o valor Kappa pode ser interpretado utilizando descritores qualitativos, de tal forma que valores de correlação intraclasse superiores a 0,80 são considerados "quase perfeitos", 0,61-0,80 "substanciais", 0,41-0,60 "moderados", 0,21-0,40 "regulares", 0,00 -0,20 "discretos" e valores menores que 0,00 são classificados como "pobres".

## 3.2 RESULTADOS

Dos 40 pacientes incluídos no estudo, a mediana da idade foi de 36 anos, com predomínio do sexo masculino (70%), desfecho em morte (75%) e SAPS II mediano de 57 pontos. O tempo de permanência na UTI variou de 2 a 52 dias, com mediana de 12 dias. Foram analisadas 106 prescrições, com uma mediana de 9 medicamentos prescritos. Em 25% dos pacientes foi verificado uso de TARV em pelo menos uma prescrição.

Das 106 prescrições analisadas, 88,7% (94) e 96,2% (102) apresentaram PIMs segundo as bases Micromedex<sup>®</sup> e Drugs.com<sup>™</sup> respectivamente. Micromedex<sup>®</sup> identificou 347 PIMs e Drugs.com<sup>™</sup> identificou 615 PIMs. Um total de 307 PIMs foram identificadas por ambas as bases de dados. Observou-se a predominância de interações de gravidade moderada e com mecanismo farmacocinético, Micromedex<sup>®</sup> identificou a predominância de PIMs com bom nível de evidência (57,1%) e tempo de aparecimento tardio (59,7%) (Tabela 1).

Ambas as bases de dados identificaram maior frequência de PIMs entre as classes terapêuticas Opióides x Hipnóticos/Sedativos (33/347 para Micromedex e 33/615 para Drugs.com) e a interação mais prevalente entre Omeprazol x Midazolam, presente nas prescrições de 55% dos pacientes.

Do total de PIMs detectadas, 8,3% (Drugs.com<sup>™</sup>) e 15,3% (Micromedex<sup>®</sup>) são consideradas interações esperadas, decorrentes de protocolos clínicos utilizados na instituição. As PIMs mais frequentes identificadas pelas duas bases de dados, excluindo as interações esperadas, são apresentadas na Tabela 2.

A concordância entre as bases de dados referente a classificação de gravidade foi de 62,5%, com kappa ponderado de 0,43 considerada moderada. Quanto à classificação do mecanismo de ação, a concordância entre as bases de dados foi de 82,4%, com kappa ponderado de 0,61 classificados como substancial.

Tabela 1. Comparação das bases de dados de acordo com as características das interações medicamentosas identificadas

<b>Gravidade, n° (%)<sup>a</sup></b>	Micromedex (n=347)	Drugs.com (n=615)
Contraindicado	11 (3,2)	8 (1,3)
Grave	120 (34,6)	63 (10,2)
Moderado	181 (52,2)	426 (69,3)
Leve	35 (10,1)	118 (19,2)
Total	—	—
<b>Mecanismo, n° (%)<sup>b</sup></b>		
Desconhecido	73 (21,0)	110 (17,9)
Farmacocinético	189 (54,5)	274 (44,6)
Farmacodinâmico	83 (23,9)	226 (36,7)
Farmacocinético/ Farmacodinâmico	2 (0,6)	5 (0,8)
Total	—	—
<b>Tempo de aparecimento do evento, n° (%)</b>		
Rápido (Até 24h)	44 (12,7)	—
Tardio (Após 24h)	207 (59,7)	—
Não específico	96 (27,7)	—
<b>Qualidade da documentação, n° (%)</b>		
Excelente	33 (9,5)	—
Boa	198 (57,1)	—
Razoável	116 (33,4)	—

a - Kappa ponderado: 0,43 (Moderado)

b - Kappa ponderado: 0,61 (Substancial)

Tabela 2. Top 5 - Prevalência dos fármacos e classes terapêuticas envolvidas em interações medicamentosas

<b>Interações Fármaco-Fármaco (por pacientes), n° (%)</b>			
<b>Micromedex (n=40)</b>		<b>Drugs.com (n=40)</b>	
Midazolam x Omeprazol	22 (55,0)	Midazolam x Omeprazol	22 (55,0)
Fentanil x Midazolam	19 (47,5)	Fentanil x Midazolam	19 (47,5)
Midazolam x Morfina	14 (35,0)	Midazolam x Morfina	14 (35,0)
Pirazinamida x Rifampicina	11 (27,5)	Metilprednisolona x Midazolam	11 (27,5)
Fluconazol x Midazolam	9 (22,5)	Pirazinamida x Rifampicina	11 (27,5)
<b>Interações Classe x Classe (por interações), n° (%)</b>			
<b>Micromedex (n=347)</b>		<b>Drugs.com (n=615)</b>	
Opióides x Hipnóticos e Sedativos	33 (9,5)	Opióides x Hipnóticos e Sedativos	33 (5,4)
Fármacos para úlcera péptica x Hipnóticos e Sedativos	22 (5,5)	Corticosteróide x Fármacos para tuberculose	26 (4,2)
Antivirais x Antiepiléticos	19 (5,5)	Fármacos para úlcera péptica x Hipnóticos e Sedativos	22 (3,6)
Corticosteróide x Fármacos para úlcera péptica	18 (5,2)	Fármacos para tuberculose x Fármacos para tuberculose	21 (3,4)
Fármacos para tuberculose x Fármacos para tuberculose	18 (5,2)	Corticosteróide x Antifúngicos	19 (3,1)



## 3.2 DISCUSSÃO

Este estudo mostrou alta frequência de potenciais interações medicamentosas (PIMs) em prescrições de pacientes criticamente enfermos com SIDA, detectadas por duas bases especializadas em medicamentos. Ambas as bases de dados foram capazes de identificar as interações, mostrando alta frequência de interações de gravidade moderada e mecanismo farmacocinético. A concordância entre as bases segundo a gravidade e mecanismo de ação foi considerada moderada ( $\kappa=0,43$ ) e substancial ( $\kappa=0,61$ ), respectivamente.

A identificação de interações fármaco-fármaco pode ser uma atividade complexa e demorada em vista do rápido avanço da terapêutica. O uso de bases de dados eletrônicas como fonte de informação sobre interações medicamentosas tem se mostrado útil na avaliação e prevenção de interações medicamentosas em pacientes hospitalizados (BATES,2000). Atualmente, estão disponíveis várias bases de dados, algumas de acesso pago como a Micromedex e Lexi-Interact, e outras de acesso livre como a Drugs.com, cujo uso pode ser vantajoso em instituições com recursos limitados. Nosso estudo comparou duas bases de dados: uma de acesso pago, Micromedex e outra de acesso livre Drugs.com.

Ambas as bases de dados identificaram maior frequência de PIMs entre as classes terapêuticas Opióides e Hipnóticos/Sedativos. A alta frequência de PIMs entre essas classes também foi observada por Reis e Cassiani (2011) em UTI de um hospital universitário em Minas Gerais. Em seu estudo, fentanil x midazolam foi a interação fármaco-fármaco mais identificada. No entanto, a combinação de Opióides x Hipnóticos / sedativos é usada em terapia intensiva em protocolos clínicos com objetivos terapêuticos (DEVLIN;ROBERTS,2009), portanto a alta frequência desta interação nas prescrições estudadas era esperada. Dentre as PIMs não esperadas podemos citar Midazolam X Omeprazol, sendo a mais detectada em ambas as bases de dados e cujo mecanismo de ação envolve redução da metabolização e excreção do midazolam com potencial aumento dos efeitos depressores do sistema nervoso central (MICROMEDEX, 2010).

Nosso estudo mostrou maior frequência de PIMs de gravidade moderada, de mecanismo farmacocinético, com tempo de aparecimento do evento tardio e com

bom nível de evidência o que concorda com dados de literatura tais como o estudo de Lima e Cassiani (2009) desenvolvido em UTI de um hospital universitário no Ceará.

Verificamos uma concordância significativa entre as duas bases dados na identificação e classificação de PIMs presentes nas prescrições dos pacientes estudados. A concordância entre as bases com relação à gravidade e mecanismo de ação foi considerada moderada e substancial, respectivamente. No entanto, a base Drugs.com™ identificou um maior número de PIMs em comparação a base Micromedex®. Um total de 308 PIMs foram identificadas somente por Drugs.com™, enquanto 40 PIMs foram identificadas somente por Micromedex®. Entretanto, esta diferença se concentrou entre as interações classificadas como leves, ou seja, de menor significância clínica.

Essa diferença quanto ao número de interações identificadas pode ser explicada pelo fato da base de dados Drugs.com™ ser alimentada por quatro fontes principais e independentes de informação médica, incluindo Micromedex®. Entretanto, quanto à qualidade das informações fornecidas, a base Micromedex® possui equipe editorial interna que realiza triagem das informações baseadas em evidências científicas, fornecendo uma avaliação sobre a qualidade da documentação com base em ensaios clínicos, evitando dessa forma a identificação de um grande número de interações medicamentosas com significado clínico incerto ou irrelevante, o que pode prejudicar a avaliação e tomada de decisão clínica. Estudo de Jodlowski et al. (2011) aponta a base de dados Micromedex como uma das quatro de melhor completude dentre doze bases avaliadas na detecção de interações envolvendo medicamentos antirretrovirais.

O presente estudo apresenta limitações. Primeiramente, a coleta de dados retrospectiva pode gerar um viés devido às falhas de registro em prontuário. Entretanto, esta análise considerou somente os medicamentos efetivamente administrados. Em segundo lugar, este estudo foi desenvolvido em uma UTI especializada, o que limita a capacidade de generalizar os resultados. Além disso, o fato da base Drugs.com ser alimentado também pela base Micromedex, pode ter superestimado a concordância dos dados.

A identificação e prevenção das interações medicamentosas são fundamentais para a promoção de uma farmacoterapia segura e eficaz, promovendo uma maior segurança do paciente. Ambas as bases de dados foram capazes de identificar PIMs. No entanto foi observada uma significativa discrepância na classificação de gravidade nas duas bases. Drugs.com <sup>TM</sup> pode ser uma ferramenta alternativa para a identificação de PIMs clinicamente relevantes em contextos de recursos limitados, contribuindo para a segurança do paciente nessas configurações. Entretanto, há uma necessidade de melhores avaliações baseadas em evidências para seu uso no manejo clínico de PIMs mais graves. O conhecimento das relações entre as interações detectadas nas prescrições e o desenvolvimento de eventos adversos clinicamente relevantes também é fundamental para o desenvolvimento de ações preventivas contribuindo para a segurança do paciente.

## **4. FASE 2: Avaliação dos eventos adversos relacionados a interações medicamentosas em pacientes com SIDA em terapia intensiva**

### **4.1 MÉTODOS**

#### **4.1.1 Desenho do estudo**

Trata-se de estudo descritivo retrospectivo, com revisão dos prontuários de pacientes durante o período de internação no CTI, avaliando, as interações medicamentosas e os eventos adversos a elas relacionados.

#### **4.1.2 População**

Foram incluídos todos os pacientes com HIV/AIDS, de ambos os sexos, adultos (18 anos ou mais), em ventilação mecânica, internados no CTI do IPEC no período de outubro/2006 a out/2008.

Foram excluídos os pacientes participantes de ensaios clínicos em uso de medicamentos sob investigação e pacientes com tempo de internação em terapia intensiva inferior à 72h.

#### **4.1.3 Coleta de dados e registro**

Os dados foram coletados em duas etapas consecutivas (Figura 2).

Na primeira etapa, foi realizada análise das prescrições médicas em três tempos de internação: 24 horas após admissão no CTI, mediana do tempo de internação e prescrição de alta/óbito do CTI, registrando-se os fármacos administrados, e avaliando as possíveis interações medicamentosas (fármaco-fármaco; PIMs) por meio da base de dados Micromedex 2.0(MICROMEDEX,2010). A escolha de três momentos de análise das prescrições (24 hs, mediana do tempo

de internação e alta do CTI) foi feita com base nos resultados do Estudo 1 considerando os tempos críticos de internação. Da mesma forma, a base de dados Micromedex foi selecionada para detectar as PIMs pela capacidade de fornecer informações sobre nível de evidência e tempo de aparecimento do evento, importantes para avaliar a relevância clínica das interações detectadas.

As PIMs detectadas foram classificadas segundo seu mecanismo de ação em farmacodinâmicas (quando ocorrem nos sítios de ação dos fármacos, envolvendo os mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam) ou farmacocinéticas (quando um fármaco interfere nos processos de absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de outro fármaco) ou de mecanismo desconhecido.

Quanto à gravidade, as PIMs foram classificadas em: contraindicadas, graves, moderadas e leves (Vide Estudo 1 Quadro 3).

O nível de evidência, baseado na qualidade da documentação presente na base de dados foi classificado em: Excelente, Bom ou Razoável (Vide Estudo 1 Quadro 4) . Foi registrado também o tempo de aparecimento do evento, classificado em: Rápido (aparecimento em até 24 horas), Tardio (aparecimento após 24 horas) e Não específico.

Para fins de análise, e considerando a relevância clínica das PIMs, este estudo considerou somente as PIMs moderadas, graves e contraindicadas com níveis de evidência classificados em excelente e bom. Considerando que o objetivo do estudo é a quantificação e análise de eventos adversos advindos das interações fármaco-fármaco, as interações consideradas desejadas presentes nos protocolos de sedação (fentanil x midazolam, midazolam x morfina e fentanil x morfina) e esquemas de tratamento da tuberculose (pirazinamida x rifampicina e isoniazida x rifampicina) foram excluídas.

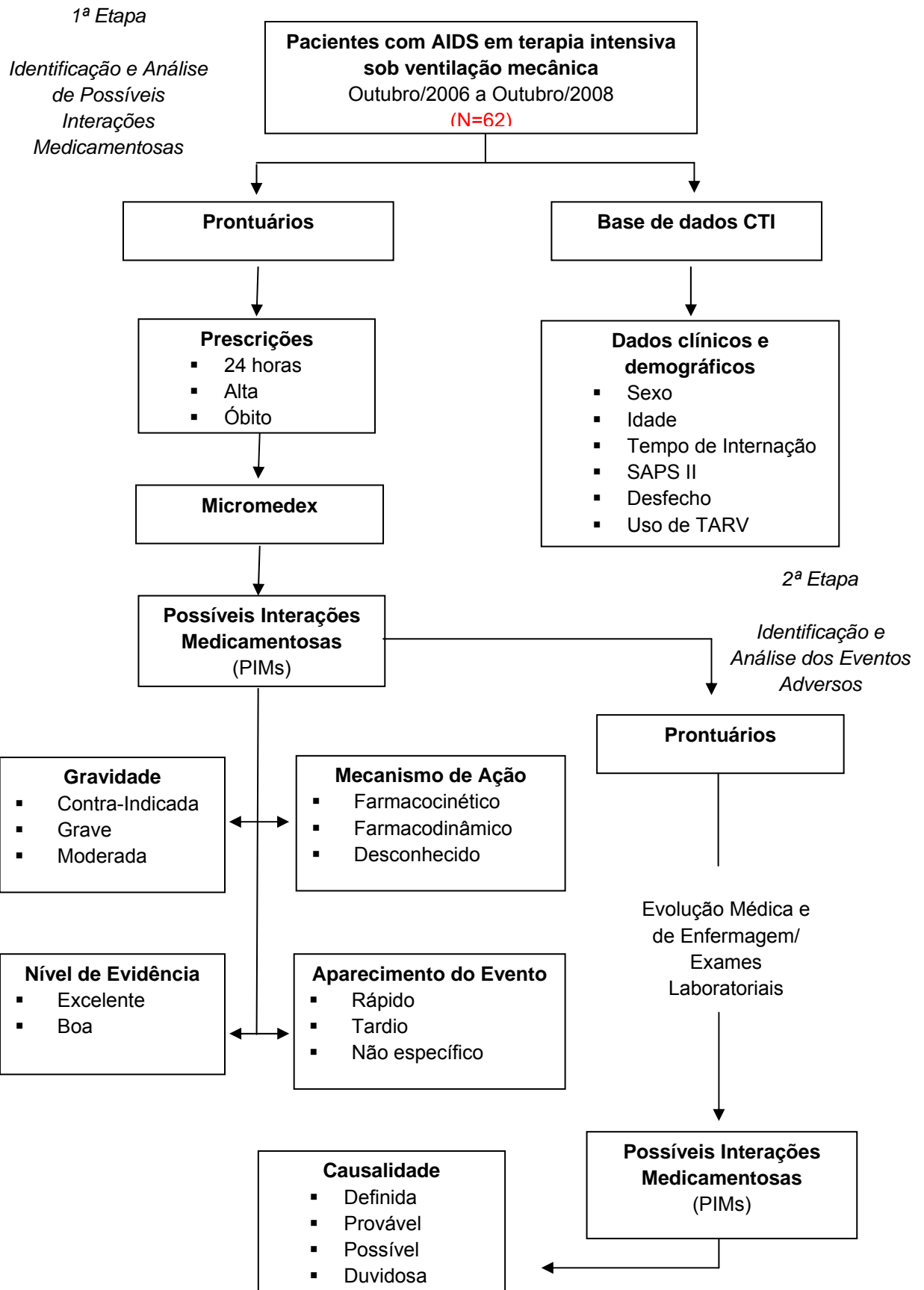
As interações foram registradas em formulário de coleta previamente elaborado e testado (Anexo 2). Foi avaliada a frequência dos fármacos e classes terapêuticas envolvidas, registradas segundo a classificação ATC/DDD Index 2010(ATC/DDD,2010).

Também nesta etapa, foram registrados dados sobre uso de TARV. Foram considerados usuários os pacientes que receberam TARV em tempo maior ou igual a 30% do período de internação no CTI.

Na segunda etapa, foi realizada a busca de eventos adversos em prontuários. As informações foram obtidas das seções de evolução médica e de enfermagem assim como dos exames laboratoriais arquivados. Foram registrados os eventos oriundos das interações identificadas anteriormente pela base Micromedex.

Os eventos adversos identificados foram avaliados quanto à probabilidade de serem causados pelas PIMs (causalidade) pelo Algoritmo de Naranjo e classificados em definidos, prováveis, possíveis e duvidosos (NARANJO et al, 1981). O algoritmo foi utilizado de forma adaptada, considerando como fármaco suspeito o par de fármacos de cada interação medicamentosa.(Anexo 3)

Outros dados demográficos e clínicos tais como idade, sexo, datas de admissão e alta/óbito do CTI, diagnóstico de admissão e escores prognósticos SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score*) (LE GALL et al,1993) foram obtidos por consulta ao banco de dados do CTI do IPEC.



**Figura 2. Metodologia de análise dos eventos adversos relacionados a interações medicamentosas em pacientes internados no Centro de Terapia Intensiva do IPEC, 2006-2008.**

#### 4.1.4 Variáveis utilizadas

- **Demográficas e clínicas:** As variáveis categóricas foram sexo, desfecho e uso de TARV. As variáveis quantitativas foram: idade, índice *Simplified Acute Physiologic Score* - SAPS II e tempo de internação (diferença entre as data de alta e de internação).
- **Interações Medicamentosas:** As variáveis categóricas foram gravidade, mecanismo de ação, nível de evidência e tempo de aparecimento do evento. A variável quantitativa foi nº de PIMs identificadas.
- **Eventos Adversos a Medicamentos:** Abrangeu as seguintes variáveis categóricas: Tipo de EAM (falhas terapêuticas ou reações adversas) e causalidade (definida, provável, possível ou duvidosa).

#### 4.1.5 Análise dos dados

Os dados obtidos no estudo foram submetidos à análise estatística descritiva. Os dados relativos às PIMs foram analisados por paciente, sendo apresentados como médias e desvio-padrão referentes a número total de medicamentos, frequência de interações segundo a gravidade e mecanismos de ação, prevalência das classes farmacológicas e fármacos nas interações detectadas, e frequência de uso de TARV.

Os eventos adversos foram apresentados como frequências de acordo com as categorias de causalidade (definido/provável/possível/duvidoso) e pares de fármacos suspeitos.

Para comparar os grupos de pacientes conforme a presença ou não de eventos adversos, utilizou-se o teste do Qui quadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote estatístico SPSS versão 16.0 (SPSS, Chicago, IL).



## 4.2 RESULTADOS

Foram analisados 75 prontuários de pacientes com SIDA internados em terapia intensiva e em ventilação mecânica de outubro/2006 a outubro/2008, sendo elegíveis 62 prontuários. A idade mediana foi de 37,5 anos, 72,6% do sexo masculino, SAPS II 56 pontos, tempo de CTI mediano de 13 dias e letalidade 64,5% (Tabela 3).

Tabela 3. Características clínico-demográficas dos pacientes internados no CTI do IPEC 2006-2008 (N=62)

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
<b>Idade(anos), mediana (range)</b>	37,5 (18 - 70)
<b>Sexo, n° (%)</b>	
Masculino	45 (72,6)
Feminino	17 (27,4)
<b>Tempo de Internação (dias), mediana (range)</b>	13 (3 - 122)
<b>Diagnóstico de Admissão, n (%)</b>	
Insuficiência Respiratória	25 (40,3)
Sepse	12 (19,4)
Coma	13 (21,0)
Torpor	03 (17,6)
Insuficiência Renal Aguda	02 (11,8)
Outros	07 (11,3)
<b>Desfecho, n° (%)</b>	
Alta	22 (35,5)
Óbito	40 (64,5)
<b>SAPS II (score), mediana (range)</b>	56 (31 - 91)
<b>Uso de TARV, n (%)</b>	
< 30% da internação	43 (69,4)
>30% da internação	19 (30,6)

Nas 186 prescrições provenientes dos prontuários analisados, foi verificada mediana de 9 medicamentos prescritos. Foram identificadas 331 PIMs pela base de dados Micromedex.

Entre as possíveis interações medicamentosas identificadas observou-se maior frequência de interações de gravidade moderada (74,0%), nível de evidência bom (65,9%), mecanismo de ação farmacocinético (68,3%), e tempo de aparecimento do evento tardio (63,7%) (Tabela 4).

Tabela 4. Características das interações medicamentosas identificadas em prescrições de pacientes internados no CTI do IPEC, 2006-2008 (N=331)

<b>Gravidade, n° (%)</b>	
Contraindicada	1 (0,3)
Grave	85 (25,7)
Moderada	245 (74,0)
<b>Mecanismo, n° (%)</b>	
Farmacocinético	226 (68,3)
Farmacodinâmico	48 (14,5)
Farmacocinético/ Farmacodinâmico	1 (0,3)
Desconhecido	56 (16,9)
<b>Tempo de aparecimento do evento, n° (%)</b>	
Rápido (Até 24h)	76 (23,0)
Tardio (Após 24h)	211 (63,7)
Não especificado	44 (13,3)
<b>Nível de Evidência, n° (%)</b>	
Excelente	113 (34,1)
Boa	218 (65,9)

Com base nas possíveis interações medicamentosas (PIMs) identificadas foi realizada busca em prontuário observando os eventos adversos imputados às mesmas. Na amostra analisada, foram encontrados 24 eventos adversos

relacionados a 29 PIMs. Os eventos adversos, bem como os pares de interações medicamentosas envolvidos estão descritos na Tabela 05.

Tabela 5. Eventos adversos relacionados a interações medicamentosas de prescrições de pacientes internados no CTI do IPEC, 2006-2008 (N=24)

<b>Eventos Adversos</b>	<b>Interações Fármaco-Fármaco</b>	<b>n</b>
Falha terapêutica	Ác. Valpróico x Ritonavir	3
	Fenitoína x Rifampicina	
	Fenitoína x Ritonavir	
	Aciclovir x Fenitoína	
	Ciprofoxacina x Fenitoína	
Má sedação	Morfina x Rifampicina	1
	Fentanil x Rifampicina	
Elevação das transaminases	Fluconazol x Omeprazol	3
	Fluconazol x Prednisona	
Diarreia	Fluconazol x Omeprazol	3
Sedação excessiva	Fluconazol x Midazolam	3
	Clonazepam x Ritonavir	
Sangramento oral *	Pirimetamina x SMX+TMP	2
Hipotensão	Anlodipina x Fluconazol	1
Depressão	Prednisona x Ritonavir	1
Hepatotoxicidade	Fenitoína x Paracetamol	1
Hipertensão	Claritromicina x Prednisona	1
Pancitopenia *	Pirimetamina x SMX+TMP	1
Parada cardíaca *	Amiodarona x Fentanil	1
	Amiodarona x Rifampicina	
	Claritromicina x Fluconazol	
Sonolência	Risperidona x Ritonavir	1
Vômito	Diazepam x Fenitoína	1
Ansiedade	Claritromicina x Prednisona	1
* Interações graves	<b>Total</b>	<b>24</b>

As reações adversas identificadas foram classificadas quanto à causalidade, segundo o algoritmo de Naranjo, observando-se predomínio de eventos classificados como possíveis, relacionados a PIMs de gravidade moderada. (Tabela 6).

Tabela 6. Classificação das reações adversas identificadas em prescrições de pacientes internados no CTI do IPEC (2006-2008) segundo a gravidade e causalidade (N=20)

Interações Medicamentosas	Reações Adversas (Causalidade Naranjo)		Total (%)
	Prováveis	Possíveis	
Graves	1	3	4 (20,0)
Moderadas	3	13	16 (80,0)
<b>Total (%)</b>	<b>4 (20,0)</b>	<b>16 (80,0)</b>	<b>20 (100)</b>

Dentre os pares de fármacos envolvidos nas interações medicamentosas detectadas destaca-se o par Fluconazol x Omeprazol, correspondendo a 16,1% do total de 29 interações medicamentosas identificadas relacionadas a eventos adversos. (Tabela 7).

Tabela 7. Prevalência dos pares de fármacos envolvidos nas interações medicamentosas relacionadas a eventos adversos identificadas em prescrições de pacientes internados no CTI do IPEC, 2006-2008 (N=29)

Interações Fármaco-Fármaco	Gravidade	nº (%)
Fluconazol x Omeprazol	Moderada	05 (16,1)
Pirimetamina x SMX+TMP	Grave	03 (9,7)
Clarithromicina x Prednisona	Moderada	02 (6,5)
Fluconazol x Midazolam	Moderada	02 (6,5)

Estratificando-se os resultados pela presença ou não de eventos adversos, observa-se similaridade entre os grupos, não se observando significância estatística na associação do uso de terapia antirretroviral e a presença de eventos adversos, assim como na comparação com as demais variáveis (Tabela 8).

Tabela 8. Características dos pacientes críticos segundo a presença ou não de eventos adversos a medicamentos, IPEC, 2006-2008.

<b>Características dos Pacientes</b>	<b>Com EAM (n=16)</b>	<b>Sem EAM (n=46)</b>	<b>Total (n=62)</b>
<b>Sexo, n (%)</b>			
Masculino	11 (69)	34 (74)	45 (73)
Feminino	5 (31)	12 (26)	17 (27)
<b>Idade, n (%)</b>			
10 a 19 anos	0 (00)	1 (2)	1 (2)
20 a 49 anos	15 (94)	37 (80)	52 (84)
50 ou mais	1 (6)	8 (17)	9 (15)
<b>Tempo de Internação (dias)</b> mediana (min-max)	11,5 (4 - 52)	15 (3 - 122)	13 (3-122)
<b>SAPS II (score)</b> mediana (min-max)	54 (31 - 71)	56,5 (35 - 91)	56 (31 - 91)
<b>Nº de Medicamentos</b> mediana (min-max)	10 (3 - 21)	9 (2 - 22)	9 (2 - 22)
<b>Nº de PIM's</b> mediana (min-max)	5 (3 - 14)	4 (0 - 14)	4 (0 - 14)
<b>Desfecho, n (%)</b>			
Alta	6 (38)	16 (35)	22 (35)
Óbito	10 (63)	30 (65)	40 (65)
<b>Terapia antirretroviral, n(%)</b>			
Sim	4 (25)	15 (33)	19 (31)
Não	12 (75)	31 (67)	43 (69)

### 4.3 DISCUSSÃO

Neste estudo descrevemos os eventos adversos relacionados a potenciais interações medicamentosas em pacientes graves com SIDA hospitalizados na terapia intensiva. Nesta população, demonstramos uma alta frequência de potenciais interações medicamentosas entre as prescrições, onde 9% resultaram em eventos adversos, incluindo falhas terapêuticas e reações adversas.

Foram incluídos 62 pacientes com HIV/SIDA internados no CTI do IPEC no período de 10/2006 a 10/2008, sob ventilação mecânica. Observamos predominância do sexo masculino, na faixa etária de 20 a 49 anos, com mediana de 38 anos. A maioria dos pacientes foi admitida com o diagnóstico de insuficiência respiratória conforme observado por Japiassú et al (2010) em estudo anterior envolvendo a mesma população analisada. O tempo de internação mediano foi de 13 dias e a taxa de mortalidade de 64,5% superior à taxa de 49% identificada por Japiassú et al (2010), o que pode ser explicado pelo fato da nossa população incluir somente pacientes com HIV/SIDA que estiveram sob ventilação mecânica, caracterizando maior gravidade, o que pode ser confirmado pelos valores medianos de SAPS II também superior ao do estudo anterior (JAPIASSÚ et al, 2010). Somente 30,6% dos pacientes fizeram uso de terapia antirretroviral por um período superior a 30% do período de internação.

A detecção das potenciais interações medicamentosas foi realizada através da base de dados Micromedex. A base foi selecionada pela qualidade das informações e possibilidade de julgamento de sua relevância clínica observadas no Estudo 1.

Verificou-se que 9% das PIMs identificadas foram relacionadas a EAMs. Cerca de 26% dos pacientes apresentaram EAM relacionadas a interações, estimativa superior à apresentada em estudos internacionais (KRÄHENBÜHL-MELCHER et al, 2007) que apresentam frequência inferior a 5% e em estudo nacional (REIS;CASSIANI,2011) onde a frequência de pacientes críticos com EAM relacionados a interações medicamentosas foi 7%.

As reações adversas constituíram 83,3% dos eventos adversos identificados, sendo em sua maioria classificadas como moderadas e possíveis. Dos 4 casos

(16,7%) de ineficácia terapêutica, o mais frequente foi a crise convulsiva como falha de tratamento dos anticonvulsivantes.

A proporção de ineficácia terapêutica identificada em nosso estudo é semelhante à obtida no estudo de Reis e Cassiani (2011) que mostrou que, de acordo com o tempo de internação, 17,5 a 19% das PIM detectadas em prescrições de pacientes críticos de um hospital universitário de Minas Gerais foram capazes de induzir falhas terapêuticas. Nossos dados mostram que dentre as falhas terapêuticas há predomínio da crise convulsiva que pode ser explicada pela interação entre anticonvulsivantes e outros fármacos indutores do metabolismo hepático dos mesmos, reduzindo o limiar de convulsões e assim facilitando a ocorrência das crises.

Dentre os pares de fármacos envolvidos nas interações medicamentosas detectadas destaca-se o par Fluconazol x Omeprazol representando 16% (5/29) das interações associadas aos EAM identificados, sendo relacionados às reações adversas: elevação das transaminases e diarreia. Segundo a literatura (MICROMEDEX, 2010), a administração concomitante dos dois fármacos aumenta a concentração plasmática do omeprazol possivelmente pela inibição de sua metabolização pelo fluconazol. A interação é considerada de gravidade moderada e recomenda-se a monitorização do paciente para os possíveis eventos adversos relacionados ao omeprazol.

Dentre as reações adversas identificadas, a maioria envolveu distúrbios gastrointestinais incluindo diarreia e vômitos (25%), seguidos de distúrbios do fígado e vesícula biliar tais como elevação das enzimas transaminases e hepatotoxicidade (20%), distúrbios psiquiátricos como sedação excessiva, sonolência, ansiedade e depressão (20%) e distúrbios cardiovasculares envolvendo hipertensão e hipotensão (15%). O estudo de Joshua et al (2009), em UTI de hospital terciário na Índia, identificou dentre as cinco sistemas-órgãos mais frequentemente afetados pelas RAMs os distúrbios do sistema renal (24%), distúrbios envolvendo o sistema gastrointestinal (19,7%), cardiovascular (19%) e o sistema nervoso central (11,2%) como os mais frequentes. As diferenças podem ser explicadas pelas peculiaridades clínicas e farmacoterapêuticas da população do presente estudo.

A avaliação do grau de probabilidade das RAMs serem causadas por medicamentos (causalidade) pode ser avaliada por diversos instrumentos (KARCH; LASAGNA, 1975; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2012). Entretanto, todos baseiam-se na análise de quesitos básicos para a relação medicamento *versus* RAM, que são temporalidade, plausibilidade farmacológica e causas alternativas. Em nosso estudo a causalidade foi avaliada usando o Algoritmo de Naranjo (NARANJO et al, 1981), instrumento que contém dez perguntas com atribuição de pontos para cada uma delas, entre as quais destacam-se: verificação da compatibilidade do tempo entre o aparecimento da reação e o uso do medicamento; natureza da reação; características farmacológicas do medicamento; causas alternativas. O algoritmo permite classificar a RAM como definida, provável, possível ou duvidosa. Neste estudo, o algoritmo foi utilizado de forma adaptada, considerando os pares de fármacos previamente identificados (PIMs) como fármaco suspeito.

Desta forma, observamos que a maioria das reações adversas foi classificada como possíveis (80%), diferentemente de estudos de Vargas et al (1998) e Joshua et al (2009), que identificaram maior ocorrência de RAMs classificadas como prováveis, 58,3% e 81,9% respectivamente, envolvendo também populações em terapia intensiva. Entretanto, tais estudos foram conduzidos de maneira prospectiva, proporcionando talvez melhor avaliação e definição das reações identificadas. Além disso, deve-se considerar que as diferenças na qualidade da informação obtida em cada estudo, assim como a origem da evidência considerada, podem ser fontes desta variação.

Observamos maior frequência de reações adversas relacionadas a interações moderadas (80%). No estudo de Reis e Cassiane (2011), as PIMs graves e moderadas foram mais frequentes nos 299 pacientes criticamente enfermos avaliados.

Estratificando-se os resultados pela presença ou não de eventos adversos, observou-se similaridade entre os grupos de pacientes que apresentaram ou não EAM. Não foi observada significância estatística entre a presença de EAM e as variáveis estudadas; possivelmente, a casuística pequena incluída no estudo pode ter influenciado o resultado. Entretanto, algumas tendências podem ser observadas.



Em relação ao gênero, apesar da literatura indicar o sexo feminino como predisponente a apresentar eventos adversos (MAGALHÃES; CARVALHO, 2006), observamos maior frequência de EAM entre a população masculina, o que concorda com os achados de Joshua et al (2009).

Em relação ao uso de antirretrovirais não foi observada associação estatisticamente significativa entre o uso de terapia antirretroviral e a presença de EAM na amostra estudada. Deve-se considerar que dos 24 EAM detectados, somente 5 (~20%) envolviam fármacos antirretrovirais. O tamanho da amostra estudada pode ter influenciado este resultado. Também é importante considerar que uma vez que o estudo foi conduzido num centro de referência no tratamento da SIDA, a ausência de associação entre EAM e uso de TARV pode refletir a experiência dos profissionais de saúde no tratamento da doença.

Frente à complexidade do tema analisado e da metodologia utilizada os resultados devem ser avaliados considerando também suas limitações. A coleta retrospectiva de dados pode gerar um viés devido a um registro incompleto dos prontuários dos pacientes. No que se refere aos dados coletados das prescrições médicas, a possibilidade de viés foi minimizada considerando-se somente os medicamentos que possuíam registro indicando sua administração. Em relação aos dados sobre EAM, foram utilizadas como fonte de coleta as evoluções médicas e de enfermagem. A literatura tem demonstrado que a abordagem multiprofissional aumenta o número e qualidade dos registros de eventos adversos a medicamentos (KANE-GILL et al, 2010). Em segundo lugar, este estudo foi desenvolvido em uma UTI especializada, limitando assim a capacidade de generalizar os resultados.

Outro fator importante a ser considerado é a casuística pequena incluída do estudo, que pode ter reduzido o poder estatístico e influenciado nos resultados.

Não obstante essas limitações, este estudo traz contribuições referentes à segurança na farmacoterapia do paciente crítico com SIDA na terapia intensiva, contribuindo para ampliar o conhecimento sobre a ocorrência de PIM e EAM e o impacto destes sobre a segurança de pacientes críticos com SIDA paciente. Possivelmente, a relação entre as interações medicamentosas e o surgimento de eventos adversos, assim como o risco-benefício da administração dos antirretrovirais poderá ser melhor compreendida em estudos prospectivos com maior casuística.

A difusão do conhecimento aos profissionais de saúde, quanto aos principais fatores de risco de interações medicamentosas e os eventos adversos associados, assim como a utilização de ferramentas como bases de dados, pode constituir um instrumento na prevenção, garantindo a segurança do paciente.

## **5 CONCLUSÕES**

- A base Drugs.com™ pode ser uma ferramenta útil para a identificação de potenciais interações medicamentosas clinicamente relevantes em contextos de recursos limitados e pode contribuir para a segurança do paciente nessas configurações.
- Há uma alta frequência de potenciais interações medicamentosas nas prescrições de pacientes criticamente enfermos com SIDA. As interações são em grande parte de gravidade moderada e mecanismo farmacocinético.
- Excluindo-se as interações consideradas esperadas, decorrentes de protocolos clínicos utilizados na instituição, a interação mais frequente foi Omeprazol x Midazolam, presente nas prescrições de 55% dos pacientes.
- Dentre as interações detectadas, 9% resultaram em eventos adversos, incluindo falhas terapêuticas e reações adversas. Dentre os eventos adversos detectados, houve predomínio das reações adversas de causalidade possível e que afetam o sistema gastrointestinal.
- Dos pares de fármacos envolvidos nos eventos adversos destaca-se o Omeprazol x Fluconazol, representando 16% (5/29) das interações relacionadas aos EAM identificados e cujo uso recomenda monitorização do paciente quanto aos eventos adversos relacionados ao omeprazol.

## 6 REFERÊNCIAS

Aguirregoitia PJ, Etxebarria LU, Bengoechea MMJ, Atorrasagasti MO, Lamela FE, Zelaia GI. [Prospective assessment of drug interactions in hospitalized patients using a computer programme]. *Farmacia hospitalaria*. 2007; 31(2): 93-100.

ATC/DDD Index 2011[base de dados on-line] The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.[acesso em 05 mai 2010]. Disponível em: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index).

Bates D. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ*. 2000;32:788–91.

Bertsche T, Pfaff J, Schiller P, Kaltschmidt J, Pruszydlo MG, Stremmel W, et al. Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. *Intensive care medicine*. 2010 Apr;36(4):665–72.

Boletim Epidemiológico Aids e DST 2011. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Versão Preliminar [acesso em 20 dez 2011]. Disponível em: [http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim\\_epidemiologico\\_2011](http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim_epidemiologico_2011)

Cano F, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review Eventos adversos a medicamentos em hospitais: uma revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública*. 2009;25(Sup.3):S360–72.

DATASUS. TABNET [base de dados on-line]. 2011. [acesso em 20 dez 2011]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>

Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. DST. [homepage na internet]. Aids.Hepatites Virais - Portal sobre aids, doenças sexualmente transmissíveis e hepatites virais [acesso em 20 dez 2010]. Disponível em:<http://www.aids.gov.br/>.

Devlin J, Roberts R. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. *Crit Care Clin*. 2009;25:431–49.

Drugs.com. Drugs Information Online [base de dados on-line] Drug Interactions Checker. [acesso em 05 mai 2010]. Disponível em:<http://www.drugs.com>.

Flexner C. Agentes Anti-retrovirais e Tratamento da Infecção pelo HIV. In: Brunton L, Lazo J, Parker K, editors. *Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006. p. 1145–84.

Gomes M, Reis A. *Reações Adversas a Medicamentos. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. Atheneu. São Paulo: 2006.

Hammes J, Pfuetzenreiter F, da Silveira F et al. Potential drug interactions prevalence in intensive care units. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(4):349–54.

Huang L, Quartin A, Jones D, Havlir DV. Current Concepts: Intensive Care of Patients with HIV Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(2):173–81.

Japiassú AM, Amâncio RT, Mesquita EC, Medeiros DM, Bernal HB, Nunes EP, et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV / AIDS patients. *Critical Care*. 2010;14(R152):2–9.

Jodloski T, Patel P, Maisch N, Mildvan D. Comparison of online drug interaction databases to evaluate antiretroviral medication interactions. *Pharmacotherapy* Oct. 2011;31(10):312e.

Joshua L, Devi P, Guido S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. *pharmacoepidemiology and drug safety*. 2009;18:639–45.

Kane-Gill S, Jacobi J, Rothschild J. Adverse drug events in intensive care units: Risk factors, impact, and the role of team care. *Crit Care Med*. 2010;38:S83–9.

Karch F, Lasagna L. Adverse drug Reactions. A critical review. *JAMA*. 1975;234(12):1236–41.

Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug safety*: an international journal of medical toxicology and drug experience. 2007 Jan;30(5):379–407.

Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–74.

Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiologic Score (SAPS II) based on an European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;(270):2957–63.

Lima REF, Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Revista latino-americana de enfermagem*. 2009;17(2):222–7.

Lisboa SML. Interações e Incompatibilidades Medicamentosas. In: Gomes MJVM, Reis AMM, editores. *Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Editora atheneu; 2006. P.147-163.

Magalhães S, Carvalho W. Reações Adversas a Medicamentos. In: Gomes M, Reis A, editors. *Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 125–45.

Mangus D, Rodgers S, Avery A. GP's views on computerized drug interaction alerts; questionnaire survey. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27:377–82.

Marcolin M. Interações Farmacológicas com Drogas Psiquiátricas. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda, 1998.

Masur H. Management of patients with HIV in the intensive care unit. Proceedings of the American Thoracic Society. 2006 Jan;3(1):96–102.

Micromedex. Micromedex 2.0 [base de dados on-line] Drug Interactions. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. [acesso em 05 mai 2010]. Disponível em; <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo de assistência farmacêutica em DST/HIV/Aids: recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica. Série A. Normas e Manuais Técnicos. 2010;:224p:il.

Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV 2008.

Miyasaka LC, Atallah AN. Risk of drug interaction: combination of antidepressants and other drugs. Rev Saude Pública. 2003;37(2):212–5.

Morris A, Masur H, Huang L. Current issues in critical care of the human immunodeficiency virus-infected patient. Critical Care Medicine. 2006 Jan;34(1):42–9.

Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. Clinical drug investigation. 2011 Jan;31(5):309–16.

Naranjo C, Busto U, Seliers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239–45.

OPAS/OMS. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. 2004;:18p.

Organização Mundial de Saúde. Committee of experts on management of safety and quality in health care (SP-SQS). Glossary of terms related to patient and medication safety. World Health Organization, 2005.[acesso em 10 jan 2012]. Disponível em: [http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE\\_pa](http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_pa).

Organização Mundial de Saúde. HIV/AIDS [homepage na Internet]. Health Topics [acesso em 05 jan 2011]. Disponível em: [http://www.who.int/topics/hiv\\_aids/en/](http://www.who.int/topics/hiv_aids/en/)

Organização Mundial de Saúde. The Uppsala Monitoring Centre (UMC). [homepage na internet] Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions [acesso em 05 jan 2012]. Disponível em: <http://www.who-umc.org>.

Rastegar DA, Knight AM, Monolakis JS. Antiretroviral Medication Errors among Hospitalized Patients with HIV Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;21224(April):933–8.

Reis A, Cassiani S. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*. 2011;6(1):9–15.

Rosen MJ, Narasimhan M. Critical care of immunocompromised patients: human immunodeficiency virus. *Critical care medicine*. 2006 Sep;34(9 Suppl):S245–50.

Rothschild J, Landrigan C, Cronin J, Kaushal R, Lockely S, Burdick E, et al. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1694–700.

Scanlon M, Karsh B. Value of human factors to medication and patient safety in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010;38:S90–

Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2008 Jan;120(23-24):733–41.

Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2010 Oct 1;33(10):879–88.

UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS DATA TABLES 2011. [acesso em 20 dez 2011]. Disponível em: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2225\\_UNAIDS\\_datatables\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2225_UNAIDS_datatables_en.pdf)

Vargas E, Simón J, Martin JC, Puerro M, Gonzalez-Callejo M a, Jaime M, et al. Effect of adverse drug reactions on length of stay in intensive care units. *Clinical drug investigation*. 1998 Jan;15(4):353–60.

Vincent B, Timsit J-F, Auburtin M, Schortgen F, Bouadma L, Wolff M, et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intensive care medicine*. 2004 May;30(5):859–66.

WHO, UNAIDS, UNICEF. Global HIV/AIDS response. Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. Progress report 2011.[acesso em 20 dez

2011] Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986_eng.pdf)

Wilmer A, Louie K, Dodek P, Wong H, Ayas N. Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review. *Quality and Safety in Health Care*. 2010;19(e7):1–10.



## 7 ANEXOS

### Anexo 1. Formulário de Coleta de interações medicamentosas no CTI – ESTUDO 1



#### FORMULÁRIO DE COLETA DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO CTI

Avaliador(a): \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N° formulário: \_\_\_\_\_

#### 1. PACIENTES

Nome: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ anos Sexo: 1. \_\_\_ Feminino 2. \_\_\_ Masculino  
 Data de admissão: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Tempo de permanência: \_\_\_\_ dias  
 Data de saída: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Diagnóstico de admissão: 1. \_\_\_ Coma Desfecho: 1. \_\_\_ Alta  
 2. \_\_\_ Insuficiência Respiratória 2. \_\_\_ Óbito  
 3. \_\_\_ Insuficiência Renal Aguda  
 4. \_\_\_ Sepsis Esquema ARV: 1. \_\_\_ Ausente  
 5. \_\_\_ Torpor 2. \_\_\_ Presente Período: \_\_\_\_\_ (%)  
 6. \_\_\_ Outros. Qual? \_\_\_\_\_ Esquema: \_\_\_\_\_  
 SAPS II: \_\_\_\_\_ N° de interações: \_\_\_\_\_ N° de eventos: \_\_\_\_\_

#### 2. SEMANAS AVALIADAS

Semana 1: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Medicamentos Prescritos N° Med.: \_\_\_\_\_

1.	6.	11.
2.	7.	12.
3.	8.	13.
4.	9.	14.
5.	10.	15.

Semana 2: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Medicamentos Prescritos N° Med.: \_\_\_\_\_:

1.	6.	11.
2.	7.	12.
3.	8.	13.
4.	9.	14.
5.	10.	15.

Semana 3: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Medicamentos Prescritos N° Med.: \_\_\_\_\_:

1.	6.	11.
2.	7.	12.
3.	8.	13.
4.	9.	14.
5.	10.	15.

## 3. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Semana \_\_\_\_: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Base de dados: \_\_\_\_\_ Nº de Interações: \_\_\_\_\_

	Fármacos	Gravidade	Mecanismo	Documentação	Aparecimento da Ação
1.	1. __ Contra-Indicado 2. __ Grave 3. __ Moderada 4. __ Leve	1. __ Farmacocinético 2. __ Farmacodinâmico 3. __ Desconhecido	1. __ Excelente 2. __ Boa 3. __ Pobre	1. __ Rápido 2. __ Tardio 3. __ Não especificado	
ATC: _____ x _____					
2.	1. __ Contra-Indicado 2. __ Grave 3. __ Moderada 4. __ Leve	1. __ Farmacocinético 2. __ Farmacodinâmico 3. __ Desconhecido	1. __ Excelente 2. __ Boa 3. __ Pobre	1. __ Rápido 2. __ Tardio 3. __ Não especificado	
ATC: _____ x _____					
3.	1. __ Contra-Indicado 2. __ Grave 3. __ Moderada 4. __ Leve	1. __ Farmacocinético 2. __ Farmacodinâmico 3. __ Desconhecido	1. __ Excelente 2. __ Boa 3. __ Pobre	1. __ Rápido 2. __ Tardio 3. __ Não especificado	
ATC: _____ x _____					
4.	1. __ Contra-Indicado 2. __ Grave 3. __ Moderada 4. __ Leve	1. __ Farmacocinético 2. __ Farmacodinâmico 3. __ Desconhecido	1. __ Excelente 2. __ Boa 3. __ Pobre	1. __ Rápido 2. __ Tardio 3. __ Não especificado	
ATC: _____ x _____					
5.	1. __ Contra-Indicado 2. __ Grave 3. __ Moderada 4. __ Leve	1. __ Farmacocinético 2. __ Farmacodinâmico 3. __ Desconhecido	1. __ Excelente 2. __ Boa 3. __ Pobre	1. __ Rápido 2. __ Tardio 3. __ Não especificado	
ATC: _____ x _____					
6.	1. __ Contra-Indicado 2. __ Grave 3. __ Moderada 4. __ Leve	1. __ Farmacocinético 2. __ Farmacodinâmico 3. __ Desconhecido	1. __ Excelente 2. __ Boa 3. __ Pobre	1. __ Rápido 2. __ Tardio 3. __ Não especificado	
ATC: _____ x _____					
7.	1. __ Contra-Indicado 2. __ Grave 3. __ Moderada 4. __ Leve	1. __ Farmacocinético 2. __ Farmacodinâmico 3. __ Desconhecido	1. __ Excelente 2. __ Boa 3. __ Pobre	1. __ Rápido 2. __ Tardio 3. __ Não especificado	
ATC: _____ x _____					
8.	1. __ Contra-Indicado 2. __ Grave 3. __ Moderada 4. __ Leve	1. __ Farmacocinético 2. __ Farmacodinâmico 3. __ Desconhecido	1. __ Excelente 2. __ Boa 3. __ Pobre	1. __ Rápido 2. __ Tardio 3. __ Não especificado	
ATC: _____ x _____					
9.	1. __ Contra-Indicado 2. __ Grave 3. __ Moderada	1. __ Farmacocinético 2. __ Farmacodinâmico 3. __ Desconhecido	1. __ Excelente 2. __ Boa 3. __ Pobre	1. __ Rápido 2. __ Tardio 3. __ Não especificado	
ATC: _____ x _____					

## Anexo 2. Formulário de Coleta de eventos adversos relacionados a interações medicamentosas no CTI – ESTUDO 2



### FORMULÁRIO DE COLETA DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO CTI

Avaliador(a): \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N° formulário: \_\_\_\_\_

#### 1. PACIENTES

Nome: \_\_\_\_\_

Prontuário: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Sexo: 1. \_\_\_ Feminino 2. \_\_\_ Masculino

Data de admissão: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Tempo de permanência: \_\_\_\_\_ dias

Data de saída: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Diagnóstico de admissão: 1. \_\_\_ Coma

Desfecho: 1. \_\_\_ Alta

2. \_\_\_ Insuficiência Respiratória

2. \_\_\_ Óbito

3. \_\_\_ Insuficiência Renal Aguda

4. \_\_\_ Sepsis

Esquema ARV: 1. \_\_\_ Ausente

5. \_\_\_ Torpor

2. \_\_\_ Presente Período: \_\_\_\_\_ (%)

6. \_\_\_ Outros. Qual? \_\_\_\_\_

Esquema: \_\_\_\_\_

SAPS II: \_\_\_\_\_

N° de interações: \_\_\_\_\_

N° de eventos: \_\_\_\_\_

#### 2. SEMANAS AVALIADAS

Prescrição 24h: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Medicamentos Prescritos

N° Med.: \_\_\_\_\_

1.	6.	11.
2.	7.	12.
3.	8.	13.
4.	9.	14.
5.	10.	15.

Prescrição Mediana \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Medicamentos Prescritos

N° Med.: \_\_\_\_\_:

1.	6.	11.
2.	7.	12.
3.	8.	13.
4.	9.	14.
5.	10.	15.

Prescrição Alta/Óbito: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Medicamentos Prescritos

N° Med.: \_\_\_\_\_:

1.	6.	11.
2.	7.	12.
3.	8.	13.
4.	9.	14.
5.	10.	15.



## 4. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Prescrição \_\_\_\_\_: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nº de Interações: \_\_\_\_\_

Nº de Eventos: \_\_\_\_\_

Fármacos	Gravidade	Mecanismo	Documentação	Aparecimento da Ação	Evento	Presença do evento
1.	1. __ Contra-Indicado	1. __ Farmacocinético	1. __ Excelente	1. __ Rápido	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
	2. __ Grave	2. __ Farmacodinâmico	2. __ Boa	2. __ Tardio	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
	3. __ Moderada	3. __ Desconhecido		3. __ Não especificado	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
ATC: _____ x _____						1. ( ) Sim 2. ( ) Não
2.	1. __ Contra-Indicado	1. __ Farmacocinético	1. __ Excelente	1. __ Rápido	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
	2. __ Grave	2. __ Farmacodinâmico	2. __ Boa	2. __ Tardio	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
	3. __ Moderada	3. __ Desconhecido		3. __ Não especificado	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
ATC: _____ x _____						1. ( ) Sim 2. ( ) Não
3.	1. __ Contra-Indicado	1. __ Farmacocinético	1. __ Excelente	1. __ Rápido	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
	2. __ Grave	2. __ Farmacodinâmico	2. __ Boa	2. __ Tardio	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
	3. __ Moderada	3. __ Desconhecido		3. __ Não especificado	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
ATC: _____ x _____						1. ( ) Sim 2. ( ) Não
4.	1. __ Contra-Indicado	1. __ Farmacocinético	1. __ Excelente	1. __ Rápido	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
	2. __ Grave	2. __ Farmacodinâmico	2. __ Boa	2. __ Tardio	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
	3. __ Moderada	3. __ Desconhecido		3. __ Não especificado	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
ATC: _____ x _____						1. ( ) Sim 2. ( ) Não
5.	1. __ Contra-Indicado	1. __ Farmacocinético	1. __ Excelente	1. __ Rápido	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
	2. __ Grave	2. __ Farmacodinâmico	2. __ Boa	2. __ Tardio	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
	3. __ Moderada	3. __ Desconhecido		3. __ Não especificado	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
ATC: _____ x _____						1. ( ) Sim 2. ( ) Não
6.	1. __ Contra-Indicado	1. __ Farmacocinético	1. __ Excelente	1. __ Rápido	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
	2. __ Grave	2. __ Farmacodinâmico	2. __ Boa	2. __ Tardio	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
	3. __ Moderada	3. __ Desconhecido		3. __ Não especificado	_____	1. ( ) Sim 2. ( ) Não
ATC: _____ x _____						1. ( ) Sim 2. ( ) Não

### Anexo 3. Algoritmo de Naranjo

Questões	Sim	Não	Não sabe
1. Existem relatos condusivos sobre esta reação?	1	0	0
2. A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	2	-1	0
3. A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	1	0	0
4. A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	2	-1	0
5. Existem causas alternativas que poderiam ter causado esta reação?	-1	2	0
6. A reação reapareceu com a introdução de um placebo?	-1	1	0
7. O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	1	0	0
8. A reação aumentou com a dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	1	0	0
9. O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	1	0	0
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	1	0	0

Causalidade	Pontuação
Definida	9 ou +
Provável	5 a 8
Possível	1 a 4
Duvidosa	0 ou menos

Fonte: Naranjo et al, 1981

**Anexo 4.** Artigo submetido ao periódico *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* em fase de revisão.

## **Comparison of two databases to detect potential drug-drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care**

### **DDIs in critically ill HIV patients**

Grazielle Viana Ramos, PharmD; Lusiele Guaraldo, PharmD, Ph.D.; André Miguel Japiassú, M.D., Ph.D.; Fernando Augusto Bozza, M.D., Ph.D.

## **Comparison of two databases to detect potential drug-drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care**

### **DDIs in critically ill HIV patients**

Grazielle Viana Ramos, PharmD; Lusiele Guaraldo, PharmD, Ph.D.; André Miguel Japiassú, M.D., Ph.D.; Fernando Augusto Bozza, M.D., Ph.D.

Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

### **Correspondence**

Fernando Augusto Bozza

Oswaldo Cruz Foundation - Av. Brasil, 4365 - Manguinhos  
21040-900 - Rio de Janeiro, RJ - Brazil

Tel/Fax: (21) 3865959 Email: [bozza.fernando@gmail.com](mailto:bozza.fernando@gmail.com) or  
[fernando.bozza@ipecc.fiocruz.br](mailto:fernando.bozza@ipecc.fiocruz.br)



## SUMMARY

***What is known and Objective:*** Adverse drug events (ADE), common and underestimated in ICU patients, have direct consequences on length of stay, mortality and hospital costs. Critically-ill HIV/AIDS patients, are at a high risk of ADE because of their need for multiple drug therapies. ADE can be prevented, especially by the identification of potentially harmful drug-drug interactions (DDIs). Electronic databases are useful tools for the investigation of DDIs in order to avoid potential ADEs, thereby increasing patient safety. The purpose of this study was to compare the classification and severity-rating of potential adverse drug interactions seen in the prescriptions for HIV/AIDS patients in two databases, one with free access (Drugs.com™) and another requiring payment for access (Micromedex®).

***Methods:*** A cross-sectional retrospective study of the prescriptions issued for 40 ICU HIV/AIDS patients on mechanical ventilation, admitted for more than 48 hours, in a referral hospital for infectious diseases in Rio de Janeiro, Brazil was undertaken. One prescription was reviewed each week for each patient from the second day after admission. A list of all drug-drug interactions was generated for each patient using the two drug-drug interactions database. The weighted kappa index was estimated to assess agreement between the classifications of DDIs identified by both databases and qualitative assessment made of any discordant classification of recorded drug-drug interactions.

***Results and Discussion:*** Of the 106 prescriptions analyzed, Micromedex® and Drugs.com identified 347 and 615 potential DDIs, respectively. A predominance of moderate interactions and pharmacokinetic interactions was observed. The agreement between the databases regarding the severity rating was only 62.5%. The weighted kappa

of 0.43 is considered moderate. Better agreement (82.4%) was observed in the classification of mechanism of interaction, with a weighted kappa of 0.61.

***What is new and Conclusion:*** DDIs are common between the prescriptions of HIV/AIDS patients admitted to the ICU. Although both databases were able to identify the clinically relevant DDIs, we observed a significant discrepancy in the classification of the severity of DDIs in the two bases. The free access database could serve as an alternative to the identification of DDIs in resource-limited settings, however there is a need for better evidence-based assessments for your use on clinical management of more serious DDIs.

***Keywords:*** pharmacovigilance, drug prescriptions, drug-drug interactions, AIDS, critically ill, intensive care unit,

## WHAT IS KNOWN AND OBJECTIVE

The long-term survival of patients with human immunodeficiency virus (HIV) has improved markedly since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) (1,2). UNAIDS/WHO estimated that around 34 million of people were living with HIV worldwide at the end of 2010 (3). This number is expected to continue to grow, in particular in third-world urban centers. This setting presents multiple challenges in establishing acceptable, efficacious and minimally toxic regimens, especially in the treatment of patients with HIV/AIDS with severe infections (4).

HIV/AIDS patients presenting acute and severe illnesses can require multiple therapeutic schemes simultaneously, predisposing them to significant drug interactions and adverse drug events (ADE) (5). These events can affect patient's outcome and hinder clinical management, increasing hospital stay and costs (6,7). Additionally, patients with HIV have a much greater rate of ADE to many drug classes, such as antimicrobials and anticonvulsants, including severe and life-threatening hypersensitivity reactions (8). Therefore, critically ill HIV/AIDS patients are prone to ADE, and their drug prescriptions should be monitored.

ADE can be prevented through the identification of relevant drug-drug interactions (DDIs). The term DDIs refers to the presence of a second drug altering the effectiveness or toxicity of the first drug. Clinically relevant DDIs can be predicted from the drug's properties, the method of drug administration, and patient-specific parameters. Electronic databases are useful tools for to investigate and to prevent potential ADE, increasing patient safety (9). Severely ill patients are especially susceptible to potential interactions, and the estimated incidence of potential interactions in the ICU is as high as 287.5 per 100 admissions (10). However, many of the reference databases in pharmacovigilance, such as Micromedex® and Lexi-Interact™, require payment for access, restricting their use to a

limited number of institutions. Therefore, we propose free access to electronic tools as an alternative for the management of DDIs in health care facilities with limited resources, especially in lower-income countries.

Therefore, the aim of this study was to compare the identification and classification of potential DDIs between prescriptions for HIV/AIDS patients in the ICU using two databases, one with free access (Drugs.com™) and another requiring payment for access (Micromedex®).

## **METHODS**

This cross-sectional retrospective study included HIV/AIDS patients who were 18 years or older, using mechanical ventilation, and admitted for more than 48 hours to the ICU of the Evandro Chagas Clinical Research Institute from November/2006 to September/2008. A non-probabilistic sample of 40 patients was selected from 75 eligible patients.

One prescription per week for the length of stay in the ICU was reviewed for each patient from the second day after admission. We considered only the drugs effectively administered and excluded prescribed drugs that were not administered.

We collected data on the prescription drugs, ICU length of stay, and demographic and clinical information from medical records. The Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) was calculated to assess the severity of acute illness (11).

This study was approved by the Evandro Chagas Clinical Research Institute Review Board and was registered in the National System of Information on Ethics in Research.

### ***Drug Interaction Identification***

Thomson Reuters Micromedex® (12) and Drug Information Database™ (Drugs.com™ (13)) databases were used to identify potential drug-drug interactions. The overall study design is shown in Figure 1.

Micromedex® is a registered database requiring payment that offers information related to references for drug management, diseases and conditions, as well as toxicology and patient education. This software identifies potential interactions and provides information regarding the mechanisms of potential adverse reactions and their clinical consequences (12).

Drugs.com™ is a free database powered by four independent leading medical-information suppliers: Wolters Kluwer Health, American Society of Health-System Pharmacists', Cerner Multum and Micromedex® (13).

A list of all drug-drug interactions was generated for each patient according to each database. Both databases classify DDIs according severity. Micromedex classifies DDIs in four categories: contraindicated, major, moderate and minor. Drugs.com classifies severity into three categories: major, moderate and minor. For the database comparisons, the DDIs specified as contraindicated by Drugs.com were placed in a separate category (the complete database classifications are presented in Table A1, additional file 1). Additionally, Micromedex® (12) classifies the documentation (excellent, good and fair) and the onset of the event (rapid, delayed and not specified). The interaction mechanism was classified as pharmacokinetic or pharmacodynamic through the use of the information provided by the databases. For pharmacokinetic interactions, the researchers identified the process involved (absorption, distribution, metabolism or excretion).

Each specific pair of drug-drug interaction was counted only once per patient. The drugs were classified in therapeutic classes according to the third level of the anatomical therapeutic chemical (ATC) classification (14).

### ***Data analysis***

Data were entered into *EpiData 3.1* (<http://www.epidata.dk>) and were analyzed with *SPSS* for Windows version 16.0 (*SPSS* Inc, Chicago, IL, USA). Exploratory analyses of demographic data and DDIs were performed using frequencies, medians and ranges. All tests were stratified for a comparison of the two bases.

The weighted kappa index was estimated to assess agreement between the classifications of DDIs identified by both databases and qualitative assessment made of any discordant classification of recorded drug-drug interactions. The kappa value was interpreted according to Landis and Koch (1977) using qualitative descriptors: intraclass correlation values greater than 0.80 are “almost perfect;” 0.61–0.80, “substantial;” 0.41–0.60, “moderate;” 0.21–0.40, “fair;” 0.00–0.20, “slight;” and less than 0.00, “poor” (15).

## **RESULTS**

The study population comprised 40 patients and 106 prescriptions. The median age of patients was 36 years, with a male predominance (70%). The median SAPS II score was 57 (range 31-87) points, and the length of stay in the ICU ranged from 2 to 52 days, with a median of 12 days. A median of 9 (range 3-18) drugs was prescribed for each patient.

Of the 106 prescriptions analyzed, the Micromedex<sup>®</sup> database identified 347 potential DDIs, and the Drugs.com<sup>™</sup> database identified 615 potential DDIs. A total of 307

DDIs were described in both of the databases. We observed a predominance of moderate interactions and pharmacokinetic mechanism in both databases. The Micromedex<sup>®</sup> database identified a predominance of DDIs with a delayed onset time (59.7%) and good scientific documentation (57.1%) (Table 1).

The most frequent DDI was Midazolam x Omeprazole, which was present in 55% of the prescriptions. Among the therapeutic classes, both databases identified Opioids x Hypnotics/Sedatives as the most common DDI of the therapeutic classes. However, 8.3% (Drugs.com<sup>™</sup>) and 15.3% (Micromedex<sup>®</sup>) of these DDIs are regarded as expected interactions resulting from institutional clinical protocols.

Regarding the severity of DDIs, Micromedex classified 37.6% of DDIs as contraindicated or major, while Drugs.com identified only 11.3%. DDIs classified as moderate were more frequent in both bases, 52.2% and 69.3% respectively. The agreement between the two databases regarding severity was 62.5% with a moderate-weighted kappa ( $k=0.43$ ) (Table 1). Micromedex detected another six contraindicated DDIs. However, two of them were classified as moderate (Amitriptyline x Metoclopramide) and major (Atazanavir x Metoclopramide) by Drugs.com (Table 2). Efavirenz x midazolam interaction was the most frequent (4/11) contraindicated DDIs. There were also differences in the severity classification of major DDIs detected between Micromedex and Drugs.com. Twenty-two major DDIs detected by Micromedex were classified by Drugs.com as moderate or minor in severity, whereas six major DDIs identified by Drugs.com were classified as minor and moderate by Micromedex database (Table A2, additional file 2).

Regarding the classification of the mechanism of action, we observed a predominance of pharmacokinetic DDIs. They represent 54.5% and 44.6% of DDIs identified by Micromedex and Drugs.com databases, respectively. The correlation between the databases was 82.4% with a substantially weighted kappa of 0.61.

Among the 347 DDIs identified by the Micromedex database, 9.5% (33) were classified as having an excellent documentation, being mostly of moderate severity (Table A3, additional file 3).

## **DISCUSSION**

In this population of severely ill HIV/AIDS patients, we demonstrated a high frequency of DDIs between prescriptions. Both databases were able to identify DDIs, and both showed a higher frequency of observations related to moderate interactions and pharmacokinetic mechanism. The agreement between the databases regarding severity and mechanism of action was considered moderate ( $\kappa = 0.43$ ) and substantial ( $\kappa = 0.61$ ), respectively.

The most prevalent drug interaction between therapeutic classes in the two databases was Opioids x Hypnotics/Sedatives. Among the DDIs related to these classes, stands out Midazolam x Fentanyl, a common combination frequently used for patients sedation during mechanical ventilation. The combination of these two drugs can be characterized as a pharmacodynamic interaction, mainly by the additive effects on the central nervous system (CNS). The high frequency of DDIs among these classes was also observed by Reis and Cassiani (16). In their study, fentanyl x midazolam was the most identified DDI. However, the combination of Opioids x Hypnotics/Sedatives is used in intensive care in clinical protocols with therapeutic goals (17), and the high prevalence of this interaction in our sample of severely ill patients was expected. Among the unexpected DDIs, Midazolam X Omeprazole was the most detected in both databases. Their mechanism of action is pharmacokinetic and involves reduction of metabolism and excretion of midazolam with the potential increase in the CNS depressant effects.



Stratifying the interactions according severity and comparing the findings from both databases, we found that the base Drugs.com tends to be less stringent than the Micromedex. Among the contraindicated DDIs, we observed discrepancies between Amitriptyline x Metoclopramide and Atazanavir x Midazolam, classified as moderate and severe respectively by Drugs.com. The same trend was observed between the major interactions, which may influence the relevance and appropriate clinical management against these interactions.

We observed a significant agreement between the two databases regarding the identification of DDIs. We also observed a moderate and substantial agreement for severity and mechanism of action, respectively. However, the Drugs.com™ interaction database identified a greater number of DDIs than Micromedex®.

This difference in the number of interactions identified can be explained by the fact that the Drugs.com™ database is powered by four independent leading medical-information suppliers, including Micromedex®. However, individual drug information in the Drugs.com™ database can be misleading because it is compiled from these sources in its complete and unaltered format. Alternatively, the Micromedex® database screens published data on evidence-base concepts, using peer-review scientific journals and providing an assessment of the quality of documentation. This approach avoids the problem of identifying a large number of drug-drug interactions with no clear presentation of clinical significance or relevance, which can lead to fatigue to clinical alerts(18).

The present study has limitations. First, a retrospective data collection can generate a bias due to an incomplete patient record. However, the analysis of this study only considered drugs that were effectively administered. Second, this study was developed in a specialized ICU, thus limiting the ability to generalize the results. Moreover,

since the Drugs.com database is also fueled by the Micromedex database, data concordance may be overestimated.

## **WHAT IS NEW AND CONCLUSIONS**

In conclusion, both databases were able to identify DDIs. However, we observed a significant discrepancy in the classification of the severity of DDIs in the two bases. The free access database could serve as an alternative to the identification of DDIs in resource-limited settings, but there is a need for better evidence-based assessments for your use on clinical management of more serious DDIs. Besides, to understand the connection between potential DDIs in prescriptions and ADEs arising from DDIs, future studies are needed to quantify and characterize DDIs and their consequences.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

This work was supported by grants from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq) and Coordenação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Authors' contributions: All authors made substantial contribution to the study design and methods. GVR, LG, AMJ and FAB conceived of the study. GVR and AMJ collected clinical data. All authors performed the data analysis. The authors thanks Dr Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira for the statistical support. GVR, LG, and FAB drafted the manuscript, and AMJ critically revised it for important intellectual content. All authors read and approved the final version of the manuscript. The authors have not disclosed any potential conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Vincent B, Timsit J-F, Auburtin M, Schortgen F, Bouadma L, Wolff M *et al.* Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. (2004) *Intensive Care Med*,**30**, 859–866.
2. Casalino E, Wolff M, Ravaud P, Choquet C, Bruneel F, Regnier B. Impact of HAART advent on admission patterns and survival in HIV-infected patients admitted to an intensive care unit. (2004) *AIDS*,**18**,1429–1433.
3. World Health Organization, UNAIDS, UNICEF. Global HIV/AIDS *response. Epidemic update and health sector progress towards Universal Access*. Progress report 2011.
4. Masur H. Management of patients with HIV in the intensive care unit. (2006) *Proceedings of the American Thoracic Society*,**3**, 96–102.
5. Kane-Gill S, Jacobi J, Rothschild J. Adverse drug events in intensive care units: Risk factors, impact, and the role of team care. (2010) *Crit Care Med*,**38**, S83–9.
6. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit: a retrospective cohort study. (2011) *Clinical drug investigation*,**31**, 309–316.
7. Vargas E, Simón J, Martin JC, Puerro M, Gonzalez-Callejo M a, Jaime M *et al.* Effect of adverse drug reactions on length of stay in intensive care units. (1998) *Clinical drug investigation*,**15**, 353–360.
8. Lin D, Tucker M, Rieder M. Increased adverse drug reactions to antimicrobials and anticonvulsants in patients with HIV infection. (2006) *Ann Pharmacother*, **40**,1594–1601.
9. Papadopoulos J, Smithburger P. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: Management and pharmacokinetic considerations. (2010) *Crit Care Med*,**38**, S126–135.
10. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US. (2010) *Drug safety*,**33**,879–888.
11. Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiologic Score (SAPS II) based on an European/North American multicenter study. (1993) *JAMA*, **270**:2957–2963.

12. Micromedex<sup>®</sup>. *Micromedex 2.0 healthcare series*. Drug Interactions. Thomson Reuters (Healthcare) Inc.. Available at: <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>. (accessed 1Jun 2011)
13. Drugs.com<sup>™</sup>. *Drugs Information Online*. Drug Interactions Checker. Available at: <http://www.drugs.com>. (accessed 1Jun 2011)
14. ATC/DDD Index 2011. *The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD)*. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available at: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index). (accessed 1Jun 2011)
15. Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. (1977) *Biometrics*,**33**,159–174.
16. Reis A, Cassiani S. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. (2011) *Clinics*,**6**, 9–15.
17. Devlin J, Roberts R. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. (2009) *Crit Care Clin*,**25**,431–449.
18. Mangus D, Rodgers S, Avery A. GP's views on computerized drug interaction alerts; questionnaire survey. (2002) *J Clin Pharm Ther*,**27**, 377–382.

**Legends**

Figure 1. Flowchart of the study: Critically ill AIDS patients, aged >18 years, using mechanical ventilation, admitted for more than 48 hours in the ICU.

**Table 1.** Comparison of drug-drug interactions characteristics between the Micromedex and Drugs.com databases

<b>Severity, n° (%)<sup>a</sup></b>	Micromedex (n=347)	Drugs.com (n=615)
Contraindicated	11 (3.2)	8 (1.3)
Major	120 (34.6)	63 (10.2)
Moderate	181 (52.2)	426 (69.3)
Minor	35 (10.1)	118 (19.2)
<b>Mechanism, n° (%)<sup>b</sup></b>		
Unknown	73 (21.0)	110 (17.9)
Pharmacokinetic	189 (54.5)	274 (44.6)
Pharmacodynamic	83 (23.9)	226 (36.7)
Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic	2 (0.6)	5 (0.8)
<b>Onset, n° (%)<sup>c</sup></b>		
Rapid (until 24 h)	44 (12.7)	—
Delayed (after 24 h)	207 (59.7)	—
Not Specified	96 (27.7)	—
<b>Documentation, n° (%)<sup>c</sup></b>		
Excellent	33 (9.5)	—
Good	198 (57.1)	—
Fair	116 (33.4)	—

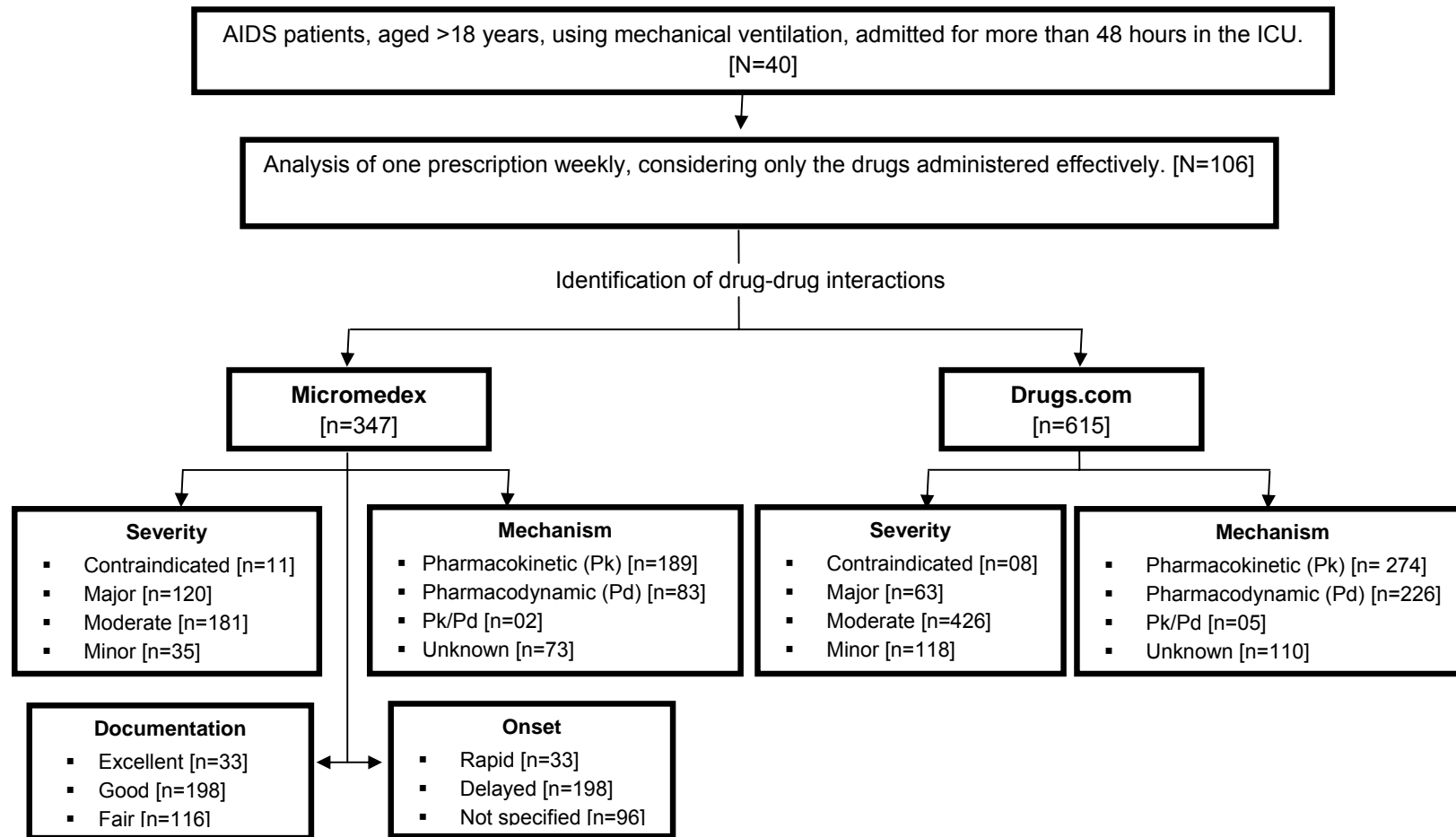
a - weighted kappa for severity: 0,43

b - weighted kappa for mechanism: 0,61

c - Information about the onset and documentation is only present in the Micromedex database.

**Table 2.** Comparison of contraindicated drug-drug interactions between the Micromedex and Drugs.com databases.

	<b>MICROMEDEX</b>	<b>DRUGS.COM</b>
Efavirenz x Midazolam	Contraindicated	Contraindicated
Midazolam x Ritonavir	Contraindicated	Contraindicated
Amitriptyline x Metoclopramide	Contraindicated	Moderate
Haloperidol x Metoclopramide	Contraindicated	Contraindicated
Metoclopramide x Risperidone	Contraindicated	Contraindicated
Atazanavir x Midazolam	Contraindicated	Major





**Table A1.** Severity classification according the Micromedex and Drugs.com databases

	Micromedex	Drugs.com
<b>Contra-Indicated</b>	The drugs are contraindicated for concomitant use.	The drugs are contraindicated for concomitant use.*
<b>Major</b>	The interaction can be dangerous to life and/or require medical intervention to reduce or prevent serious adverse effects.	Highly clinically significant. Avoid combinations; the risk of the interaction outweighs the benefit.
<b>Moderate</b>	The interaction may result in exacerbation of health problem patient/or require a change in treatment.	Moderately clinically significant. Usually avoid combinations; use it only under special circumstances.
<b>Minor</b>	The interaction would result in limited clinical effects. The manifestations may include an increase in frequency or severity of side effects but usually do not require a change in the treatment.	Minimally clinically significant. Minimize risk; assess risk and consider an alternative drug, take steps to circumvent the interaction risk and/or institute a monitoring plan.

\* DDIs originally included in the Major category in Drugs.com

**Table A2.** Comparison of major drug-drug interactions between the Micromedex and Drugs.com databases.

	MICROMEDEX	DRUGS.COM
Pirazinamide x Rifampin	Major	Major
Fentanyl x Fluconazole	Major	Major
Clarithromycin x Fentanyl	Major	Major
Isoniazide x Rifampin	Major	Major
Ganciclovir x Zidovudine	Major	Major
Valproic acid x Meropenem	Major	Major
Clopidogrel x Enoxaparin	Major	Major
Clopidogrel x Omeprazole	Major	Major
Enoxaparin x Ibuprofen	Major	Major
Fentanyl x Midazolam	Major	Moderate
Midazolam x Morphine	Major	Moderate
Fentanyl x Morphine	Major	Moderate
Diazepam x Fentanyl	Major	Moderate
Efavirenz x Rifampin	Major	Moderate
Pyrimethamine x SMX+TMP	Major	Moderate
Atazanavir x Ranitidine	Major	Moderate
Diazepam x Morphine	Major	Moderate
Fluconazole x Risperidone	Major	Moderate
Amitriptyline x Clarithromycin	Major	Moderate
Amitriptyline x Fluconazole	Major	Moderate
Amlodipine x Atazanavir	Major	Moderate
Atazanavir x Tenofovir	Major	Moderate
Citalopram x Fluconazole	Major	Moderate
Clonazepam x Codeine	Major	Moderate
Clonazepam x Fentanyl	Major	Moderate
Fentanyl x Promethazine	Major	Moderate
Pyrimethamine x Zidovudine	Major	Moderate
Risperidone x SMX+TMP	Major	Minor
Clarithromycin x Fluconazole	Major	Minor
Haloperidol x SMX+TMP	Major	Minor
Clarithromycin X SMX+TMP	Major	Minor
Leucovorin x SMX+TMP	Minor	Major
Ciprofloxacin x Methylprednisolone	Moderate	Major
Ciprofloxacin x Prednisone	Moderate	Major
AAS x Enoxaparin	Moderate	Major
Ciprofloxacin x Hidrocortisone	Moderate	Major
Hidrocortisone x Levofloxacin	Moderate	Major

AAS - acetylsalicylic acid

SMX+TMP - Sulfamethoxazole/Trimethoprim

**Table A3.** Drug-drug interactions with excellent documentation according severity, detected by Micromedex database

<b>Drug Interaction</b>
<b>Major</b>
Efavirenz x Rifampin
Ganciclovir x Zidovudine
Valproic acid x Meropenem
Clopidogrel x Omeprazole
<b>Moderate</b>
Fluconazole x Midazolam
Morphine x Rifampin
Ciprofloxacin x Methylprednisolone
Ciprofloxacin x Prednisone
Fluconazole x Rifampin
Ciprofloxacin x Hidrocortisone
Clarithromycin x Efavirenz
Dexamethasone x Phenytoin
Hidrocortisone x Levofloxacin
Levofloxacin x Methylprednisolone