

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Mário Henrique Bravo de Almeida Santos

**Análise de interações medicamentosas potenciais e de eventos adversos a medicamentos
em uma unidade de terapia intensiva**

Rio de Janeiro

2017

Mário Henrique Bravo de Almeida Santos

**Análise de interações medicamentosas potenciais e de eventos adversos a medicamentos
em uma unidade de terapia intensiva**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Orientadora: Prof.^a Dra. Enirtes Caetano Prates
Melo

Coorientadora: Prof.^a Dra. Raquel de
Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira

Rio de Janeiro

2017

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

S237a Santos, Mário Henrique Bravo de Almeida.
Análise de interações medicamentosas potenciais e de eventos adversos a medicamentos em uma unidade de terapia intensiva / Mário Henrique Bravo de Almeida Santos. -- 2017.
115 f. : il. ; tab.

Orientadora: Enirtes Caetano Prates Melo.
Coorientadora: Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira.
Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2017.

1. Interações de Medicamentos. 2. Incidência. 3. Cuidados Críticos. 4. Segurança do Paciente. 5. Análise de Sobrevida. 6. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. I. Título.

Mário Henrique Bravo de Almeida Santos

**Análise de interações medicamentosas potenciais e de eventos adversos a medicamentos
em uma unidade de terapia intensiva**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Aprovada em: 17 de abril de 2017.

Banca Examinadora

Prof.^a Dra. Maria Rita Lustosa Byington
Instituto Nacional de Câncer

Prof.^a Dra. Lusiele Guaraldo
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof.^a Dra. Enirtes Caetano Prates Melo (Orientadora)
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2017

AGRADECIMENTOS

Á minha orientadora e amiga, Prof.^a Dra. Enirtes Caetano Prates Melo, pelos ensinamentos, incentivo, paciência e oportunidade ao longo de minha trajetória acadêmica.

Á Prof.^a Dra. Raquel Vasconcelos Carvalhaes de Oliveira pela confiança, incentivo e contribuições na construção desta dissertação.

Aos professores do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca.

Á Banca examinadora pela disponibilidade e contribuições.

Á Keroulay Estebanez Roque, pelo companheirismo, incentivo e paciência no decorrer no deste ciclo acadêmico.

Aos meus familiares, amigos de profissão da unidade de farmácia do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia e amigos que conquistei ao longo desta jornada acadêmica.

RESUMO

Os eventos adversos produzidos pelas interações medicamentosas agravam o quadro clínico de pacientes internados na terapia intensiva. Assim, esta dissertação tem como objetivo geral avaliar a influência de fatores sociodemográficos e clínicos na ocorrência de interações medicamentosas potenciais e de eventos adversos a medicamentos em uma coorte de 355 pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário no Rio de Janeiro, no período de 1º de agosto de 2011 a 31 de julho de 2012. O estudo é realizado em cinco fases. Nas duas primeiras fases, três enfermeiros identificaram eventos adversos a medicamentos por meio do método adaptado de critérios de rastreamento baseado no *Institute of Healthcare Improvement* e consenso de especialistas. Na terceira fase, os dados das prescrições médicas são padronizados segundo os nomes dos fármacos. Na quarta fase, as interações medicamentosas potenciais são identificadas e classificadas empregando o programa computacional *Micromedex Drug Reax*. Na quinta fase é realizada a busca em prontuário dos pacientes para identificar eventos adversos a medicamentos associados às interações medicamentosas potenciais. Os dados são analisados empregando análise descritiva, binomial negativa e análise de sobrevivência. Dos pacientes, 263 (74%) estão expostos a pelo menos uma interação medicamentosa potencial. Identificadas 6652 interações potenciais de 341 combinações diferentes em 2924 (72,7%) prescrições. As interações medicamentosas moderadas, com bom nível de evidência, de mecanismo farmacocinético e tempo de aparecimento do evento tardio são frequentes. 6,8% dos pacientes tiveram eventos adversos relacionados a interações medicamentosas, com uma taxa de incidência de 8,9 eventos por 1000 pacientes-dia. Dos pacientes, 64 (18%) apresentam eventos adversos a medicamentos. A razão da densidade de incidência da interação medicamentosa potencial não mostrou associado à ocorrência de eventos adversos a medicamentos. Avaliando o tempo até a ocorrência do primeiro evento adverso a medicamento, pacientes com duas ou mais interações medicamentosas potenciais possuem sobrerisco elevado (171%) de desenvolver o primeiro evento adverso a medicamento. De acordo com regressão múltipla de Cox, pacientes expostos a interações medicamentosas potenciais mostraram-se associados com o tempo de permanência dos pacientes na terapia intensiva. Os resultados deste estudo revelam a importância de se monitorar os pacientes na terapia intensiva quanto a identificação de eventos adversos produzidos por interações medicamentosas.

Palavras-chave: Interações de medicamentos. Efeitos adversos. Terapia intensiva. Segurança do paciente. Análise de sobrevivência.

ABSTRACT

Adverse events produced by drug interactions aggravate the clinical picture of patients admitted to intensive care. Thus, this dissertation aims to assess the influence of sociodemographic and clinical factors on the occurrence of potential drug interactions and adverse drug events in a cohort of 355 patients hospitalized in an intensive care unit of a university hospital in Rio de Janeiro, from the 1st of August 2011 to the 31st of July 2012. The study is carried out in five phases. In the first two phases, three nurses identified adverse drug events using the adapted method of screening criteria based on the Institute of Health Improvement and consensus of experts. In the third phase, the data of the medical prescriptions are standardized according to the names of the drugs. In the fourth phase, as potential drug interactions are identified and classified using the *Micromedex Drug Reax* computer program. In the fifth phase, patients are searched to identify adverse drug events associated with potential drug interactions. Data are analyzed using descriptive, binomial negative analysis and survival analysis. Of the patients, 263 (74%) are exposed to at least one potential drug interaction. Identified 6652 potential interactions of 341 different combinations in 2924 (72.7%) prescriptions. Moderate drug interactions with good evidence of pharmacokinetic mechanism and time of onset of the late event are common. 6.8% of the patients had adverse events related to drug interactions, with an incidence rate of 8.9 events per 1000 patient-days. Of the patients, 64 (18%) presented adverse drug events. The incidence density ratio of potential drug interaction was not associated with the occurrence of adverse drug events. Assessing the time to the occurrence of the first drug adverse event, patients with two or more potential drug interactions have a high (171%) overexposure to develop the first adverse drug event. According to Cox multiple regression, patients exposed to potential drug interactions were shown to be associated with length of stay in intensive care patients. The results of this study reveal the importance of monitoring patients in intensive care for the identification of adverse events produced by drug interactions.

Keywords: Drug interactions. Adverse effects. Intensive care. Patient Safety. Survival analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Modelo teórico de eventos adversos por interações medicamentosas potenciais - interação fármaco-fármaco na terapia intensiva.....	25
Figura 2 -	População de estudo na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	30
Figura 3 -	Fases e etapas específicas envolvidas no estudo na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012	32
Figura 4 -	População de estudo para análise de interação medicamentosa potencial e eventos adversos a medicamento na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	33
Figura 5 -	Metodologia de identificação e classificação de interação medicamentosas potencial e eventos adversos a medicamento na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	38
Figura 6 -	Metodologia de identificação de eventos adversos oriundos de interação medicamentosa potencial em pacientes internados em unidade de terapia intensiva, RJ.....	42
Figura 7 -	Representação gráfica do modelo teórico conceitual da interação medicamentosa potencial sobre a ocorrência de eventos adversos a medicamentos e o conjunto de variáveis para o ajuste, nos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012.....	47
Figura 8 -	Representação gráfica do modelo teórico conceitual da interação medicamentosa potencial sobre o tempo de permanência de 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	49
Figura 9 -	Incidência de eventos adversos a medicamentos oriundos das interações medicamentosas potenciais em 354 pacientes na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012.....	61
Figura 10 -	Estratégia de identificação de evento adverso a medicamento nos 354 pacientes na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012...	66
Figura 11 -	Gráfico dos resíduos do modelo binomial negativo para o desfecho número de eventos adversos a medicamentos dos 354 pacientes	

	internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012....	111
Figura 12 -	Gráfico dos resíduos Schoenfeld do modelo Cox estendido para o desfecho tempo até ocorrência do primeiro evento adverso a medicamento dos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012.....	112
Figura 13 -	Gráfico dos resíduos Deviance do modelo de Cox estendido para o desfecho tempo até a primeira ocorrência de evento adverso a medicamento nos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	113
Figura 14 -	Gráfico dos resíduos Schoenfeld do modelo Cox estendido para o desfecho tempo até a alta dos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	114
Figura 15 -	Gráfico dos resíduos Deviance do modelo de Cox estendido para o desfecho tempo até a alta dos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	115

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Variáveis de análise no estudo na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	43
Quadro 2 -	Estrutura do banco de dados para análise da covariável tempo-dependente.....	52
Quadro 3 -	Distribuição da frequência de eventos adversos relacionados a interações medicamentosas nos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	62
Quadro 4 -	Características dos 145 pacientes internados na UTI Y, segundo a ocorrência de eventos adversos a medicamentos oriundos das interações medicamentosas, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	64
Quadro 5 -	Distribuição de interações medicamentosas potenciais classificadas segundo o nível de gravidade, documentação, tempo de aparecimento do evento e mecanismo de ação encontrados nos pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012.....	75
Quadro 6 -	Distribuição de interações medicamentosas potenciais classificadas quanto ao nível de gravidade, documentação e tempo de aparecimento do evento com frequência superior a 1,3% nas prescrições médicas dos pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características demográficas e da internação de pacientes na UTI Y, segundo ocorrência de interação medicamentosa potencial indesejada, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	57
Tabela 2 -	Distribuição de frequência das condições clínicas do índice de comorbidade de Charlson, segundo a exposição das interações medicamentosas potenciais indesejada identificados em pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	59
Tabela 3 -	Características demográficas e clínicas de pacientes internados na UTI Y, segundo a ocorrência de eventos adversos a medicamentos, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	67
Tabela 4 -	Modelo de Cox simples e múltiplo dos fatores associados à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em 354 pacientes internados em uma UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	69
Tabela 5 -	Modelo de Cox simples e múltiplo dos fatores associados com o tempo até a ocorrência do primeiro evento adverso a medicamento em 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	71
Tabela 6 -	Modelo de Cox simples e múltiplo dos fatores associados com o tempo de internação em 354 pacientes na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	73
Tabela 7 -	Distribuição dos possíveis eventos decorrentes de interações medicamentosas potenciais em prescrições de 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	77
Tabela 8 -	Distribuição de interações medicamentosas potenciais segundo estratégias de manejo e monitoramento em 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	78
Tabela 9 -	Distribuição de fármacos com frequência superior a 1,2% nos pares de interações medicamentosas potenciais, prescrições dos pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012....	81

Tabela 10 -	Distribuição de medicamentos envolvidos nas interações medicamentosas potenciais no segundo nível da classificação ATC, pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	82
Tabela 11 -	Distribuição de interações medicamentosas potenciais segundo a gravidade e documentação identificados nas prescrições dos pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<i>ATC</i>	<i>Anatomical Therapeutical Chemical</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EA	Evento Adverso
EAM	Evento Adverso a Medicamento
Ensp	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
<i>HR</i>	<i>Hazard Ratio</i>
<i>IHI</i>	<i>Institute of Health Improvement</i>
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
IM	Interação medicamentosa
INR	Razão Internacional Normalizada
<i>NCC</i>	<i>National Coordinating Council for Medication Error Reporting and</i>
<i>MERP</i>	<i>Prevention</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTT	Tempo de Tromboplastina Parcial
RAM	Reação Adversa a Medicamento
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<i>SAPS</i>	<i>Simplified Acute Physiologic Score</i>
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	JUSTIFICATIVA	26
3	OBJETIVOS	28
3.1	OBJETIVO GERAL.....	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
4	MATERIAL E MÉTODO	29
4.1	DESCRIÇÃO DA PESQUISA.....	29
4.2	POPULAÇÃO.....	30
4.3	COLETA DE DADOS E CLASSIFICAÇÃO DOS EVENTOS	30
4.3.1	Identificação e classificação de interação medicamentosa potencial e dos fármacos envolvidos	34
4.3.2	Avaliação da associação entre interação medicamentosa potencial e eventos adversos	39
4.4	VARIÁVEIS PARA ANÁLISE.....	43
4.5	ANÁLISE DE DADOS.....	45
4.5.1	Modelos de análise	46
4.5.2	Análise do efeito da interação medicamentosa potencial sobre a ocorrência de eventos adversos a medicamentos nos pacientes na terapia intensiva	49
4.5.3	Análise do efeito da interação medicamentosa potencial no tempo até a ocorrência do primeiro evento adverso a medicamento dos pacientes na terapia intensiva	51
4.5.4	Análise do efeito da interação medicamentosa potencial sobre o tempo de permanência dos pacientes na terapia intensiva	53
4.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	55
5	RESULTADOS	56
5.1	CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DOS PACIENTES ASSOCIADOS ÀS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS DE RELEVÂNCIA CLÍNICA CONSIDERADAS INDESEJÁVEIS E ESTIMATIVA DA INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS DECORRENTES DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NA	

	TERAPIA INTENSIVA.....	56
5.1.1	Estimativa da incidência de eventos adversos decorrentes de interações medicamentosas potenciais na terapia intensiva.....	60
5.2	AVALIAÇÃO DO EFEITO DA INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA SOBRE A OCORRÊNCIA DO PRIMEIRO EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO E O TEMPO DE PERMANÊNCIA DE PACIENTES NA TERAPIA INTENSIVA.....	70
5.3	CARACTERÍSTICAS DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS IDENTIFICADAS NO ESTUDO QUANTO AO NÍVEL DE GRAVIDADE, DOCUMENTAÇÃO, TEMPO DE APARECIMENTO DO EVENTO, MECANISMO DE AÇÃO, ESTRATÉGIA DE MANEJO, MONITORAMENTO E POSSÍVEIS EVENTOS.....	74
6	DISCUSSÃO.....	84
6.1	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAS.....	92
7	CONCLUSÃO.....	98
8	REFERÊNCIAS.....	100
	APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE COLETA DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA POTENCIAL DE PACIENTES EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA.....	108
	APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE COLETA DE POTENCIAIS EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS À INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA POTENCIAL EM PACIENTES DE UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA.....	109
	APÊNDICE C - RESÍDUOS DO MODELO BINOMIAL NEGATIVO PARA O DESFECHO NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS OCORRIDOS NOS PACIENTES INTERNADOS NA UTI Y, RIO DE JANEIRO, AGOSTO DE 2011 A JULHO 2012.....	111
	APÊNDICE D - RESÍDUOS SCHOENFELD DO MODELO COX ESTENDIDO PARA O DESFECHO TEMPO ATÉ PRIMEIRA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTO NOS PACIENTES INTERNADOS NA UTI Y, RIO DE JANEIRO, AGOSTO DE 2011 A JULHO 2012.....	112

APÊNDICE E - RESÍDUOS DEVIANCE DO MODELO COX ESTENDIDO PARA O DESFECHO TEMPO ATÉ A PRIMEIRA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTO NOS PACIENTES INTERNADOS NA UTI Y, RIO DE JANEIRO, AGOSTO DE 2011 A JULHO 2012.....	113
APÊNDICE F - RESÍDUOS SCHOENFELD DO MODELO COX ESTENDIDO PARA O DESFECHO TEMPO ATÉ A ALTA DOS PACIENTES INTERNADOS NA UTI Y, RIO DE JANEIRO, AGOSTO DE 2011 A JULHO 2012.....	114
APÊNDICE G - RESÍDUOS DEVIANCE DO MODELO COX ESTENDIDO PARA O DESFECHO TEMPO ATÉ A ALTA DOS PACIENTES INTERNADOS NA UTI Y, RIO DE JANEIRO, AGOSTO DE 2011 A JULHO 2012.....	115

1 INTRODUÇÃO

A presente dissertação é parte do Estudo “Avaliação dos incidentes relacionados à segurança do paciente na unidade de terapia intensiva”, financiado pela FAPERJ (Processo número 103.052/2012), que avaliou a ocorrência de incidentes relacionados à segurança do paciente (ROQUE, 2014). Aborda a relação entre eventos adversos e interações medicamentosas potenciais em uma coorte de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva no município do Rio de Janeiro.

A qualidade da assistência aos pacientes internados na terapia intensiva vem ganhando destaque em produções científicas que evidenciam situações da prática clínica que podem causar prejuízos à saúde e até risco de morte. O uso de múltiplos medicamentos, medida de suporte terapêutico que visa restabelecer o equilíbrio fisiológico, está entre os principais motivos que expõem pacientes ao risco de eventos adversos (dano, sofrimento ou lesão inesperada relacionados à assistência à saúde) e aumento da morbimortalidade. Eventos adversos a medicamentos (EAM) incluem qualquer dano, leve, moderado ou grave, causado pelo uso de um medicamento com finalidade terapêutica. Neste contexto inserem-se as interações medicamentosas que repercutem na segurança do paciente e produzem impacto no âmbito clínico (SMITHBURGER; KANE-GILL; SEYBERT, 2012; NUCKOLS, 2012; BUCÇA et al., 2013; SULTANA; CUTRONEO; TRIFIRÒ, 2013; ARONSON, 2013).

Na clínica, o uso de diversos medicamentos é prática comum para o tratamento de diversas doenças e eleva o risco para que medicamentos interajam podendo modificar o efeito de um ou ambos os medicamentos, com potencialização ou redução do efeito terapêutico, com reações adversas em distintos graus de gravidade ao paciente ou de não produzir modificação no estado de saúde. Desta forma, a interação medicamentosa é benéfica, apropriada e suportada por evidência em diversas situações clínicas onde são apresentados esquemas terapêuticos com o objetivo de tratar doenças através do aumento da eficácia terapêutica (associação de substâncias que atuam em mais de uma etapa do mecanismo de ação como a de sulfametoxazol com Trimetropina), da adesão ao tratamento (menor número de doses a ingerir na associação sinérgica da rifampicina e isoniazida) e da redução de efeitos tóxicos (associação em menores doses de sulfas que tem efeito aditivo sem prejuízo ao tratamento diminuem a cristalúria) (BRUNTON; FONSECA; COSENDEY, 2007; TATRO, 2015). No entanto, as interações podem produzir efeitos clínicos indesejáveis, repercutindo no insucesso terapêutico e/ou no desenvolvimento de reações adversas, podendo agravar o quadro clínico do paciente e/ou exigir a suspensão ou mudança do esquema terapêutico.

As interações medicamentosas representam tema importante de pesquisa na área de

saúde pública. A variedade de medicamentos no mercado, impulsionada pelo desenvolvimento da indústria farmacêutica nos anos 50, é responsável pelo tratamento de diversas enfermidades, restabelecimento de saúde e melhoria de qualidade de vida da população (VAN LEEUWEN et al., 2013).

A despeito de inegáveis benefícios da terapêutica farmacológica, é necessário considerar eventuais riscos inerentes à mesma. A variedade de medicamentos que compõe o arsenal terapêutico contribui para o aumento de prescrições médicas com combinações cada vez mais complexas, que podem favorecer a ocorrência de interações medicamentosas indesejáveis aumentando o risco de EAM (ASKARI et al., 2013).

Interação medicamentosa é entendida como um evento clínico à administração de dois ou mais fármacos utilizados concomitantemente, desencadeando uma resposta diferente em relação aos efeitos de dois fármacos administrados individualmente, aumentando ou diminuindo sua eficácia e/ou toxicidade. As interações medicamentosas podem ocorrer entre: medicamento-medicamento, medicamento-alimentos e medicamento-exames laboratoriais (TATRO, 2015). A interação caracteriza-se pelo necessário aparecimento de manifestações clínicas que evidenciem alteração na resposta de um dos medicamentos (MORALES-OLIVAS; ESTAÑ, 2006).

Nesse sentido, as interações medicamentosas classificam-se em potenciais e reais. As potenciais configuram a possibilidade de um medicamento alterar os efeitos farmacológicos de outro, que deverá ser estabelecida a partir de confirmação de alteração clínica no indivíduo. Interações reais são aquelas comprovadas através da mudança clínica decorrente da ação de um fármaco sobre o outro. As interações podem ainda ser classificadas quanto ao seu significado clínico. Assim, interações indesejáveis de relevância clínica são aquelas que podem representar risco à vida do paciente, causando dano permanente ou deterioração do quadro clínico; possui embasamento científico bem documentado e apresenta alta probabilidade de ocorrência na prática clínica. Representam 7% a 22% das interações (ASKARI et al., 2013; MORALES-OLIVAS; ESTAÑ, 2006; MOURA; RIBEIRO; STARLING, 2007; TATRO, 2014). Interações podem resultar em prejuízos ao paciente com redução da efetividade do medicamento, aumento da toxicidade e, em casos mais graves, ocasionar óbito (HAMMES et al., 2008; SMITHBURGER; KANE-GILL; SEYBERT, 2012; TATRO, 2014). Podem trazer prejuízos ao paciente, tais como aumento do tempo médio de permanência e de custos hospitalares (MOURA; PRADO; ACURCIO, 2011).

O risco de interação aumenta exponencialmente com o número de fármacos utilizados na terapia. Cada aumento de um novo fármaco aumenta em 3 vezes a chance de ocorrência de

uma interação medicamentosa (MOURA; PRADO; ACURCIO, 2011). Estima-se que a frequência de interação medicamentosa seja de 3-5% para pacientes que fazem uso de pelo menos 2 fármacos, podendo chegar a 100% entre aqueles que recebem 8 medicamentos simultaneamente (ASKARI et al., 2013; CHATSISVILI et al., 2010; COLLAZO CARRERA; IGLESIAS JUSDADO; VILLANUEVA LABORDA, 2014; CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006; FARZANEGAN et al., 2015). A contribuição do estudo de interações medicamentosas na clínica concentra-se particularmente na melhoria da eficácia terapêutica, redução de eventos adversos a fármacos, diminuição de doses terapêuticas, melhora na adesão ao tratamento, incremento da efetividade e possibilidade de redução de dose (TATRO, 2014).

Fatores de risco relacionados à interação medicamentosa podem ser divididos em três categorias: relacionados ao paciente, fatores farmacológicos e relacionados à prescrição médica. Aqueles relacionados ao paciente abrangem idade avançada, presença de enfermidades crônicas; doenças que afetam o funcionamento dos sistemas hepático/renal e características genéticas (MONTEIRO; MARQUES; RIBEIRO, 2007; MORALES-OLIVAS; ESTAÑ, 2006). Fatores relacionados a características farmacológicas incluem os indutores e inibidores enzimáticos hepáticos, fármacos com estreita margem terapêutica, fármacos que prolongam o intervalo QT do eletrocardiograma, fármacos que agem sobre a glicoproteína P. Aqueles relacionados à prescrição abrangem o número de medicamentos e de prescritores envolvidos na terapia (ARMAHIZER et al., 2013; HAMMES et al., 2008; SMITHBURGER; KANE-GILL; SEYBERT, 2012). O tempo de permanência do paciente, medida de efetividade hospitalar e medida substitutiva dos custos é uma importante medida a ser considerada. Este tempo pode variar de acordo com as características dos pacientes (sexo, idade, gravidade do caso, tipo de admissão, comorbidades, existência de procedimentos cirúrgicos), qualidade do cuidado prestado, características do hospital e forma de pagamento da internação (MELO, 2004).

Pacientes internados são mais susceptíveis à interação medicamentosa em decorrência da introdução de novos medicamentos à terapia existente, exposição a regimes terapêuticos complexos e presença de comorbidades (MORALES-OLIVAS; ESTAÑ, 2006). Dos pacientes admitidos em hospitais pelo menos 15% estão expostos a interação medicamentosa potencial (CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006). Estima-se uma incidência de interações medicamentosas potenciais de 6,5% a 95% em pacientes hospitalizados, elo causal importante na ocorrência de eventos adversos associados ao uso de medicamentos (PLAZA et al., 2010).

Evidências indicam que as classes terapêuticas mais envolvidas na ocorrência de interação medicamentosa grave na prática clínica são os anti-hipertensivos, depressores do sistema nervoso central, diuréticos, corticóides, anticonvulsivantes, antidepressivos,

antianginosos e antiagregantes plaquetários (ARMAHIZER et al., 2013; ASKARI et al., 2013; BAGATINI et al., 2011; CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006; FARZANEGAN et al., 2015; FERNÁNDEZ DE PALENCIA ESPINOSA et al., 2014; HAMMES et al., 2008; ISMAIL et al., 2013; MOURA; PRADO; ACURCIO, 2011; REIS et al., 2014; REIS; CASSIANI, 2011a).

Na Suíça, Vonbach *et al.* verificaram que a prevalência de interações medicamentosas potenciais graves e moderadas por paciente não aumentou significativamente entre a admissão, durante o tempo de internação e a alta hospitalar. Das interações graves e moderadas encontradas na alta hospitalar, 47% estavam relacionadas à mudança de terapia medicamentosa durante a internação (VONBACH et al., 2008). Em revisão recente na Tailândia mostrou diferenças na frequência de interação medicamentosa em relação aos pacientes hospitalizados e àqueles atendidos em ambulatórios/emergências. A prevalência em hospitais foi de 1,1% (367 casos de IM por 47976 pacientes) e de 0,1% em ambulatoriais/emergências (20 casos de IM por 23.607 pacientes). Dos pacientes em que se verificou interação potencial, entre os internados 22,2% apresentaram eventos (308 casos de IM por 1683 pacientes) e 8,9% entre os atendidos em ambulatórios/emergências (8 casos de IM por 90 pacientes) (DECHANONT et al., 2014).

Estudo observacional envolvendo pacientes oncológicos na Holanda mostrou que 46% daqueles em tratamento com quimioterápicos orais estavam expostos a interações potenciais graves ou moderadas com embasamento científico bem documentado. Do total das interações potenciais identificadas, 14% envolvia pelo menos um agente quimioterápico que poderia diminuir a sua eficácia terapêutica ou produzir reações adversas. O comprometimento do sistema nervoso central, distúrbios gastrointestinais e prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma foram os potenciais eventos na qual os pacientes estavam expostos devido a interação (VAN LEEUWEN et al., 2013).

Em unidades de terapia intensiva (UTI) a instabilidade clínica de pacientes internados, a gravidade do quadro clínico, a infusão contínua de medicamentos vasoativos e administração intermitente comum e necessária de outros medicamentos (anti-inflamatórios, ansiolíticos, antieméticos, analgésicos e antimicrobianos) elevam o risco de interação em relação a outros setores hospitalares (ASKARI et al., 2013; CULLEN et al., 1997; PLAZA et al., 2010; SMITHBURGER; KANE-GILL; SEYBERT, 2012). A frequência da exposição à interações medicamentosas potenciais nos pacientes na terapia intensiva varia de 44,3% a 95% (CARIBÉ et al., 2013; FARZANEGAN et al., 2015; HAMMES et al., 2008; MENESES; MONTEIRO, 2000; MOURA; PRADO; ACURCIO, 2011; SIERRA et al., 1997; UIJTENDAAL et al., 2014). Esta variação na frequência das interações medicamentosas potenciais identificados nos estudos

pode estar relacionada com as características da população estudada (gravidade do paciente), ao delineamento do estudo (seccional ou longitudinal), ao tipo de unidade analisada (clínico ou cirúrgico) e a instrumentos utilizados para identificação das interações medicamentosas.

Estudo pioneiro realizado em unidade de terapia intensiva na Espanha detectou 44,3% pacientes expostos a interações medicamentosas potenciais no período de cinco meses (SIERRA et al., 1997). Na Holanda, estudo de coorte identificou 54% (UIJTENDAAL et al., 2014), ao passo que pesquisa recente no Irã (FARZANEGAN et al., 2015) encontrou em 79,5% pacientes na terapia intensiva. Estudos nacionais apresentaram frequência ainda maior, 67,1% em Santa Catarina (HAMMES et al., 2008) e em torno de 90% em Fortaleza (95% dos pacientes em UTI privada e 90% em UTI pública) (MENESES; MONTEIRO, 2000). Pesquisa entre pacientes com sepse em Pernambuco evidenciou interações potenciais em 80% dos casos (CARIBÉ et al., 2013).

Pesquisa realizada em Vitória da Conquista, na Bahia, correlacionou o aumento no tempo de permanência na unidade intensiva com o aumento de casos de interação medicamentosa. Observou-se que o tempo mediano de permanência na UTI entre pacientes expostos à interação grave (12 dias) era superior aos que não apresentaram interação (5 dias). O número de medicamentos prescritos e a média de procedimentos diários também foram associados com o tempo de permanência (MOURA; PRADO; ACURCIO, 2011).

Diversos estudos têm mostrado consistentemente que um maior número de prescritores, o número de medicamentos, o tempo de permanência na unidade, a idade avançada e a gravidade do paciente representam fatores de risco para a ocorrência de interação medicamentosa na unidade intensiva (CARIBÉ et al., 2013; FARZANEGAN et al., 2015; UIJTENDAAL et al., 2014). Não há consenso em relação ao papel do sexo. Os estudos de Hammes *et al.* (HAMMES et al., 2008), Caribé *et al.* (CARIBÉ et al., 2013) e Farzanegam *et al.* (FARZANEGAN et al., 2015) não evidenciaram diferenças significativas. Já Lima e Cassiani, (LIMA; CASSIANI, 2009) identificaram mulheres com chance mais elevada de apresentar interação medicamentosa (73% maior).

Atenção particular deve ser dada à terapia medicamentosa composta por inibidores ou indutores das enzimas hepáticas, fármacos que prolongam o intervalo QT do eletrocardiograma e fármacos com estreita margem terapêutica uma vez que apresentam risco elevado de desenvolver eventos adversos advindos de interações formadas por estes fármacos na UTI (ARMAHIZER et al., 2013; ASKARI et al., 2013; SMITHBURGER; KANE-GILL; SEYBERT, 2012; SPRIET et al., 2009).

Prescrições com alto risco de interações medicamentosas nas UTIs devem ser

cuidadosamente monitoradas visando a segurança do paciente (VONBACH et al., 2008). Dentre as estratégias para identificação de interação medicamentosa na prescrição médica está o uso de programas e fontes bibliográficas que garantam o monitoramento das mesmas. Tais estratégias têm auxiliado pesquisadores na avaliação da gravidade das interações em estudos que fazem uso destas fontes. Abarca *et al.* compararam quatro bases de dados quanto à classificação de interações consideradas mais graves. A grande heterogeneidade no formato da classificação da gravidade e evidência científica influenciou a baixa concordância observada entre as interações investigadas (2,2%), a maioria listada em apenas um compêndio (ABARCA et al., 2004). A base de dados que melhor identificou interação medicamentosa foi *Micromedex Drug-reax*® (DRUG-REAX® System, 2016). Outra pesquisa avaliou 24 bases de dados que classificam a interação medicamentosa. Nove cumpriram os critérios mínimos de qualidade (classificação quanto ao nível de gravidade, classificação segundo nível de evidencia científica, citação de referências bibliográficas completas e sugestões de manejo clínico), dentre elas o *Micromedex Drug-reax*®. Os autores destacam a grande heterogeneidade das bases de dados no formato de classificação quanto aos critérios de gravidade e documentação. As nove bases de dados que atenderam o critério mínimo de qualidade foram avaliadas quanto a outros 11 critérios ponderados por pesos como agilidade de busca, periodicidade das atualizações, definição de mecanismo de ação das interações, autoria, comparabilidade de duas interações ao mesmo tempo, declaração sem conflito de interesse. A base de dados *Micromedex Drug-reax*® foi bem pontuada (RODRÍGUEZ-TEROL et al., 2009).

No mundo todo, resultados negativos relacionados à assistência prestada ao paciente vêm sendo pesquisados por profissionais, instituições e autoridades sanitárias, pois contribuem com o aumento da morbidade, da permanência hospitalar e impõem elevados custos ao sistema de saúde (CLASSEN, 2003; ORTEGA; DOMÍNGUEZ-GIL, 2000).

A segurança do paciente é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como “a redução do risco de um dano desnecessário associado com os cuidados de saúde a um mínimo aceitável” (RUNCIMAN et al., 2009). Este conceito vem sendo difundido pelos países e consiste na incorporação de uma cultura de segurança dentro das organizações para evitar, prevenir e reduzir resultados negativos/eventos adversos a partir do cuidado prestado. Eventos adversos são definidos de diversas maneiras, especialistas da OMS definem como evento ou circunstância que resulta em dano (doença, lesão, sofrimento, incapacidade e morte) ao paciente (RUNCIMAN et al., 2009). Neste contexto, Evento Adverso a Medicamento (EAM) é um dano ao paciente que possa ser atribuído ao uso dos medicamentos (RUNCIMAN et al., 2009).

Neste contexto incluem-se erros de medicação, reações adversas a medicamentos e

falhas terapêuticas (LÓPEZ; JOSÉ, 2003; ORTEGA; DOMÍNGUEZ-GIL, 2000).

No ambiente hospitalar os medicamentos são componentes essenciais da assistência e considerados importantes para o tratamento paliativo, sintomático e curativo de várias doenças. Ainda assim, os eventos adversos mais prevalentes neste ambiente são resultantes do uso inapropriado de medicamentos (erros de medicação) ou estão relacionados às reações adversas ligadas aos mesmos (LÓPEZ; JOSÉ, 2003; ORTEGA; DOMÍNGUEZ-GIL, 2000).

O erro de medicação, segundo o *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP 2016)*, é definido como “qualquer evento evitável que pode causar o uso inadequado de medicamentos ou que cause danos ao paciente enquanto o medicamento está sobre controle de um profissional de saúde, paciente ou consumidor. Isso inclui os erros de prescrição, de rotulagem, de armazenamento, de nomenclatura, de dispensação, de distribuição, de administração, de monitoramento e de uso”. Segundo a OMS a Reação Adversa a Medicamento (RAM) é caracterizada por “qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se apresente após a administração de doses de medicamentos utilizadas no homem para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade” (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1972). A possibilidade de prevenção é uma das diferenças entre as reações adversas a medicamentos e os erros de medicação. Desta forma, a previsibilidade dos erros de medicação com ações planejadas qualifica a assistência nos serviços de saúde (ROSA, 2002).

Em unidades de terapia intensiva, o uso de medicamentos é responsável pela maior parte dos eventos adversos. Pesquisa realizada em uma coorte de pacientes internados em unidades de terapia intensiva de hospital universitário nos Estados Unidos, procurando avaliar a incidência, o tipo de eventos adversos e os erros mais graves nas unidades, dois médicos de forma independente através de observação direta identificaram 120 eventos adversos em 20% da população analisada. Destes eventos, 56 (47%) corresponderam a eventos relacionados a medicamentos e entre os erros mais graves (n=223), os medicamentos foram responsáveis por 78% (ROTHSCHILD et al., 2005).

Estudo prospectivo estadunidense realizado por Cullen *et al.* comparou a frequência de eventos adversos a medicamentos em UTI e outras unidades hospitalares (CULLEN et al., 1997). A taxa de eventos adversos a medicamentos em UTIs foi de 19 eventos por 1000 pacientes-dia, quase o dobro da taxa de outras unidades. Corroborando esses resultados, Valentin *et al.*, em estudo observacional realizado em 113 UTIs de 27 países, detectaram 861 erros de medicação que afetaram 441 pacientes. (VALENTIN et al., 2009) Assim, observaram-se 74,5 eventos por 100 pacientes-dia e 0,9% dos pacientes sofreram prejuízo ou morte devido

a erros de medicação.

A frequência de eventos adversos a medicamentos relacionados à interações medicamentosas é demonstrada em poucos estudos. Estudo realizado na Itália avaliou durante um ano todas as notificações espontâneas de reações adversas ocasionadas em pacientes com mais de 65 anos recolhidas pelo setor de farmacovigilância de um dos principais hospitais italianos. As interações medicamentosas potenciais foram analisadas pelo sistema informatizado de prescrição do hospital e classificadas de acordo com sua relevância clínica através da base de dados de interações elaborados do Instituto de Pesquisa Farmacológica Mario Negri. As reações adversas mais frequentes foram hemorragia (n=122, 35,5%), reações alérgicas (n=56, 16,3%) e elevação da Razão Internacional Normalizada (INR>6, n=54, 15,7%). A pesquisa identificou que do total das 912 interações potenciais, 31,5% foram associadas por provocar reações adversas, pelo menos um par de fármacos contribuiu em 66 (54%) casos de hemorragias e em 41 (76%) pela elevação de INR. A interação medicamentosa foi considerada como principal fator de risco para ocorrência do evento adverso, tendo representado 40% de todos os eventos considerados graves que necessitam de intervenção (MARENGONI et al., 2014).

No Chile, Plaza *et al.* avaliaram a relação entre a interação medicamentosa potencial e os eventos adversos em uma coorte de 35 pacientes de UTI de um hospital privado (PLAZA et al., 2010). Em 45% dos pacientes em que foram administradas combinações com fentanil, midazolam e propofol houve evidência clínica de hipotensão ou bradicardia, com risco relativo de 10,4 e 5,0 respectivamente. Outras importantes associações que resultaram em insuficiência renal aguda foram os pares vancomicina - anfotericina B e amicacina - vancomicina, com um risco relativo de 6,4 (PLAZA et al., 2010).

Estudo realizado na Áustria em uma coorte de pacientes idosos internados em enfermaria também analisou o impacto da interação medicamentosa potencial na ocorrência de eventos adversos a medicamentos. Através de uma equipe multidisciplinar, composta por médicos e farmacêuticos, identificou-se que 18,7% das interações contribuíram para ocorrência de evento adverso (SCHULER et al., 2008).

Pesquisa realizada na China, com o objetivo de analisar as interações de medicamentos que afetam o sistema nervoso central, a partir de uma base de dados nacional de notificação de eventos adversos de pacientes hospitalizados, verificou que 12,1% dos casos apresentaram eventos adversos oriundos de interações, correspondendo a 21% do total de eventos analisados (SHI et al., 2014).

Estudos brasileiros identificaram frequência diversificada de eventos adversos

decorrentes de interação medicamentosa. Cruciol e Thomson, ao analisar uma amostra de prescrições de pacientes internados em um hospital de ensino, verificaram que 56,7% dos expostos à interação medicamentosa grave apresentaram evento adverso (CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006). Reis e Cassiani, em estudo seccional de pacientes hospitalizados em uma UTI de Minas Gerais, observaram que 15,5% dos eventos adversos estavam relacionados à interação medicamentosa (REIS; CASSIANI, 2011b). Obreli Neto *et al.* em uma coorte concorrente de idosos em unidade de atenção primária em Ourinhos, identificaram uma incidência de evento adverso relacionado à interação medicamentosa de 6,5% (OBRELI-NETO *et al.*, 2012b).

A variação na frequência de eventos adversos provenientes de interações medicamentosas nos estudos destacados parece estar relacionada ao setor (ambulatório e unidade intensiva), ao delineamento do estudo (seccional ou longitudinal), aos instrumentos utilizados para avaliação de interações e às características da população estudada (idade, gravidade dos pacientes).

A identificação de eventos adversos oriundos de interações é complexa e alguns autores utilizam como instrumento de identificação as notificações espontâneas (MARENGONI *et al.*, 2014; SHI *et al.*, 2014). Ao que parece poucas instituições e profissionais têm se dedicado ao tema e assim contribuem com poucos relatos que não se mostram suficientemente consistentes na inferência de relações causais.

Este estudo tem como objeto de investigação a avaliação da influência de fatores socioeconômicos, clínicos e relacionados à terapia medicamentosa na ocorrência de interações medicamentosas potenciais do tipo fármaco-fármaco e EAM em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital do município do Rio de Janeiro. Salienta-se a necessidade de maior número de estudos que avaliem a relação entre a ocorrência de interação medicamentosa e evento adverso, proposto nesta pesquisa.

O modelo teórico conceitual baseia-se a ideia que pacientes internados em unidade de terapia intensiva apresentam um perfil de gravidade que favorece a ocorrência de interações medicamentosas potenciais e eventos adversos a medicamentos. Trata-se de pacientes graves, clinicamente instáveis, que necessitam de monitoramento ininterrupto. Podem apresentar insuficiência de órgãos, principalmente rins e fígado, alterações nos níveis séricos de proteínas plasmáticas e estados patológicos que influenciem os processos farmacológicos (CARIBÉ *et al.*, 2013; COLLAZO CARRERA; IGLESIAS JUSDADO; VILLANUEVA LABORDA, 2014; OBRELI-NETO *et al.*, 2012b; REIS; CASSIANI, 2011b). O quadro clínico do paciente requer combinação de medicamentos de grande diversidade e quantidade, aumentando o risco de

utilização de fármacos inibidores ou indutores hepáticos, com margem terapêutica estreita, com ação na glicoproteína P e que prolongam o intervalo QT do eletrocardiograma (SMITHBURGER; KANE-GILL; SEYBERT, 2012). Da mesma forma contribuem para que os fatores relacionados à administração dos medicamentos (a sequência de administração, posologia, forma farmacêutica, tempo de administração e tratamento) possibilitem as interações (TATRO, 2015) (Figura 1).

A alta frequência de medicamentos administrados por via parenteral aumenta o risco para evento adverso, seja pela incompatibilidade físico-química dos fármacos e/ou do diluente no preparo da solução pela equipe de enfermagem ou quando são dadas conjuntamente apresentando rápida manifestação clínica (TATRO, 2015).

Nessa perspectiva, a presente pesquisa tem como hipótese que as interações medicamentosas contribuem para a ocorrência de eventos adversos. O modelo teórico a ser considerado nesta dissertação está ilustrado na Figura 1. Tal modelo baseia-se na ideia de que a suscetibilidade individual (idade, sexo, comorbidade), os fatores ligados à internação hospitalar (motivo de internação e tempo de permanência na terapia intensiva) e fatores terapêuticos (número de medicamentos administrados) estão associados à ocorrência de interação medicamentosa. Acredita-se, adicionalmente, que a interação medicamentosa potencial pode contribuir para o desenvolvimento de incidentes relacionados a segurança do paciente, em particular o evento adverso a medicamento.

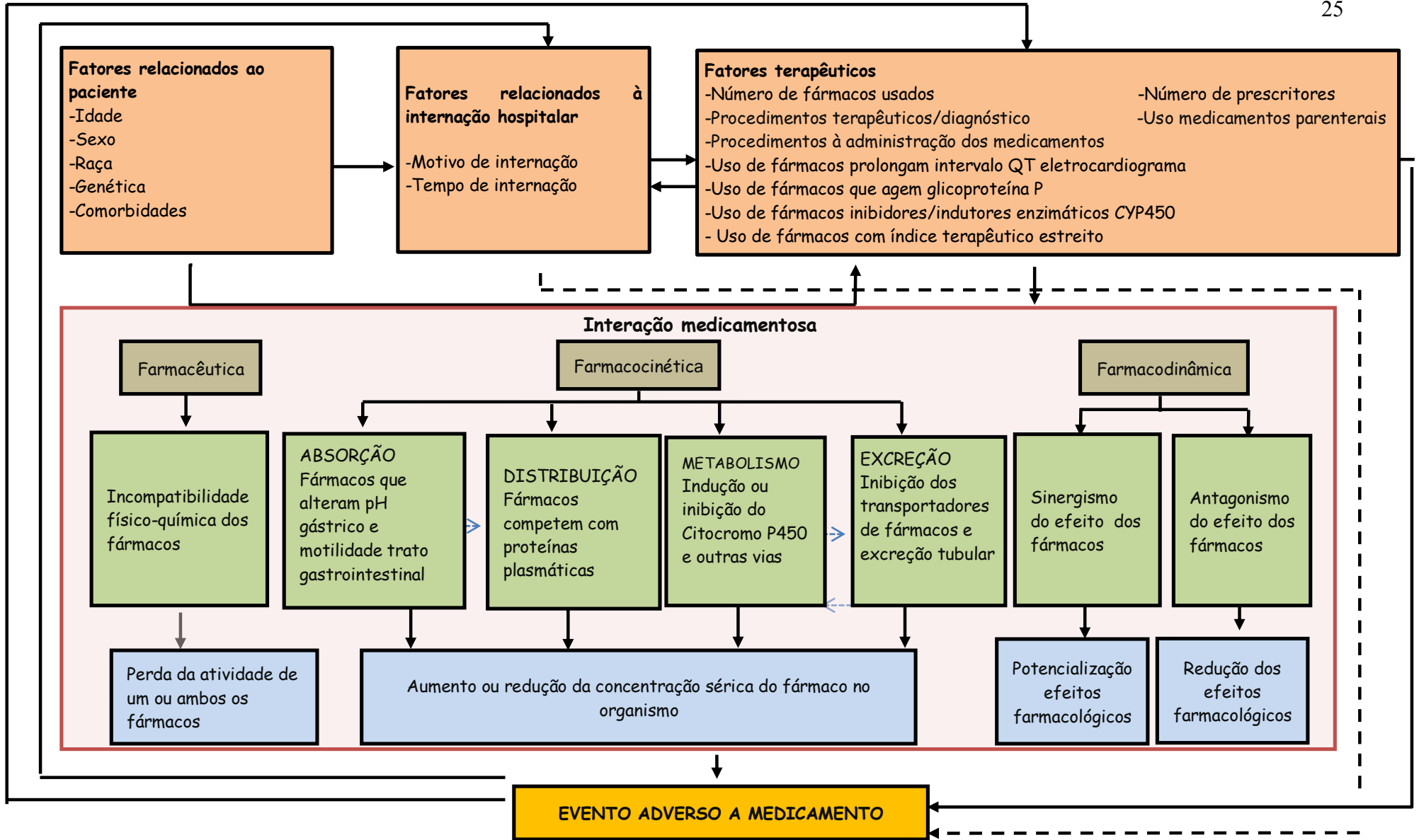


Figura 1: Modelo teórico de eventos adversos por interações medicamentosas potenciais - interação fármaco-fármaco na terapia intensiva

2 JUSTIFICATIVA

No Brasil, pesquisas relacionadas às interações medicamentosas potenciais avançaram na determinação da frequência, na classificação do tipo de interação ocorrida no ambiente hospitalar e no desenvolvimento de estratégias de monitoramento deste evento (HAMMES et al., 2008; MENESES; MONTEIRO, 2000; OBRELI-NETO et al., 2012a; VIEIRA et al., 2012). Apesar dessas evidências, a complexidade e dificuldade no julgamento clínico, assim como o processo dispendioso e demorado, tornam escassos estudos prospectivos que analisam a relação entre interação medicamentosa e eventos adversos, fato que motivou o desenvolvimento desta pesquisa.

Na unidade intensiva, ambiente dinâmico e especializado, a terapia medicamentosa exige o uso de vários medicamentos e tende a mudar repetidas vezes ao longo do tempo com o objetivo de atender a mudanças de status no quadro clínico do paciente. Tal fato aumenta o risco de interação medicamentosa potencial que, associado ao desequilíbrio fisiológico do paciente, pode contribuir para o tempo de internação na unidade (MOURA; PRADO; ACURCIO, 2011), aumento de custos hospitalares e risco de morte (ASKARI et al., 2013; CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006). Desta forma, a farmacoterapia do paciente pode interagir de múltiplos fármacos e contribuir para à ocorrência de um ou mais eventos adversos.

O monitoramento contínuo da terapia medicamentosa sobre a avaliação de interações medicamentosas potenciais de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino do município do Rio de Janeiro permitirá melhor entendimento sobre a extensão da ocorrência de eventos adversos causados pelas interações potenciais neste ambiente hospitalar. Destaca-se que nesta pesquisa é realizada análise de sobrevivência estimando o efeito da interação medicamentosa no tempo até a ocorrência de evento adverso, análise pouco aplicada nesta área.

O estudo farmacoepidemiológico das interações medicamentosas potenciais na prescrição pode favorecer predição do evento e, desta forma, evitar e controlar efeitos danosos através de manejo adequado. Profissionais que atuam na área do cuidado intensivo devem estar atentos, no sentido de evitar danos relacionados ao uso de medicamentos com potencial de interação medicamentosa. Cabe ao profissional farmacêutico papel importante na equipe multidisciplinar por sua contribuição na avaliação de interação medicamentosa da prescrição, distribuição de informação sobre os medicamentos e atuação clínica na unidade.

Espera-se que os resultados desta pesquisa contribuam com o processo de atenção da qualidade à saúde dos pacientes neste hospital e permitam ampliar o conhecimento do tema aos profissionais de saúde para busca de estratégias de prevenção de interação medicamentosa em

UTI colaborando para a segurança dos pacientes.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a influência de fatores sociodemográficos e clínicos na ocorrência de interações medicamentosas potenciais do tipo fármaco-fármaco e de EAM em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital do município do Rio de Janeiro.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar e classificar as interações medicamentosas potenciais e os fármacos envolvidos, no tratamento de pacientes internados em unidade terapia intensiva.
- Estimar o efeito da interação medicamentosa potencial no tempo de permanência de pacientes na unidade de terapia intensiva
- Estimar o efeito da interação medicamentosa potencial sobre a ocorrência de eventos adversos a medicamentos.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 DESCRIÇÃO DA PESQUISA

Esta dissertação utiliza dados da pesquisa “Avaliação dos incidentes relacionados à segurança do paciente na unidade de terapia intensiva”, aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho sob o protocolo nº 171/10 e financiada pela FAPERJ, processo nº E-26/103.052/2012 (ROQUE, 2014).

Trata-se de um estudo de coorte concorrente em pacientes internados na unidade de terapia intensiva de um hospital universitário de grande porte, localizado no município do Rio de Janeiro, referência para o tratamento de diversas patologias de alta complexidade, que desenvolve ações de ensino e pesquisa. A unidade de terapia intensiva é formada por onze leitos, sendo cinco cirúrgicos, cinco clínicos e um isolamento respiratório (ROQUE, 2014).

A pesquisa identificou eventos adversos relacionados a medicamentos através de uma adaptação do método proposto pelo *Institute for Healthcare Improvement (IHI)*, com auxílio de critérios de rastreamento, por meio de revisão diária e prospectiva de prontuário, notificação voluntária estimulada e consenso entre especialistas (ROQUE, 2014). Este método consiste na identificação de eventos relacionados ao uso de medicamento através de revisão diária e prospectiva em diversas partes do prontuário (sumário do paciente, evoluções dos profissionais de saúde, prescrições de medicamentos e exames laboratoriais) a fim de identificar rastreadores (evidências clínicas) estritamente ligados aos eventos. A revisão diária e prospectiva foi baseada nos critérios explícitos, cuja elegibilidade foi avaliada por enfermeiras.

Descrição mais detalhada sobre os procedimentos de coleta de dados utilizados no estudo pode ser encontrada em outras publicações (ROQUE, 2014; ROQUE; TONINI; MELO, 2016).

Este estudo identificou e classificou interações medicamentosas potenciais na terapia intensiva e eventos adversos a medicamentos oriundos das interações medicamentosas potenciais. Adicionalmente, estudou-se o efeito de interações medicamentosas potenciais sobre a ocorrência de eventos adversos a medicamentos e o seu efeito no tempo de permanência dos pacientes na terapia intensiva. As interações medicamentosas potenciais consideradas indesejáveis foram abordadas como variável de exposição principal e o evento adverso a medicamento foi considerado como desfecho de interesse.

4.2 POPULAÇÃO

A população de estudo foi constituída por 355 pacientes maiores de 18 anos admitidos na UTI, no período de 1º de agosto de 2011 a 31 de julho de 2012, acompanhados a partir da internação na unidade até a alta, por transferência para a enfermaria ou óbito. Não houve perda de pacientes ao longo do seguimento.

No período de seguimento foram internados 378 pacientes, destes 23 foram considerados inelegíveis. Estabeleceu-se como motivo de exclusão no estudo: pacientes obstétricas; internação na UTI por tempo inferior a 6 horas e situações em que não foi dada autorização para realização da pesquisa ou não foi possível solicitá-la ao responsável legal. A figura 2 esquematiza a formação da população de estudo.

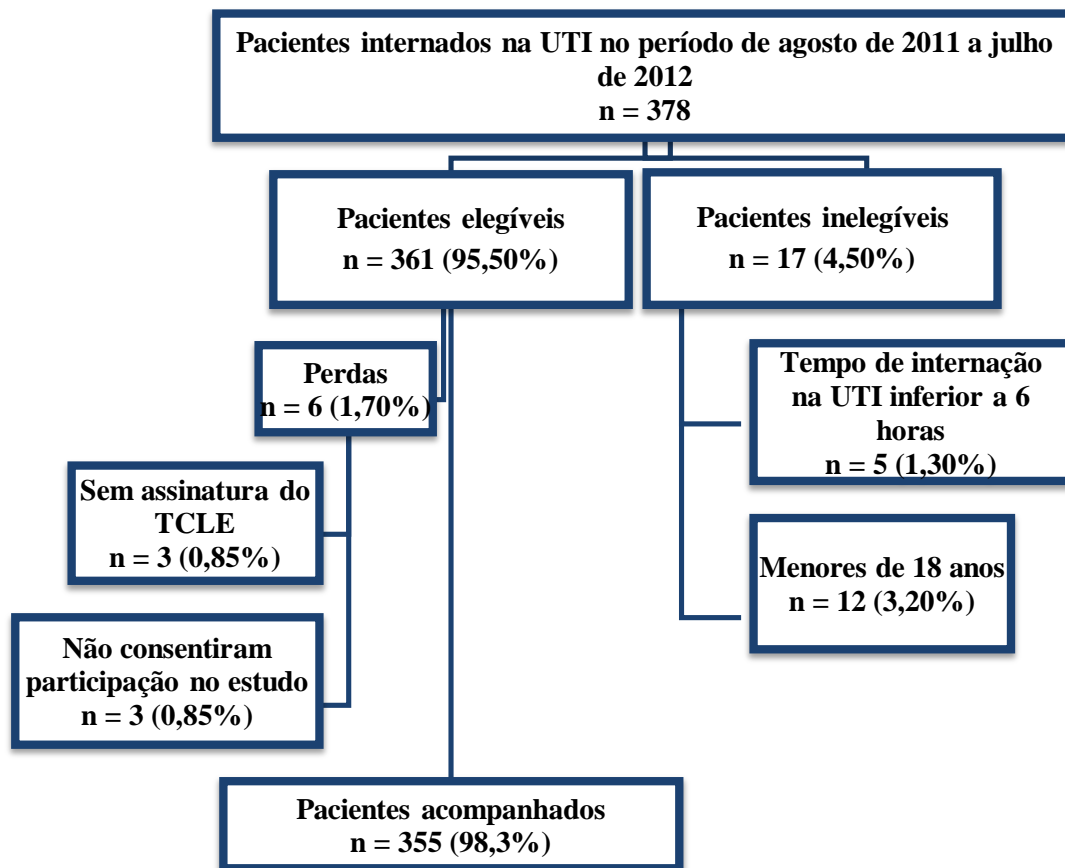


Figura 2: População de estudo na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012

4.3 COLETA DE DADOS E CLASSIFICAÇÃO DE EVENTOS

A coleta de dados foi realizada em cinco fases. Na primeira, o processo de identificação de incidentes baseou-se em uma adaptação do método proposto pelo *Institute of Healthcare Improvement* (IHI, 2009), com revisão diária e prospectiva de prontuários por meio de critérios

de rastreamento. Três enfermeiras especializadas em terapia intensiva foram responsáveis pela revisão de prontuários e vigilância de incidentes relacionados à segurança do paciente (*near miss*, incidente sem dano e incidente com dano/evento adverso).

Na segunda fase foram realizadas análise e confirmação de potenciais incidentes relacionados à segurança do paciente por meio de estratégia de consenso entre especialistas. Participaram desta etapa quatro profissionais de saúde: duas enfermeiras, um médico e um farmacêutico, selecionados a partir de sua vasta experiência nas respectivas áreas de atuação.

O conjunto de informações relativas à primeira e segunda fases foram inseridas em um aplicativo previamente testado, que agregava dados demográficos, dados da internação hospitalar relativas a todo período de seguimento (a partir de evoluções diárias da equipe multiprofissional, prescrições médicas e de enfermagem, exames laboratoriais e sumário de alta da internação) e avaliações provenientes da etapa de consenso. O aplicativo foi concebido a partir de banco de dados relacional nativo do Microsoft Office Access®, versão 2010.

Na terceira fase foram identificadas e classificadas interações medicamentosas potenciais e os fármacos envolvidos, assim como identificados eventos adversos associados das interações medicamentosas potenciais por meio de prontuários e exames laboratoriais. Esta etapa esteve sob responsabilidade de um farmacêutico experiente em ambiente hospitalar. A Figura 3 apresenta esquema dos processos envolvidos em cada fase da pesquisa.

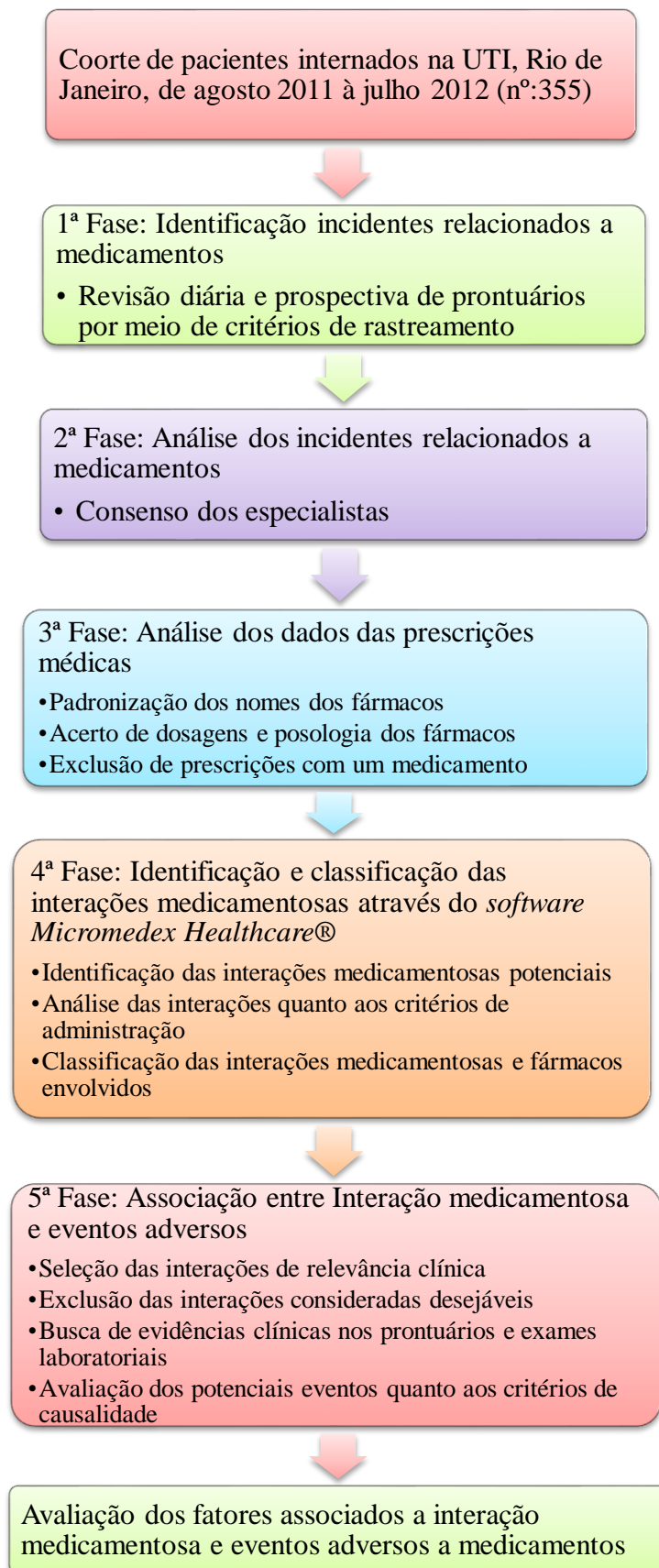


Figura 3: Fases e etapas específicas envolvidos no estudo na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012

Na terceira fase foram avaliadas 3112 prescrições de 355 pacientes elegíveis para o estudo. Para análise de interação medicamentosa potencial foram excluídos 16 prescrições com apenas 1 medicamento e os seguintes produtos farmacêuticos: soros fisiológicos (n=328), nutrições enterais (n=20) e lubrificantes oftálmicos (n=163). Um paciente foi considerado inelegível por possuir 2 prescrições contendo somente 1 medicamento administrado durante o período de permanência na UTI (Figura 4). Desta forma foram acompanhados 354 pacientes com 3096 prescrições médicas, avaliados quanto à identificação de interação medicamentosa potencial e ocorrência de eventos adversos a medicamento.

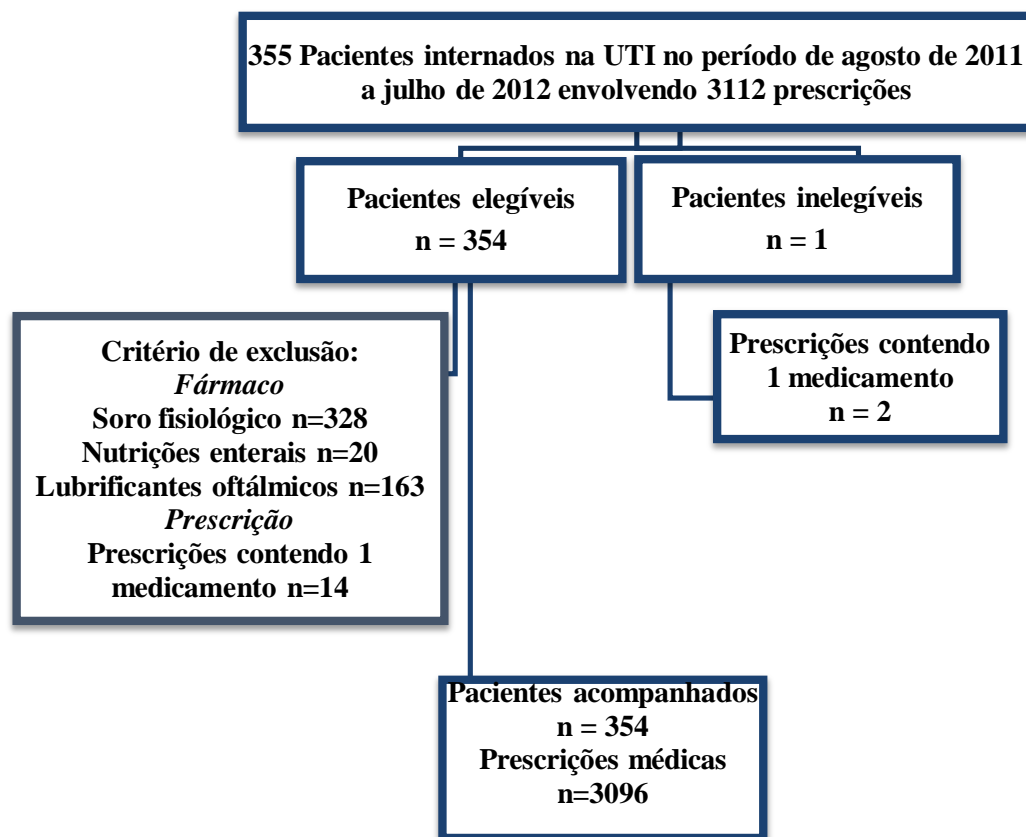


Figura 4: População de estudo para análise interação medicamentosa potencial e eventos adversos a medicamento na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012

Na terceira fase, para análise da prescrição médica, foram considerados o medicamento administrado, a via de administração, a posologia e a data de administração. Tais informações faziam parte do módulo VI (prescrição de medicamentos) do aplicativo citado e foram exportadas para planilha eletrônica a fim de permitir avaliação dos medicamentos administrados durante a internação em todos os pacientes. Desta forma, medicamentos

administrados no mesmo dia, que por ventura fossem originados de adendos à prescrição médica foram considerados como componentes da mesma prescrição diária.

Os nomes dos medicamentos foram padronizados na base analisada, segundo os seus respectivos princípios ativos (fármacos) por meio de consulta ao Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (Dicionário de Especialidades Farmacêuticas, 2015). Inseridas dosagens e posologias de medicamentos que estavam ausentes nos registros oriundos da primeira e da segunda fase da pesquisa, através de nova consulta à prescrição médica do prontuário eletrônico. Após padronização dos medicamentos e inserção de informações das prescrições, foram excluídos os produtos: soro fisiológico, nutrições enterais e lubrificantes oftálmicos, como também, prescrições com apenas 1 medicamento administrado.

Na quarta fase, os dados de medicamentos contidos nas prescrições de pacientes foram inseridos no programa *Micromedex*® que possibilitou identificar e classificar interações medicamentosas potenciais. A partir da classificação selecionou-se interações potenciais de significância clínica; as informações contidas nas monografias destas interações serviram como guia para identificação de potenciais eventos adversos nos prontuários e exames laboratoriais.

4.3.1 Identificação e classificação de interação medicamentosa potencial e dos fármacos

A identificação de interações medicamentosas foi realizada a partir de dados provenientes da terceira fase do estudo com auxílio do *software Drug-Reax*® *System* (DRUG-REAX® System, 2016) que pertence à base de dados da *Micromedex Health Series*® (Micromedex® 2.0, 2016). O programa apresenta adequada sensibilidade e especificidade na identificação de interações medicamentosas em ambientes hospitalares e é recomendado na prática assistencial, assim como amplamente utilizado em pesquisas científicas sobre esta temática (ABARCA et al., 2004; CATISTI; CRUCIOL-SOUZA, 2009; REIS; CASSIANI, 2011a). O acesso a base é *Micromedex Health Series*® livre por meio do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), sendo restrito o acesso à consulta de monografias dos fármacos. Neste estudo, o acesso à esta base foi realizado por meio da biblioteca da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) que permitiu a consulta.

A base de dados do *Micromedex Drug-reax*® (DRUG-REAX® System, 2016), composta com 8000 fármacos, é atualizada trimestralmente por um corpo editorial próprio e fornece aos profissionais de saúde informações sobre medicamentos e suas possíveis interações medicamentosas com alimentos, exames laboratoriais, álcool, gravidez e lactação.

O programa possibilita analisar vários medicamentos simultaneamente. Desta forma, os medicamentos administrados no mesmo dia, segundo prescrição médica e checagem da equipe de enfermagem responsável pela administração, foram inseridos no programa. Casos em que o programa não permitia estabelecer consulta simultânea foram avaliados a partir de informações da monografia dos fármacos.

As interações foram registradas considerando os seguintes fatores relacionados à administração (critérios) de medicamentos: a dosagem, via de administração e horário de administração. Estes foram avaliados e considerados conforme as indicações da monografia. Para algumas interações a evidência clínica está relacionada com a via de administração e dosagem, como é o caso da associação do midazolam e fenitoína. A diminuição dos efeitos sedativos do midazolam ocasionada pela ação da fenitoína é evidenciada clinicamente somente na primeira administração do midazolam quando este é administrado por via oral. Adicionalmente, casos em que a dose do par de medicamentos foi previamente ajustada pelo prescritor conforme orienta a base de dados, não foram considerados como interações medicamentosas.

O horário de administração também foi considerado no registro de interações. Pares de medicamentos em esquemas posológicos iniciais (dose inicial até a quarta dose de tratamento) foram registrados somente quando administrados no mesmo horário. Pares formados por um ou ambos medicamentos em esquema posológico regular (a partir da quarta dose, administrados ininterruptamente) foram registrados independente do horário de administração. A regularidade da administração mantém o fármaco em estado de equilíbrio no organismo, ou seja, há um equilíbrio entre a velocidade de eliminação e velocidade de administração do fármaco mantendo-se o seu efeito ao longo do tempo, não importando neste sentido se a combinação dos fármacos foi no mesmo horário de administração quando um dos componentes da interação está em esquema posológico regular. Considerou-se neste estudo como dose regular qualquer fármaco administrado a partir da quarta dose do esquema posológico (BRUNTON; FONSECA; COSENDEY, 2007).

Dados das interações (quantidade de interações por dia, par de fármacos, nível de gravidade, documentação, tempo de aparecimento do evento, mecanismo de ação, potenciais eventos e monitoramento das funções) foram registrados em formulário após avaliação de critérios de administração (Apêndice A).

As interações medicamentosas foram classificadas a partir do *software Drug-Reax® System* de acordo com o nível de gravidade (contra indicado, grave, moderada, leve e desconhecida), o tempo de aparecimento do evento (imediata, tardia e não especificada), o nível

de documentação (excelente, boa, razoável e desconhecida) e o mecanismo de ação (farmacocinético, farmacodinâmico e farmacêutica) (DRUG-REAX® System, 2016).

O programa classifica as interações quanto à gravidade em: “*contra indicado*”, quando os medicamentos são contra indicados para uso concomitante; “*grave*”, quando a interação pode representar perigo à vida ou requer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos; “*moderada*”, quando a interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requer uma alteração no tratamento; “*leve*”, quando a interação resultaria em efeitos clínicos limitados podendo aumentar a frequência ou gravidade dos efeitos adversos, mas geralmente não requerem um alteração importante no tratamento; e “*desconhecida*”, quando não tem definição de grau de gravidade (DRUG-REAX® System, 2016).

Em relação ao tempo de aparecimento do evento, as interações são classificadas em “*imediate*”, quando o efeito da interação se manifesta imediatamente ou nas primeiras 24 horas da administração conjunta dos medicamentos; “*tardia*”, quando o efeito da interação se manifesta depois de 24 horas da administração conjunta dos medicamentos; e “*não especificado*” quando não tem definição de aparecimento do evento (DRUG-REAX® System, 2016).

As interações são classificadas quanto ao nível de documentação/evidência em: “*excelente*”, quando estudos controlados estabeleceram a existência da interação; “*boa*”, quando a documentação sugere com veemência a existência da interação, mas faltam estudos controlados realizados de modo adequado; “*razoável*”, quando a documentação disponível é insatisfatória, mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar da existência da interação; e “*desconhecida*”, quando não há definição sobre o nível de documentação. Além disso, são classificadas em relação ao mecanismo de ação em “*farmacocinético*”, quando interferem nos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção dos medicamentos; “*farmacodinâmico*”, quando afeta o mecanismo de ação, a relação sobre concentração e efeito, resultando numa variação farmacológica, ou seja, um fármaco interfere no efeito farmacológico do outro, aumentando a resposta desejada (sinergismo) e também reduzindo ou anulando-a (antagonismo) no mesmo sítio do receptor ou não; e “*farmacêutica*” quando interagem de modo físico-químico antes de alcançar o sítio de ação podendo resultar na inativação ou alteração dos efeitos biológicos de um ou ambos os fármacos inviabilizando a terapia (DRUG-REAX® System, 2016).

Os medicamentos envolvidos em interações foram classificados segundo classes terapêuticas no segundo nível de acordo com *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*,

sistema classificatório utilizado pela Organização Mundial da Saúde. Neste sistema os fármacos são divididos em diferentes grupos, de acordo com órgãos ou sistema sobre o qual atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. O 1º nível de classificação refere-se ao sistema *anatômico* no qual o fármaco, na indicação especificada, irá agir para alcançar seu efeito; o segundo nível terapêutico está relacionado com a farmacoterapia.

A partir da identificação e classificação de interações medicamentosas potenciais, as informações do formulário (Apêndice A) foram transcritas para uma nova planilha Microsoft Office Excell® onde foram vinculadas as informações das características demográficas e clínica dos pacientes extraídas dos módulos I e II (dados demográficos e de internação do paciente) através do programa R (R Foundation for Statistical Computing) (R Core Team 2015), agregando desta forma, dados demográficos e clínicos do paciente com informações das interações medicamentosas. A quarta etapa do estudo é sintetizada na figura 5.

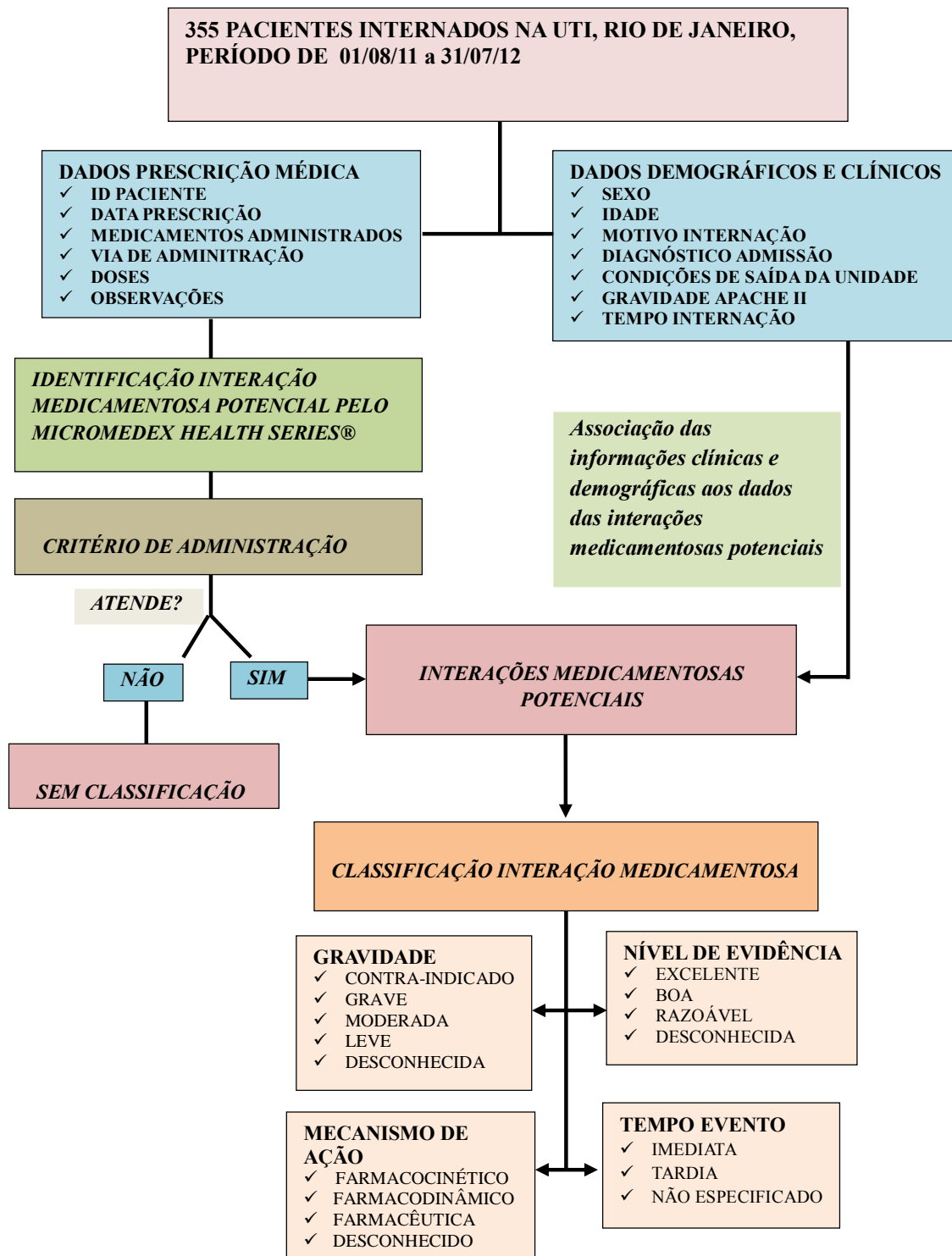


Figura 5: Metodologia de identificação e classificação de interação medicamentosa potencial e medicamentos em pacientes internados em unidade de terapia intensiva, RJ

4.3.2 Avaliação da associação entre interação medicamentosa e eventos adversos

A relação entre interações medicamentosas e eventos adversos de interesse ocorreu com base no resultado da terceira fase do estudo (identificação e classificação das interações medicamentosas potenciais).

Nesta etapa foram identificados novos eventos adversos a medicamentos e confirmados eventos já identificados na segunda fase. Considerou-se como caso, ou seja, evento adverso decorrente de interação medicamentosa, apenas aqueles eventos oriundos de interações tidas como relevantes clinicamente (Classificadas pela gravidade como *contraindicadas*, *grave* ou *moderadas* e com nível de documentação *excelente ou boa*) (Figura 6).

A fim de avaliar eventos adversos oriundos da exposição à interação medicamentosa nos pacientes da UTI, para fins de análise não foram avaliadas as interações medicamentosas potenciais presentes em protocolos clínicos da hipertensão (Captopril-Furosemida, Captopril-Hidroclorotiazida, Enalapril-Furosemida, Enalapril-Hidroclorotiazida) e da analgesia e sedação (Diazepam-Morfina) visto que favorecem um melhor efeito terapêutico. Adicionalmente, foi desconsiderada a interação Levotiroxina-Omeprazol, pois pesquisas sugerem que o uso do Omeprazol com Levotiroxina, aumenta os níveis do Hormônio Estimulador da Tireóide (*TSH*) a longo prazo em pacientes com hipotireoidismo favorecendo a terapia de reposição hormonal. (DRUG-REAX® System, 2016).

Através das indicações do sistema *Drug-Reax System* (DRUG-REAX® System, 2016) sobre os eventos esperados, tempo de aparecimento do evento, das recomendações de manejo da terapia das interações medicamentosas e monitorização contínua das funções fisiológicas, foram realizadas buscas de evidências clínicas nos prontuários e exames laboratoriais para identificar potenciais eventos adversos (Figura 6). No processo de identificação de potenciais eventos adversos foram consideradas as seguintes definições:

- Hipoglicemia: níveis de glicose <50 mg/dL. Episódios de hipoglicemia relacionado ao uso de medicamentos, considerado somente em pacientes sintomáticos. Desconsiderado casos de hipoglicemia relacionado à dieta zero.
- Sedação excessiva e hipotensão arterial: Avaliou sedação excessiva através da escala de Ramsay considerando excesso de sedação pacientes com Ramsay 5 ou 6. Considerou também relatos nos prontuários de sedação excessiva e uso do antagonista benzodiazepínicos (flumazenil) e de opióides (naloxona) para reversão do excesso de sedação. Desconsiderou casos de excesso de sedação

intencional. Considerado hipotensão arterial quando a pressão sistólica ≤ 99 mmHg associado ao uso de medicamentos.

- Bradicardia: frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos por minuto relacionado ao uso de medicamentos.
- Complicações hemorrágicas (sangramento, queda de hematócrito ou hemoglobina, equimose e hematoma): exames laboratoriais com valores da Razão Normalizada Internacional (INR) >6 e Tempo de Tromboplastina Parcial (TTP) >100 segundos relacionado a alterações na coagulação sanguínea, sendo considerado somente quando houve manifestação clínica, decorrentes da interação com anticoagulantes. Considerou o uso de vitamina k para reverter complicações hemorrágicas decorrentes de interações com a varfarina e o uso de sulfato de protamina para reversão de complicações decorrentes de interações com heparina ou seus derivados.
- Insuficiência renal: Resultados de exames laboratoriais com valores de uréia aumentada ou creatinina > 2 vezes o valor basal relacionado ao uso de medicamentos. Desconsiderado pacientes com doença renal pré-existentes ou diabetes.
- E parâmetros clínicos relacionados a exames laboratoriais dos eletrólitos, enzimas hepáticas e níveis hormonais.

A busca por evidências foi analisada a partir do quadro clínico do paciente desde a admissão na UTI, pelo sumário provido no prontuário, até a alta na unidade pelas evoluções da equipe de profissionais, possibilitando avaliar possíveis eventos oriundos de interações.

A identificação de potenciais eventos foi baseada no critério de causalidade, com conhecimento prévio, temporal e diagnóstico que possibilitou identificar a probabilidade de que um evento adverso seja referente ao uso de um medicamento (EDWARDS; ARONSON, 2000).

Para auxiliar no estabelecimento da relação de causalidade entre interações medicamentosas e eventos adversos foi utilizado o algoritmo de Naranjo, instrumento utilizado em farmacovigilância e empregado na análise de causalidade de eventos adversos a medicamentos (NARANJO et al., 1981; SMITH et al., 2006). O algoritmo é composto de dez perguntas com respostas objetivas, com três opções (*sim, não ou desconhecido*) (Apêndice B). Para cada resposta é atribuída uma pontuação diferente e através do somatório dos itens (*score*), classifica-se os eventos em categorias de probabilidade: *definida, provável, possível, duvidosa*.

O algoritmo foi adaptado considerando como medicamento suspeito o par de medicamentos que interagem.

Uma vez identificadas evidências clínicas e laboratoriais, potenciais eventos foram registrados em formulários (Apêndice B) e avaliados através da análise de causalidade com base no quadro clínico do paciente antes, durante e após a exposição à interação; da relação de temporalidade entre a exposição à interação medicamentosa e o desfecho; na verificação de registros de alterações de dosagem ou substituição de um dos fármacos das interações ou suspensão do par devido aos seus efeitos; e avaliação da terapia medicamentosa na busca de outros fármacos que produzam o mesmo efeito que a interação ou doenças como causas alternativas.

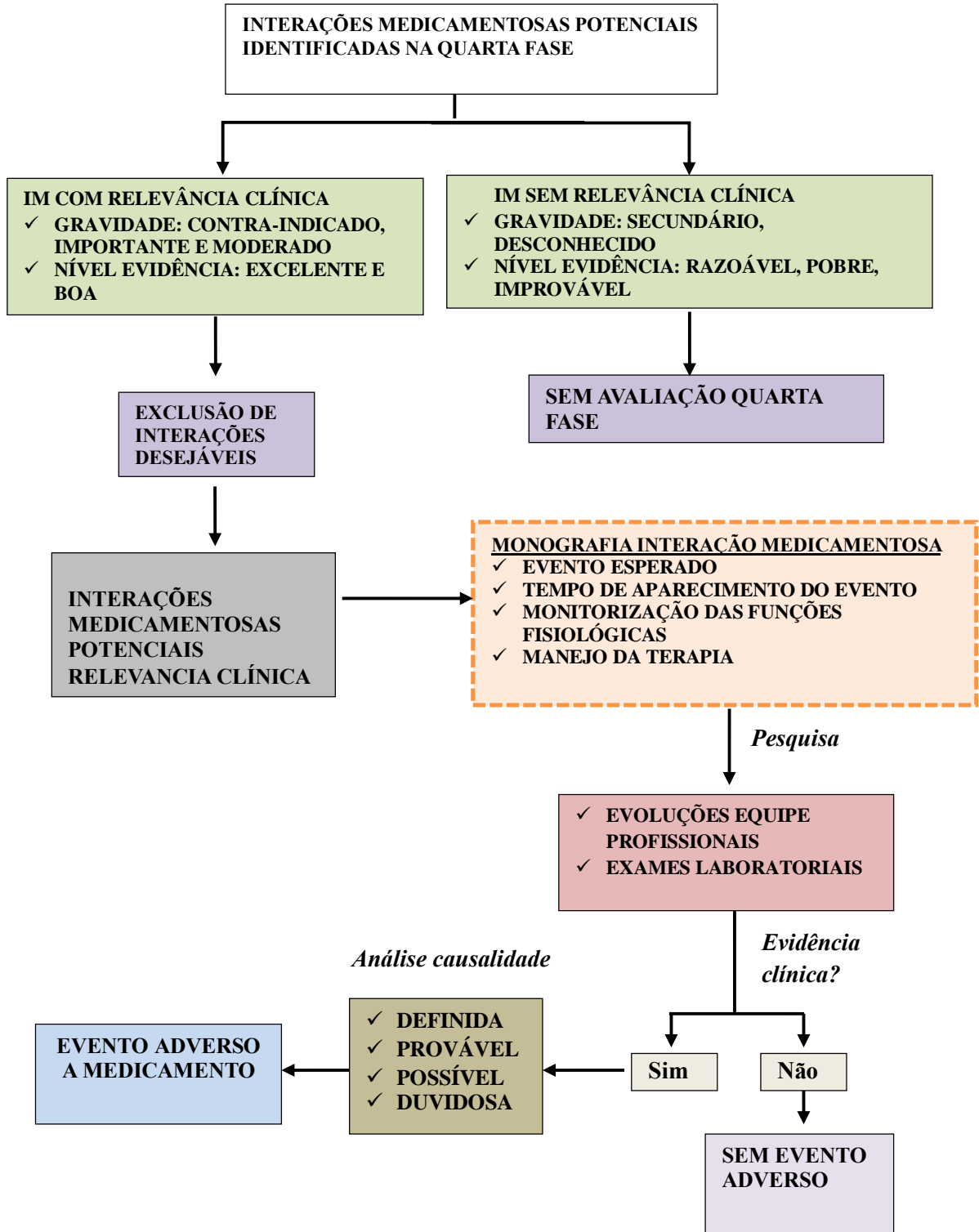


Figura 6: Metodologia de identificação de eventos adversos oriundos de interação medicamentosa potencial em pacientes internados em unidade de terapia intensiva, RJ.

4.4 VARIÁVEIS PARA ANÁLISE

Foram considerados como variáveis independentes características demográficas (idade e sexo), relacionadas à internação hospitalar (ajuste de gravidade, tempo de internação na UTI, readmissão, motivo de internação), à terapia medicamentosa (número de medicamentos utilizados, interação medicamentosa potencial) e ao desenvolvimento de evento adverso (eventos adversos não relacionados a medicamentos (Quadro 1)).

Quadro 1: Variáveis de análise no estudo na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012

(Continua)

Características	Variáveis	Descrição	Categoria
Demográficos	Idade	Variável expressa idade do paciente no momento da internação na UTI, sendo calculada pela diferença entre data de nascimento e data de internação na UTI.	Contínua e em categoria (18-60 anos, 61-79 anos e 80 ou mais anos)
	Sexo		Masculino e Feminino
	Ajuste de Gravidade	Baseado no diagnóstico de admissão e alta da UTI e nos diagnósticos secundários. Foi utilizado o índice de comorbidade de Charlson (ICC) (CHARLSON et al., 1987). Para o cálculo deste escore foi utilizado a adaptação desenvolvida por (QUAN et al., 2005) que definiram os códigos da classificação Internacional de Doenças, décima revisão, para cada condição clínica do ICC.	Discreta e em categorias (0 score ICC, 1-2 score ICC, 3-8 score ICC)
Internação hospitalar	Tempo internação na UTI	Variável construída a partir da data da internação na UTI (dia, mês e ano) e a data da alta do UTI (dia, mês e ano)	Discreta

Quadro 1: Variáveis de análise no estudo na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012

(Conclusão)

Características	Variáveis	Descrição	Categoria
	Motivo de internação na UTI	As internações de paciente procedentes do centro cirúrgico em pós-operatório imediato e das enfermarias por complicações cirúrgicas foram consideradas cirúrgicas. Pacientes internados na terapia intensiva por diagnósticos clínicos, como pneumonia, insuficiência renal, são definidas como clínica.	Clínico e cirúrgico
Terapia medicamentosa	Nº medicamentos utilizados	Variável que expressa o número de diferentes medicamentos administrados por dia na UTI.	Classificado em dois formatos: a) discreta; b) categorias (2-9 medicamentos ou 10 ou mais medicamentos).
	Interação medicamentosa potencial	Variável construída a partir da classificação dos medicamentos administrados por dia no <i>software Drug reax</i> .	Classificado em dois formatos: a) em discreta, expressa o número de interações identificadas no dia; b) em dois formatos de categorias: “sim ou não” e “0 interação, 1 interação, 2 ou mais interações”.
Eventos adversos	Outros Eventos adversos não relacionados a medicamentos	Variável relacionada à ocorrência de eventos adversos identificados nos pacientes durante a permanência na UTI relacionados a infecções associada aos cuidados de saúde; à dieta/alimentação; à dispositivos e equipamentos médicos; e de infraestrutura. Eventos identificados que não estão associados com o uso de medicamentos	Classificado em “sim” e “não”.

4.5 ANÁLISE DE DADOS

Para análise exploratória dos dados foram utilizadas técnicas gráficas simples, a fim de explorar comportamentos e padrões relevantes; favorecer compreensão das estatísticas-resumo e dos testes significativos; e delinear hipóteses a respeito da estrutura do universo em estudo.

Os resultados das variáveis categóricas foram expressos em tabelas de frequências e as variáveis quantitativas por medidas-resumo (média, mediana e desvio-padrão). Nas análises bivariadas, as variáveis explicativas foram comparadas à variável interação medicamentosa potencial de relevância clínica indesejável e aos eventos adversos a medicamentos. Nesta etapa, para as variáveis categóricas foram realizados testes qui-quadrado de Pearson, com correção de Yates para as variáveis com apenas duas categorias. Na presença de frequência esperada menor que cinco nas tabelas de contingência foi aplicado o teste exato de Fisher. Para comparar a distribuição das variáveis contínuas com as variáveis respostas foi empregado o teste T, no caso paramétrico e o teste de Mann-Whitney, no caso não paramétrico. A suposição de normalidade foi analisada pelo teste Shapiro-Wilk. O nível de significância utilizado nos testes foi de 5%.

A análise foi desenvolvida em três partes. A primeira parte avaliou o efeito da interação medicamentosa potencial sobre o número de eventos adversos a medicamentos, por internação, utilizando o modelo de estimação binomial negativa. A análise de sobrevivência foi utilizada na segunda e terceira partes. Na segunda parte para estimar o efeito da interação medicamentosa potencial no tempo até a ocorrência do primeiro evento adverso a medicamento e na terceira parte para estimar o efeito da interação medicamentosa potencial sobre o tempo de permanência do paciente na UTI.

4.5.1 Modelos de análise

Por tratar-se de um modelo complexo, utilizou-se diagramas causais, neste caso representado pelos DAGS (DAG, Directed Acyclic Graph), visando identificar o conjunto mínimo de fatores de confusão que deveriam ser ajustados (CORTES; FAERSTEIN; STRUCHINER, 2016; GREENLAND; PEARL; ROBINS, 1999). Após a definição de um modelo teórico conceitual, baseado no conhecimento *a priori*, um conjunto de covariáveis foi apresentado pelo DAG para estimar o **efeito total** da exposição à interação medicamentosa potencial sobre a ocorrência de eventos adversos a medicamento e sobre o tempo de permanência dos pacientes na terapia intensiva.

A figura 7 demonstra a relação da exposição principal interação medicamentosa potencial (vértice verde), o desfecho, eventos adversos a medicamento (vértice azul) e possíveis

variáveis confundidoras durante o tempo de permanência na terapia intensiva. Alguns estudos demonstraram que a idade avançada, comorbidades na admissão, unidade com população mista (cirúrgica ou clínica) e número de medicamentos administrados estão associados à interação medicamentosa potencial e eventos adversos a medicamentos (CARIBÉ et al., 2013; FARZANEGAN et al., 2015; MOURA; RIBEIRO; STARLING, 2007; OBRELI-NETO et al., 2012a; REIS; CASSIANI, 2011b; SECOLI, 2001; SPRIET et al., 2009; VIEIRA et al., 2012). Apesar do sexo não mostrar-se associado a eventos relacionado ao uso de medicamentos em investigações na terapia intensiva, considerou-se o sexo no ajuste do modelo, pois há diferenças entre os sexos nas variações na atividade de metabolização do organismo, nas diferenças hormonais e utilização de medicamentos crônicos. (BRUNTON; FONSECA; COSENDEY, 2007). Adicionalmente, pacientes podem sofrer diversos tipos de danos relacionados ao cuidado na terapia intensiva, que não sejam relacionados com o uso do medicamento por exemplo, queda, hipoglicemia relacionada a dieta zero, dano no manejo ventilatório (outros eventos adversos não relacionados ao uso de medicamentos) podendo ocorrer mudança na terapia medicamentosa; aumento do número de medicamentos e tempo de permanência da unidade (ROQUE; MELO, 2010; ROQUE; TONINI; MELO, 2016).

As covariáveis necessárias para estimar o **efeito total** das interações medicamentosas potenciais sobre os eventos adversos a medicamentos foram: sexo, idade, escore de comorbidade Charlson, número de medicamentos administrados, motivo de internação e outros eventos adversos não relacionados a medicamento.

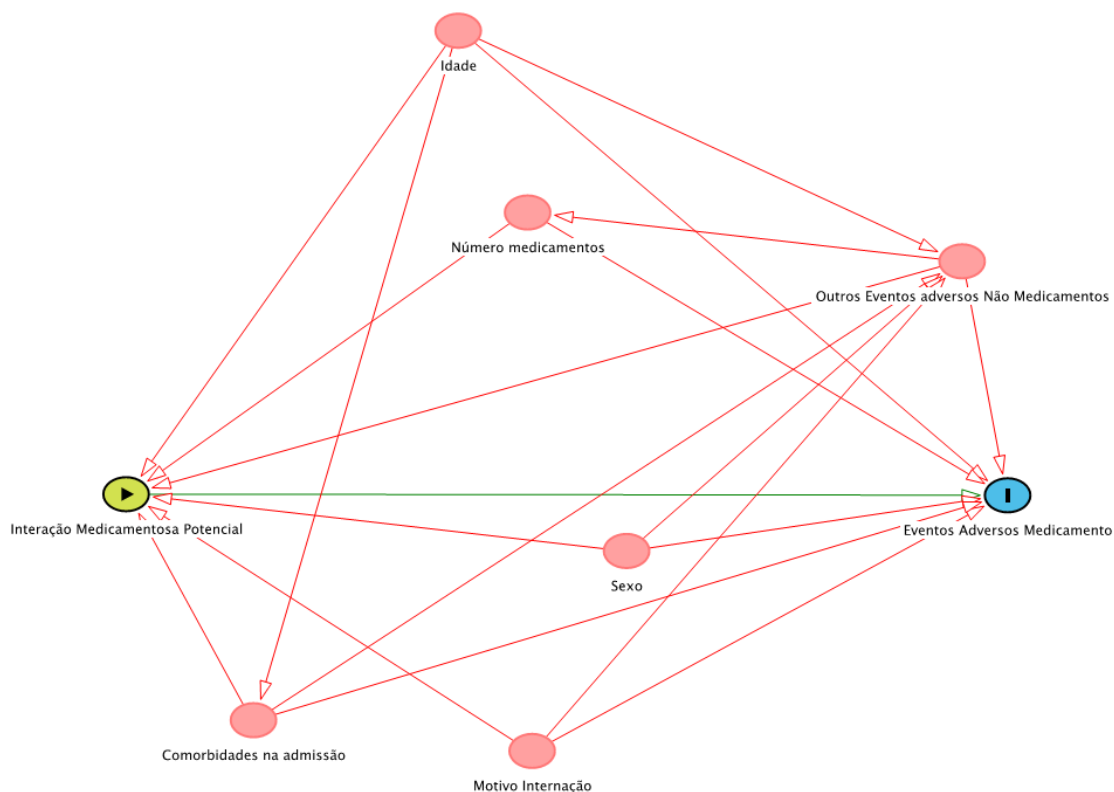


Figura 7: Representação gráfica do modelo teórico conceitual da interação medicamentosa potencial sobre a ocorrência de eventos adversos a medicamentos e o conjunto das variáveis para ajuste, pacientes internados UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

O segundo modelo testado baseia-se na hipótese de que pacientes expostos à interação medicamentosa potencial desenvolvem desfechos clínicos negativos (eventos adversos) que contribuem para o aumento do tempo de permanência dos pacientes na unidade.

Alguns estudos indicam que a gravidade da doença na admissão seja um fator contribuinte para a permanência na unidade (HIGGINS et al., 2003; LAUPLAND et al., 2006; ZAMPIERI et al., 2014). A associação do sexo e idade em relação ao tempo de permanência é controversa na literatura. Alguns trabalhos descrevem que estas variáveis tenham impacto significativo no tempo de permanência (FOWLER et al., 2007; HIGGINS et al., 2003) e outras descrevem ausência de associação (TOBI; AMADASUN, 2015; WILLIAMS et al., 2010). Estas variáveis em conjunto com o índice de comorbidade de Charlson foram consideradas no modelo para o ajuste de gravidade do paciente na admissão. O tipo de admissão na unidade também mostra-se associado ao tempo de permanência. Pesquisa realizada em UTI na Escócia, em uma coorte de 323 pacientes durante 3 anos, identificou que pacientes admitidos no pós-operatório foram menos propensos a ter estadias prolongadas na UTI do que outros pacientes

admitidos por outras razões (HUGHES et al., 2001). Em estudo realizado nos EUA em uma coorte de 343 mil pacientes em 83 UTIs no período de 6 anos, pesquisadores identificaram que as variáveis que tiveram maior impacto no tempo de internação foram medidas durante o tempo, não na admissão ou segundo dia. O uso de ventilador mecânico e outros componentes fisiológicos representaram aproximadamente 82% da variação em prever o tempo de estadia na UTI (KRAMER; ZIMMERMAN, 2010).

No presente estudo, o perfil de gravidade do paciente foi ajustado pelo sexo, idade e índice de Charlson, variáveis medidas na admissão do paciente. Outras variáveis, medidas no tempo, foram propostas como medida indireta da gravidade do paciente: o número de medicamentos e ocorrência de eventos adversos não associados ao uso de medicamentos; consideradas variáveis relacionadas a alterações na gravidade do paciente, e modificações no tempo de permanência na unidade.

As covariáveis necessárias para estimar o **efeito total** das interações medicamentosas potenciais sobre o tempo de permanência dos pacientes na terapia intensiva foram: sexo, idade, escore de comorbidade Charlson, número de medicamentos administrados, motivo da internação e outros eventos adversos não associados a medicamento.

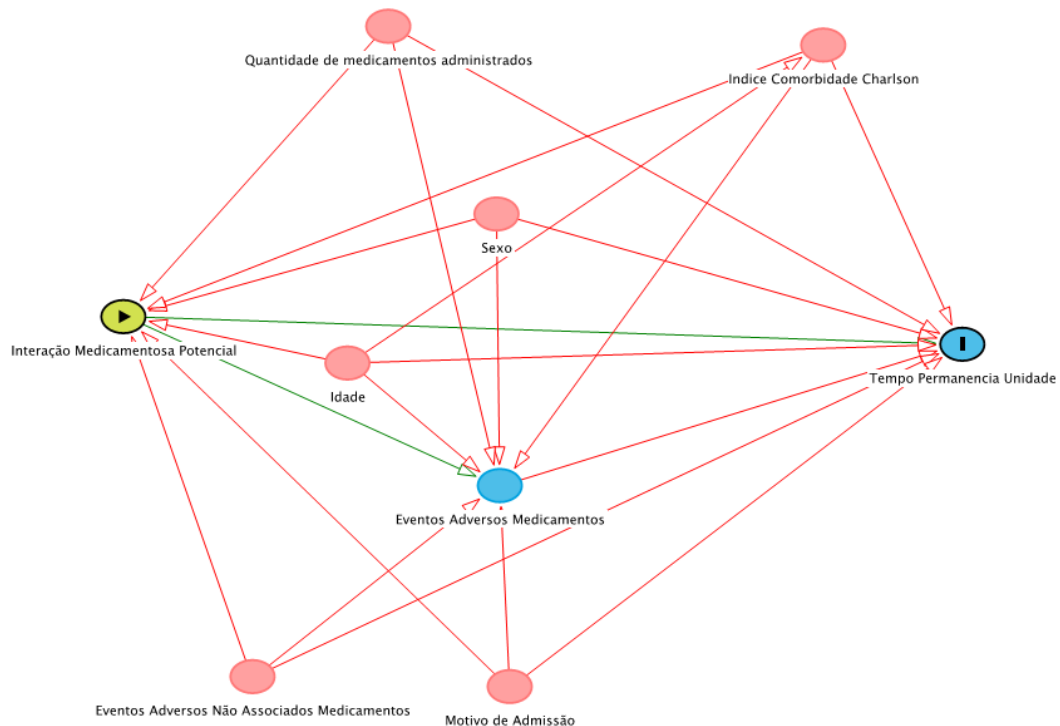


Figura 8: Representação gráfica do modelo teórico conceitual da interação medicamentosa potencial sobre o tempo de permanência de pacientes internados UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

4.5.2 Análise do efeito da interação medicamentosa potencial sobre a ocorrência de eventos adversos a medicamentos dos pacientes na terapia intensiva

O efeito da exposição da interação medicamentosa potencial sobre a ocorrência de eventos adversos a medicamentos foi analisado utilizando duas abordagens diferentes. A primeira, por meio do modelo binomial negativa, estimando o efeito da variável sobre o número de EAM, por internação e a segunda, estimando o efeito da variável associada no tempo até a ocorrência do primeiro EAM por meio da análise de sobrevivência.

Na primeira abordagem a variável resposta, frequência de EAM na terapia intensiva é do tipo contagem. Nos dados de contagem a variável resposta assume valores inteiros e não negativos correspondentes à ocorrência de um dado número de acontecimentos em certo intervalo de tempo (DOBSON; BARNETT, 2008).

A abordagem padrão para análise de dados que envolvam contagem é supor que os dados da variável resposta seguem uma distribuição de Poisson, que representa a probabilidade de que um evento ocorra um número especificado de vezes em um intervalo de tempo, quando a taxa

de ocorrência é fixa. O modelo de Poisson é uma das estratégias que envolve contagem e este modelo pressupõe igualdade entre a média e a variância, fato que não ocorre em dados com variabilidade maior/menor do que a esperada, fenômeno chamado de sobredispersão/subdispersão. A utilização do modelo de Poisson nestas situações leva a uma subestimação dos erros-padrão e coeficientes do modelo, ocasionando intervalos de confiança estreitos e valores p pequenos. A distribuição binomial negativa é indicada para o conjunto de dados com sobredispersão, como é o caso dos dados referentes ao número de EAM, onde a variância do número de EAM é menor que a resposta média, fugindo ao pressuposto de igualdade entre a média e a variância para o modelo de Poisson (DOBSON; BARNETT, 2008; FOX, 2015).

A distribuição binomial negativa é conhecida como distribuição de Pascal e é considerado um experimento estatístico com dois resultados possíveis, sucesso ou fracasso, em que o sucesso ocorre com probabilidade p e o fracasso com probabilidade $1-p$. Se o experimento é repetido indefinidamente e os ensaios são independentes, a variável aleatória y indica o número de tentativas necessárias para se obter k -ésimos sucessos, sendo a última tentativa um sucesso. A distribuição é dada por (DOBSON; BARNETT, 2008)

$$P(y_i; k, p_i) = \frac{\Gamma(k + y_i)}{\Gamma(k) y_i!} p_i^k (1 - p_i)^{y_i}$$

A média e a variância são dadas pelas seguintes expressões:

$$E(y_i) = \frac{k(1 - p_i)}{p_i} = \mu_i$$

$$Var(y_i) = \mu_i + \tau \mu_i^2$$

Em que $\tau = \frac{1}{k}$ e k é o parâmetro de dispersão, para $k > 0$, e $0 < p < 1$.

A distribuição binomial negativa apresenta o mesmo valor esperado da distribuição de Poisson e possui um termo adicional na variância $\tau \mu_i^2$, que pode ser uma das alternativas para modelos com sobredispersão (DOBSON; BARNETT, 2008).

As variáveis explicativas estudadas foram: idade (contínua), motivo de internação (clínico ou cirúrgico), total score ICC (discreto), número de medicamentos usados durante a internação (discreto), eventos adversos não relacionados a medicamentos (sim ou não),

interação medicamentosa potencial (discreto). Foram empregados modelos simples com cada uma das variáveis selecionadas para explorar o efeito da razão de taxa de incidência bruta. Para verificar o efeito total da interação medicamentosa um modelo múltiplo foi ajustado. As variáveis explicativas que apresentaram associação com a variável resposta (número de evento adverso a medicamento) com valor $p < 0,1$ foram consideradas significativas nos modelos simples e também variáveis com valor $p < 0,05$ no modelo múltiplo.

Os dados referentes ao tempo de internação dos pacientes na terapia intensiva foram inserido no modelo como *offset* sendo utilizada a função logarítima. Para os pacientes reinternados foi considerado o tempo total das internações na unidade. Assim, a medida de associação estimada foi a razão de taxa de incidência de eventos adversos a medicamentos por pessoas-dia. A qualidade do modelo foi feito pela distância de Cook.

A análise foi realizada por meio do programa de domínio público R com auxílio dos pacotes *Mass*, *pscl*, e a função *glm.nb*.

4.5.3 Análise do efeito da interação medicamentosa potencial no tempo até a ocorrência do primeiro evento adverso a medicamento dos pacientes na terapia intensiva

Nesta etapa do estudo o efeito da interação medicamentosa potencial até a ocorrência do primeiro evento adverso a medicamento foi abordado através da análise de sobrevivência. Esta análise é utilizada quando o tempo é objeto de interesse do estudo e pode ser interpretado como o tempo até a ocorrência de um evento de interesse (EAM) ou o risco de ocorrência de um desfecho de interesse por unidade de tempo (CARVALHO et al., 2011).

Na análise de sobrevivência a variável resposta de interesse é o de tempo desde a data de admissão do paciente na unidade até a ocorrência de um evento de interesse (o que marca o término do tempo de observação). No caso, o evento de interesse é a ocorrência de EAM na unidade de terapia intensiva. Para os casos que foram a óbito ou não tiveram o evento utiliza-se a censura. O intervalo de tempo entre o ponto de observação inicial e a ocorrência do evento é conhecido como tempo de sobrevivência. O tempo foi obtido pela diferença em dias entre a data da internação até a ocorrência do evento ou censura (CARVALHO et al., 2011).

O tempo de sobrevivência foi calculado considerando o intervalo de tempo desde a entrada do indivíduo no estudo (data de admissão na terapia intensiva) até a ocorrência do evento (primeiro EAM) ou de censura.

Os dados formados foram medidas por variáveis medidas na data de admissão (idade, total score ICC e motivo de internação) e outras variáveis durante a internação (tempo-dependentes), interação medicamentosa potencial, número de medicamentos administrados e

outros eventos adversos não relacionados a medicamentos. Na presença de covariáveis tempo dependente, os dados precisam ser rearranjados em formato considerando o momento da mudança e introduzida uma nova linha a cada mudança de status (CARVALHO et al., 2011).

O quadro 2 exemplifica a estrutura da base de dados que envolve variáveis tempo dependente. Observa-se que 2 pacientes compõem 7 linhas no registro de dados. A variável id é o identificador do indivíduo. Quando o indivíduo 1 é admitido na unidade de terapia intensiva, o tempo inicial (início) é zero. Entre o tempo inicial e o primeiro dia o paciente não foi exposto à interação medicamentosa (Interação=0), não teve evento adverso não relacionado a medicamento (evento=0) e não teve EAM (status=0). No dia seguinte o paciente estava exposto à interação (interação=1). No terceiro dia, o indivíduo exposto à interação apresenta evento adverso não relacionado a medicamento (evento=1) e finalmente no quarto dia o paciente apresenta o primeiro EAM (status=1) (Quadro 2). Observa-se que nos tempos de início e fim, a variável interação, evento adverso e a variável indicadora de censura do evento, EAM (status) que (0 ou 1) mudam de uma linha para outra enquanto as variáveis idade e motivo de internação, medidas somente no início do estudo são repetidos em todas as linhas referentes ao mesmo indivíduo (CARVALHO et al., 2011).

Quadro 2: Estrutura do banco de dados para análise de covariável tempo-dependente

id	Motivo de internação	Idade	Início	Fim	Interação	Evento adverso não relacionado medicamento	Status
1	Clínico	30	0	1	0	0	0
1	Clínico	30	1	2	1	0	0
1	Clínico	30	3	4	1	1	0
1	Clínico	30	4	5	0	0	1
2	Cirúrgico	55	0	3	1	0	0
2	Cirúrgico	55	3	5	0	0	0
2	Cirúrgico	55	5	6	1	1	0
2	Cirúrgico	55	6	7	0	0	1

Fonte: (CARVALHO et al., 2011)

As medidas de associação das variáveis foram estimadas pelo modelo de regressão semi-paramétrico de Cox onde é possível estimar o efeito das covariáveis em qualquer suposição a respeito da distribuição do tempo de sobrevivência e o efeito conjunto das variáveis na sobrevivência dos pacientes (CARVALHO et al., 2011).

Foram empregados modelos simples com cada uma das variáveis explicativas para explorar o efeito de risco bruto. Posteriormente, para verificar o efeito total da interação medicamentosa potencial, um modelo múltiplo foi ajustado. Os efeitos foram estimadas e

calculados os *Hazard Ratio* (*HR*). Variáveis com valores $p < 0,1$ do teste de Wald, no modelo simples e valores $p < 0,05$ no modelo múltiplo foram consideradas significativas. Foram verificadas interações entre as variáveis do modelo múltiplo e adicionalmente comparou-se os modelos com *HR* bruto e *HR* ajustado.

Para avaliar o efeito total da interação medicamentosa potencial, o modelo múltiplo de riscos proporcionais de Cox foi ajustado considerando as variáveis: sexo, idade, índice de comorbidade de Charlson, motivo de internação (clínico ou cirúrgico), número de medicamentos administrados (2-9 medicamentos, 10 ou mais medicamentos) e eventos adversos não relacionados a medicamento (não ou sim). A variável interação medicamentosa foi utilizada em categorias (ausência de interação; 1 interação; e 2 ou mais interações).

A qualidade do modelo foi avaliada por meio do coeficiente de determinação (R^2) e da medida global de qualidade do ajuste (*deviance*). No modelo múltiplo a proporcionalidade do risco foi avaliada por meio dos resíduos de Schoenfeld. O gráfico dos resíduos de Schoenfeld contra o tempo de sobrevivência permite verificar se estes estão distribuídos igualmente ao longo do tempo, ou se aparecem de forma a sugerir a não proporcionalidade (CARVALHO et al., 2011).

A identificação de pontos aberrantes e pontos influentes foi realizada por meio dos resíduos *deviance* e *score*, respectivamente. O resíduo *deviance* contra os valores preditos do modelo permite identificar os indivíduos mal ajustados. O gráfico do resíduo de *score* para cada covariável revela os pontos influentes, ou seja, os indivíduos que influenciam fortemente a estimativa do parâmetro de cada covariável (CARVALHO et al., 2011). Valores de p menores que 0,05 indicaram testes estatisticamente significativos.

Para a análise estatística a base de dados foi exportada e processada com o auxílio do programa R (R Core Team 2015), versão 3.3.1.

4.5.4 Análise do efeito da interação medicamentosa potencial sobre o tempo de permanência dos pacientes na terapia intensiva

Nesta etapa do estudo a análise de sobrevivência foi abordada sendo que o objeto de interesse é o tempo que um paciente exposto à interação medicamentosa permanece na unidade (CARVALHO et al., 2011). A sobrevivência dos pacientes foi avaliada pela modelagem do tempo a alta na unidade.

Foram avaliados pacientes que permaneceram na terapia intensiva por mais de 24 horas e para aquelas reinternações onde o paciente retornou na terapia intensiva em mais de 30 dias. Neste caso, os pacientes quando reinternados poderiam apresentar mais de um evento (alta),

eventos múltiplos. O processo de modelagem para este caso consiste no modelo marginal de eventos ordenados independentes ou AG, assumindo que as reinternações com mais de 30 dias são processos independentes, ou seja, não depende da internação anterior. O paciente sempre retorna ao grupo de risco após sofrer cada evento. A hipótese de independência significa que o momento de ocorrência de cada evento (alta) é totalmente independente do decorrido anteriormente com o risco basal não variando entre os eventos de alta (CARVALHO et al., 2011). Assim, quando os pacientes são readmitidos na unidade (30 dias após a primeira internação), o risco de base é o mesmo que no estado inicial, primeira internação.

Foram consideradas variáveis medidas na data de admissão (sexo, idade, índice de Charlson e motivo de internação) e variáveis tempo-dependente (interação medicamentosa potencial, número de medicamentos administrados e eventos adversos não relacionadas a medicamentos

Nesta análise foram incluídas a variáveis interação medicamentosa potencial e o conjunto mínimo de variáveis para o controle de confundimento. Foram empregados modelos simples com cada uma das variáveis selecionadas para explorar o efeito de risco bruto. Posteriormente, um modelo multivariado foi ajustado para verificar o efeito total da interação medicamentosa sobre o tempo de ocorrência do primeiro EAM. Variáveis com valores $p < 0,1$ do teste de Wald, no modelo simples e valores $p < 0,05$ no modelo múltiplo foram consideradas significativas.

Utilizou-se a função *coxph* do pacote *Survival* com o termo *cluster* para correção da variância. Para testar a suposição de independência do modelo AG foi verificado se a variância robusta (*robust se*) das estimativas dos parâmetros do modelo são maiores que a variância calculada do modelo de Cox tradicional (*se coef*). Variância robusta maiores que a variância do modelo de Cox usual sugere que o risco de sofrer novos episódios de eventos (alta) é de alguma forma correlacionada a episódios anteriores, ou seja, os tempos entre os eventos de um mesmo indivíduo não são independentes entre si (CARVALHO et al., 2011).

A qualidade do modelo foi avaliada por meio do coeficiente de determinação (R^2) e da medida global de qualidade do ajuste (*deviance*). O modelo múltiplo foi analisado a proporcionalidade do risco através dos resíduos de Schoenfeld. A identificação de pontos aberrantes e pontos influentes foi analisada por meio dos resíduos *deviance* e *score*, respectivamente (CARVALHO et al., 2011). Valores de p menores que 0,05 indicaram testes estatisticamente significativos.

Para a análise estatística a base de dados foi exportada e processada com o auxílio do programa R (R Core Team 2015), versão 3.3.1.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, sob o parecer número 52434716.0.0000.5240, atendendo a Resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta pesquisa em seres humanos.

5 RESULTADOS

Os resultados são apresentados em três partes, a saber:

1. Avaliação de características individuais dos pacientes associadas às interações medicamentosas potenciais indesejadas e estimativa da incidência de eventos adversos decorrentes de interações medicamentosas.
2. Avaliação do efeito da interação medicamentosa potencial indesejada sobre a ocorrência de eventos adversos a medicamento e sobre o tempo de permanência de pacientes na unidade de terapia intensiva.
3. Avaliação de características das interações medicamentosas potenciais identificadas no estudo quanto ao nível de gravidade, documentação, tempo de aparecimento do evento, mecanismo de ação, estratégia de manejo, monitoramento e potencial risco.

5.1 CARACTERÍSTICAS INDIVIDUAIS DOS PACIENTES ASSOCIADAS ÀS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS DE RELEVÂNCIA CLÍNICA CONSIDERADAS INDESEJÁVEIS E ESTIMATIVA DA INCIDÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS DECORRENTES DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NA UTI

Para o presente estudo foram considerados 354 pacientes, população com idade mediana de 63 anos (com desvio padrão de 17,9 anos, variando de 18,2 a 97,4 anos) com predominância do sexo feminino (53,1%) e brancos (55,8%). A maioria das internações na terapia intensiva foi por motivo cirúrgico (74,9%). Dos pacientes, 27,8% apresentavam elevado risco de evoluir para óbito, de acordo com o índice de Charlson.

Dos pacientes, 27 (7,6%) foram reinternados na terapia intensiva. O tempo mediano das internações na enfermaria foi de 9,8 dias (com desvio-padrão de 17,6 e intervalo interquartilico de 13 dias) e na terapia intensiva foi de 9,6 dias (com desvio-padrão de 13,5 variando de 1 a 248 dias).

Os pacientes usaram em média 13,5 (DP=9,4) medicamentos durante a internação, com variação de 2 a 55 medicamentos. Pacientes expostos a interações medicamentosas potenciais tiveram mediana de medicamentos diferentes administrados na internação significativamente superior (10) em relação aos pacientes não expostos (7) (valor $p \leq 0,05$).

Os pacientes expostos às interações medicamentosas potenciais apresentaram um tempo mediano de internação na UTI significativamente mais elevado (10 dias), quando comparados aos não expostos (3 dias) (valor $p \leq 0,05$). Tais interações estiveram associadas ao motivo de internação, a mediana de medicamentos administrados, à condição de saída e à ocorrência de

outros eventos adversos não relacionados a medicamentos. A exposição à interação medicamentosa potencial não se mostrou associada com sexo, raça, ao índice de Charlson e número de comorbidades (Tabela 1).

As condições clínicas mais frequentes classificadas pelo índice de Charlson foram tumor (30,5%), diabetes (15,5%), doença pulmonar crônica (9,3%), doença crônica do fígado e cirrose (8,2%) e doença renal severa ou moderada (7,9%). Os diagnósticos de tumor, doença crônica do fígado e cirrose, insuficiência cardíaca congestiva e doença cerebrovascular mostram-se associados às interações medicamentosas potenciais (valor $p \leq 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 1: Características demográficas e da internação de 354 pacientes na UTI Y, segundo ocorrência de interação medicamentosa potencial indesejada, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

(Continua)

Características demográficas e da internação	Sem IMP N (%) (1)	Com IMP N (%) (1)	Total N	Valor p
Faixa etária				
18-60 anos	85 (55,9)	67 (44,1)	152	0,005
61-79 anos	102 (67,5)	49(32,5)	151	
80 ou mais anos	22(43,1)	29(56,9)	51	
Sexo				
Feminino	111 (59,0)	77 (41,0)	188	0,994
Masculino	98 (59,0)	68 (41,0)	166	
Raça/Cor				
Preta	31 (67,4)	15 (32,6)	46	0,446
Parda	61 (58,7)	43 (41,3)	104	
Branca	108 (57,1)	81 (42,9)	189	
Índice de Comorbidade de Charlson (pontuação)				
0	42 (59,2)	29 (40,8)	71	0,807
1-2	106 (57,6)	78 (42,4)	184	
3-8	61 (61,6)	38 (38,4)	99	

Tabela 1: Características demográficas e da internação de pacientes na UTI Y, segundo ocorrência de interação medicamentosa potencial indesejada, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

(Conclusão)

Características demográficas e da internação	Sem IMP (1) N (%)	Com IMP (1) N (%)	Total N	Valor p
Número de comorbidades				
0	42 (59,2)	29 (40,8)	71	0,413
1	109 (61,2)	69 (38,8)	178	
2	47 (56,0)	37 (44,0)	84	
3	9 (56,2)	7 (43,8)	16	
4	2 (40,0)	3 (60,0)	5	
Motivo da internação				
Cirúrgico	178(67,2)	87 (32,8)	265	<0,001
Clínico	31 (34,8)	58 (65,2)	89	
Tempo de internação na enfermaria				
1-4 dias	115 (62,8)	68 (37,2)	183	0,308
5-9 dias	64 (54,2)	54 (45,8)	53	
10 dias ou mais	30 (56,6)	23 (43,4)	118	
Tempo de internação na UTI				
1-4 dias	150 (83,3)	30 (16,7)	180	<0,001
5-9 dias	38 (48,7)	40 (51,3)	78	
10 dias ou mais	21 (21,9)	75 (78,1)	96	
Reinternação				
Não	197 (60,2)	130 (39,8)	327	0,161
Sim	12 (44,4)	15 (55,6)	27	
Condição de saída				
Vivo	186 (66,2)	95 (33,8)	281	<0,001
Óbito	23 (31,5)	50 (68,5)	73	
Eventos adversos não relacionados a medicamentos				
Não	185(71,2)	75(28,8)	260	<0,001
Sim	24(25,5)	70(74,5)	94	

(1) Interação Medicamentosa Potencial

Tabela 2: Distribuição de frequência das condições clínicas do índice de comorbidade de Charlson, segundo a exposição das interações medicamentosas potenciais indesejada identificados em pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012

Condições clínicas do ICC (1)	Sem IM (2) N (%)	Com IM (2) N (%)	Total N (% de casos com ICC > 0)	Valor p
Tumor	82 (75,9)	26 (24,1)	108 (30,5)	<0,001
Diabetes	35 (64,8)	19 (35,2)	54 (15,3)	0,431
Doença pulmonar crônica	14 (42,4)	19 (57,6)	33 (9,3)	0,063
Doença crônica do fígado e cirrose	9 (31,0)	20 (69,0)	29 (8,2)	0,002
Doença renal severa ou moderada	12 (42,9)	16 (57,1)	28 (7,9)	0,106
Doença vascular periférica	19 (79,2)	5 (20,8)	24 (6,8)	0,062
Insuficiência cardíaca congestiva	8 (36,4)	14 (63,6)	22 (6,2)	0,044
Infarto agudo do miocárdio	13 (61,9)	8 (38,1)	21 (5,9)	0,962
Tumor maligno, metástase	13 (81,2)	3 (18,8)	16 (4,5)	0,112
Doença do tecido conjuntivo	5 (33,3)	10 (66,7)	15 (4,2)	0,071
Doença cérebro-vascular	3 (23,1)	10 (76,9)	13 (3,7)	0,016
Doença do fígado severa ou moderada	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (2,5)	0,990
Demência	4 (50,0)	4 (50,0)	8 (2,3)	0,721
AIDS	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (1,7)	0,231
Hemiplegia ou paraplegia	1 (25,0)	3 (75,0)	4 (1,1)	0,309
Úlcera	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (0,7)	-

(1) Índice de Comorbidade de Charlson

(2) Interação Medicamentosa Potencial

5.1.1 Estimativa da incidência de eventos adversos decorrentes de interações medicamentosas potenciais na terapia intensiva

Dos pacientes, 6,8% apresentaram evento adverso decorrente de interações medicamentosas (24 de 354; intervalo de 95% de confiança – IC95%: 4-9). Identificou-se 28 eventos adversos decorrentes de interações em 24 pacientes, identificados a partir de análise de efeitos esperados; recomendações de manejo e monitorização contínua; e avaliação do critério de causalidade (DRUG-REAX® System, 2016) (Figura 9). A taxa de incidência foi de 8,9 eventos por 1000 pacientes-dia (28 de 3112 pacientes-dia).

Os medicamentos administrados presentes em 3096 prescrições foram avaliados quanto à potencialidade de interação medicamentosa. Foi analisado um total de 27673 medicamentos correspondentes a 231 variedades. Destes, três (Levomepromazina, fenoterol e salbutamol) não foram avaliados quanto à interação por não fazerem parte da base de dados do DRUG-REAX® System (2016). Os fármacos Dipirona, Tenoxicam e Bromoprida foram avaliados por meio da monografia dos fármacos devido ao sistema não disponibilizar para estes fármacos, análise simultânea com os demais (Figura 9).

Dos pacientes, 263 (74%) estiveram expostos à interações medicamentosas potenciais durante o tempo de permanência na UTI. Identificados 6652 pares de 341 combinações diferentes, distribuídos em 2924 (72,7%) prescrições, o que correspondeu a uma média de 2,96 interações por prescrição, variando de 1 a 13 interações potenciais (Figura 9). A avaliação do risco de dano ao paciente (nível de gravidade) e embasamento científico das evidências clínicas (nível de documentação) das interações medicamentosas permitiu identificar que 38,4% (2549) do total das interações (n=6652) eram de relevância clínica distribuídas em 1384 prescrições, média de 1,84 interações potenciais por prescrição, variando de 1 a 11 interações.

Dos pacientes, 165 estavam expostos a pelo menos uma interação potencial de relevância clínica. Foram excluídas interações potenciais pertencentes ao protocolos clínicos da hipertensão (Captopril-Furosemida n=32, Captopril-Hidroclorotiazida n=6, Enalapril-Furosemida n=36, Enalapril-Hidroclorotiazida n=6); da analgesia e sedação (Diazepam-Morfina n=28) e o par Levotiroxina-Omeprazol n=132) por favorecer um efeito terapêutico desejável. Dos pacientes, 145 estiveram expostos a interações potenciais com 139 combinações diferentes. Verificaram-se 2309 interações potenciais distribuídas em 1264 prescrições médicas; média de 1,82 interações potenciais por prescrição, variando de 1 a 11 eventos. As 2309 interações potenciais de relevância clínica corresponderam a 411 pares repetidos ao longo das internações dos pacientes (Figura 9).

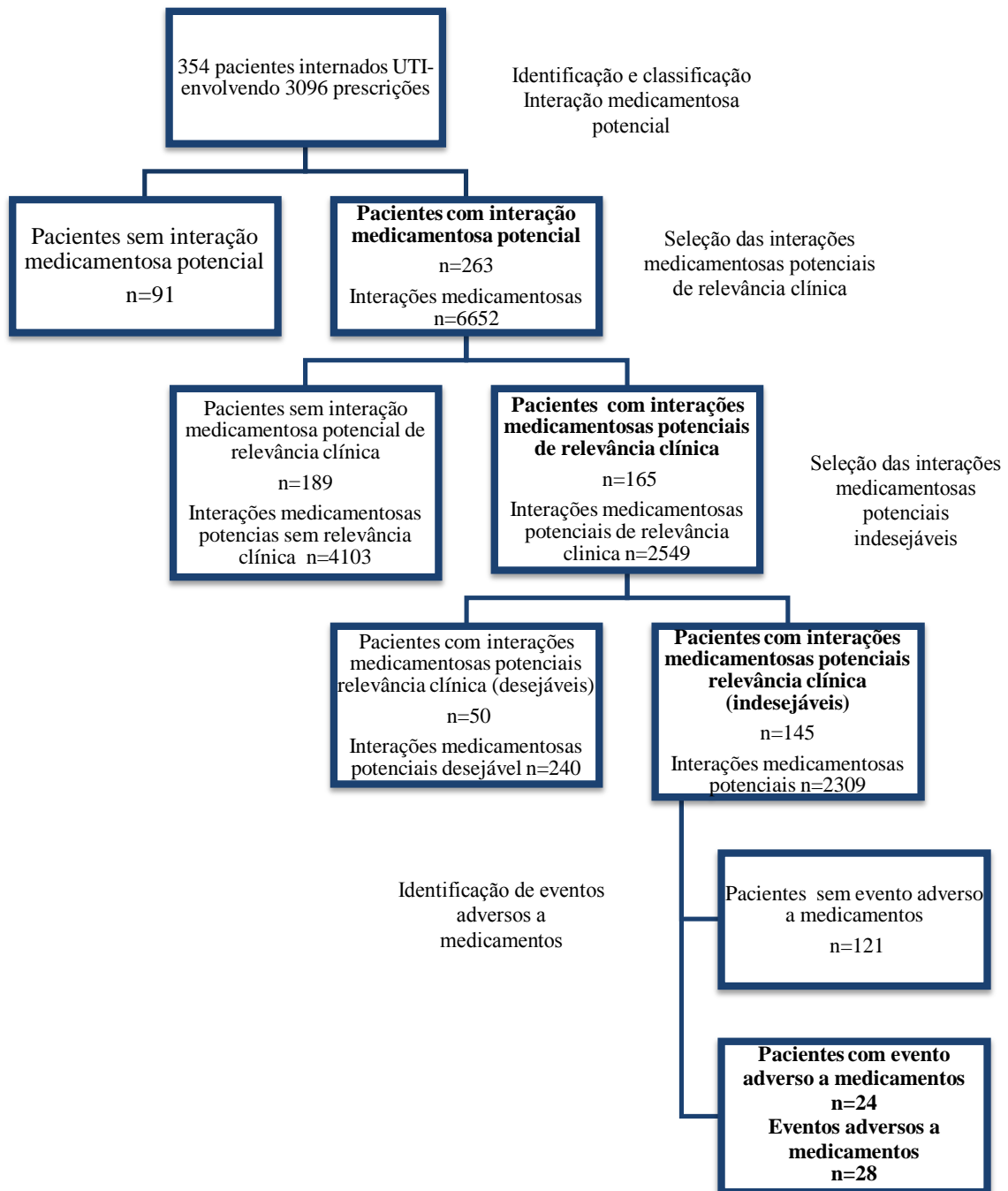


Figura 9: Incidência de eventos adversos a medicamentos oriundos das interações medicamentosas potenciais em 354 pacientes na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012.

Das 411 interações potenciais avaliadas, 43 interações (30 combinações de medicamentos) contribuíram para a ocorrência de 28 eventos adversos, sendo 27 reações adversas e 1 ineficácia terapêutica. Destas interações, os pares isoniaziada-rifampicina (n=4; 9,3%), pirazinamida-rifampicina (n=4; 9,3%) e omeprazol-varfarina (n=3; 6,9%) foram os mais frequentes para a ocorrência dos eventos (Quadro 3). Do total das interações, 27 (62,8%) foram classificadas como “importantes”, 15 (34,8%) como “moderadas” e 1 (2,4%) como “contra-indicada”. Em 52 (79%) das interações o nível de evidência é “boa” e em 9 (21%) há estudos controlados que estabeleceram de modo claro a existência do evento relacionado à interação medicamentosa (excelente). Quanto ao mecanismo de ação, 22 (51,6%) interações eram farmacocinéticas, 10 (23,2%) farmacodinâmicas, 9 (20,9%) desconhecidas e 2 interações farmacocinéticas/farmacodinâmicas.

Dos pacientes, 4 (14,3%) apresentaram 2 eventos (2 pacientes com episódios de diferentes eventos e 2 pacientes com episódios do mesmo evento) e 20 (8,5%) apresentaram somente 1 evento). Os eventos estiveram relacionados com 1 até 3 interações diferentes. Dos eventos, a hipotensão (n=7; 25%), bradicardia (n=5; 17,9%) e hemorragia (n=4; 14,4%) foram os mais frequentes (Quadro 3). Com relação ao aparecimento dos eventos, 14 (32,5%) foram evidenciados nas primeiras 24 horas do uso do par de medicamentos e em 30 (67,5%) os eventos foram manifestados tardiamente (após 24 horas). De acordo com a análise de causalidade, 13 (43,7%) eventos foram classificados como sendo prováveis de terem decorridos das interações e 15 (56,3%) como sendo possíveis.

Quadro 3: Distribuição da frequência de eventos adversos relacionados a interações medicamentosas nos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

(Continua)

Eventos adversos a medicamento		Pares de Fármacos	N	%
Reações adversas	Hipotensão		7	25,0
		Captopril-Clorpromazina	1	
		Carvedilol-Metoprolol	2	
		Claritromicina-Midazolam	1	
		Diltiazem-Metoprolol	2	
		Amiodarona-Fentanil	1	
		Fentanil-Nifedipina	1	

Quadro 3: Distribuição da frequência de eventos adversos relacionados a interações medicamentosas nos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

(Conclusão)

Eventos adversos a medicamento		Pares de Fármacos	N	%
	Bradicardia	Clonidina-Verapamil Amiodarona-Flunarizina Alprazolam-Digoxina Citalopram-Metoprolol Amiodarona-Anlodipina	5 1 1 1 1	17,9
	Hemorragia	Omeprazol-Varfarina Prednisona-Varfarina Amiodarona-Varfarina Piperaciclina-Varfarina Varfarina-Heparina Ranitidina-Varfarina Sulfametoxazol-Varfarina	4 3 1 2 1 1 1	14,4
	Hepatotoxicidade	Isoniazida-Rifampicina Pirazinamida-Rifampicina	3 3 3	10,8
	Rash cutâneo	Ácido valpróico-Fenitoína Ácido valproico-Fenobarbital Isoniazida-Rifampicina Pirazinamida-Rifampicina Carbamazepina-Metronidazol Carbamazepina-Omeprazol	3 1 1 1 1 1	10,8
	Náusea/Vômito	Digoxina-Espironolactona Digoxina-Omeprazol Digoxina-Furosemida	2 1 2 1	7,1
Ineficácia terapêutica	Convulsão	Aciclovir-Fenitoína	1 1	3,5

Entre os 145 pacientes expostos a interações medicamentosas potenciais com relevância clínica, aqueles que desenvolveram eventos adversos a medicamento apresentaram um tempo mediano de internação na UTI significativamente mais elevado (15,8 dias) em relação aos que não desenvolveram o evento (8 dias) (valor $p \leq 0,05$) (Quadro 4). Pacientes que sofreram o evento apresentaram medianas de idade, número de medicamentos administrados na internação

e de interações medicamentosas potenciais significativamente mais elevadas em relação aos que não desenvolveram o desfecho (Quadro 4). Adicionalmente, o evento não se mostrou associado ao sexo, à condição de saída e ao motivo de internação (valor $p \leq 0,05$).

Quadro 4: Características dos 145 pacientes internados na UTI Y, segundo a ocorrência de eventos adversos a medicamentos oriundos das interações medicamentosas, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

Características demográficas e da internação	Sem EAM			Com EAM			Valor p
	ITQ (1)	DP (2)	Mediana	ITQ (1)	DP (2)	Mediana	
Idade	28,2	19,7	61,3	24,5	19,1	63,4	<0,001
Tempo de internação na UTI (dias)	17	14,3	8	22	29,9	15,8	<0,001
Índice de Comorbidade de Charlson	1	0,9	1	0	0,8	1	0,134
Número de medicamentos administrados	11	9,2	18	11,2	9,5	22,5	<0,001
Número de Interações medicamentosas potenciais clinicamente relevante	2	1,8	2	3,5	3,8	3	0,023

(1) Intervalo interquartilico

(2) Desvio-padrão

No processo de avaliação de eventos adversos a medicamentos foram identificados 79 eventos em 54 pacientes na coorte com o uso de rastreadores e consenso de especialistas (segunda fase). Já a estratégia de identificação de interações medicamentosas potenciais de relevância clínica (quinta fase) identificou 28 eventos em 24 pacientes. Dos 28 eventos, 16 (14 pacientes) coincidem com aqueles identificados na segunda fase do estudo e 12 representam casos novos. Dos eventos confirmados nas duas fases, 5 casos foram de hipotensão, 2 de bradicardia, 3 de hepatotoxicidade, 3 de rash cutâneo e 3 de hemorragia (Figura 10).

Dos casos novos foram identificados 2 eventos de hipotensão relacionados ao uso dos pares amiodarona-fentanil, captopril-clorpromazina (1 episódio) e Fentanil-nifedipina (1 episódio); 3 eventos de bradicardia relacionados ao uso do par alprazolam-digoxina (1 episódio), clonidina-verapamil (1 episódio) e citalopram-metoprolol (1 episódio); 1 evento de hemorragia relacionado ao uso combinado de heparina, varfarina, piperaciclina e amiodarona; 2 eventos de náusea/vômito relacionado ao uso de digoxina com espironolactona, omeprazol e furosemida; 1 evento de equimose relacionado ao uso combinado dos anticoagulantes varfarina e heparina; 1 evento de retenção urinária relacionado ao uso do tacrolimus com omeprazol; 1 evento de hipercalemia relacionado ao uso combinado do captopril e espironolactona; e 1 evento relacionado a crise convulsiva por uso combinado da fenitoína com o aciclovir (Quadro 3).

Ao avaliar a distribuição dos 54 pacientes que tiveram EAM identificado na segunda fase quanto à exposição a interações medicamentosas potenciais, 14 pacientes (17 eventos) fazem parte do grupo de não expostos (209 pacientes) e 40 (62 eventos) foram considerados expostos à interação medicamentosa potencial (145 pacientes). Destes 62 eventos pacientes expostos a interação potencial, 46 eventos (26 pacientes) foram identificados somente na segunda fase, 16 eventos foram confirmados nas duas fases (coincidentes) e 12 eventos foram identificados somente na quarta fase (Figura 10).

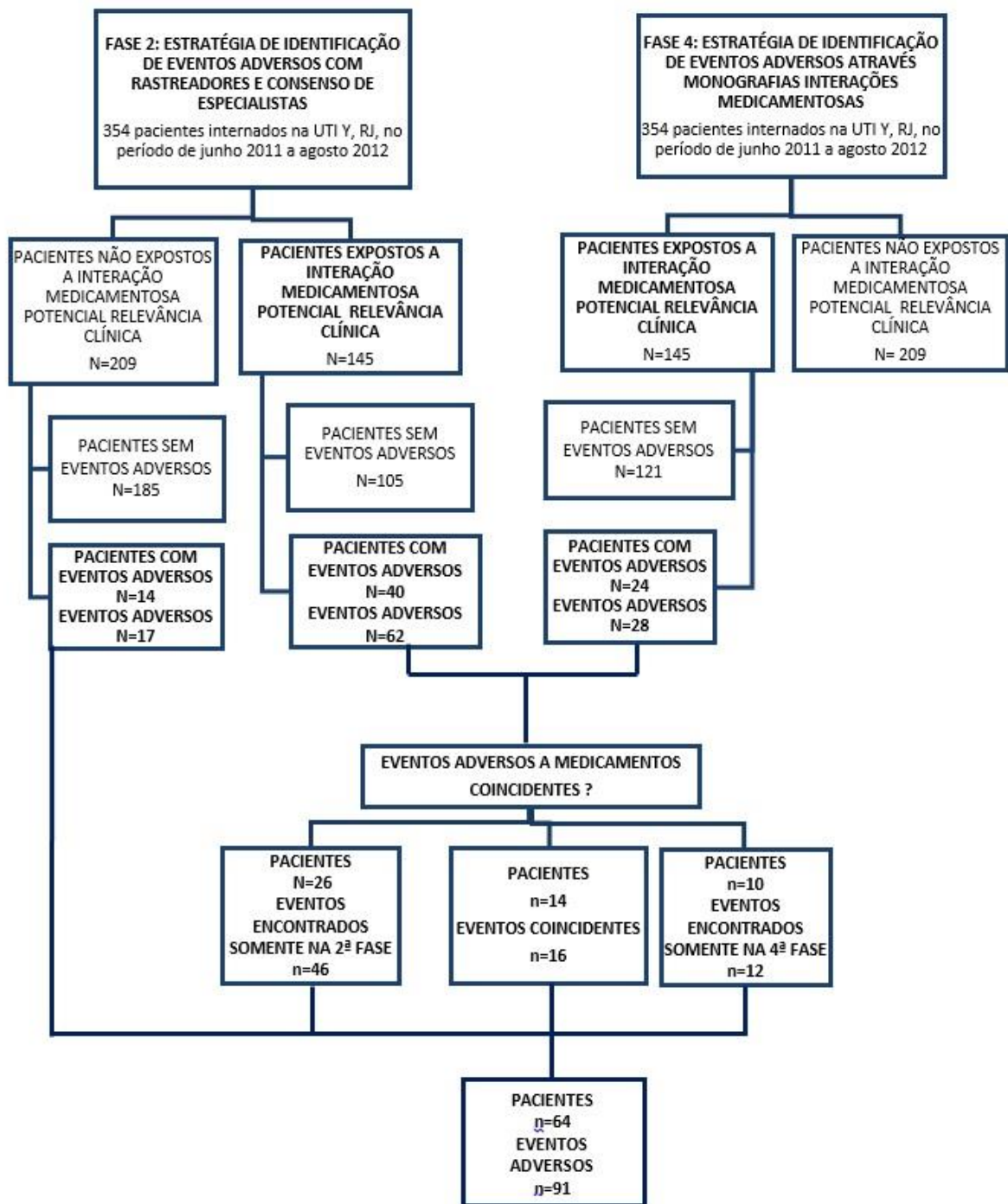


Figura 10: Estratégias de identificação de eventos adversos a medicamentos em 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

Na coorte estudada ($n=354$), 64 pacientes (18,0%) apresentaram pelo menos um EAM durante o período de internação na terapia intensiva. Verificou-se um total de 91 eventos, resultando uma taxa de incidência de 2,93 por 100 pacientes-dia. A média de eventos foi de 1,94, variando de 1 a 7 eventos no grupo de pacientes em que ocorreram os eventos. Dos EAM,

30% (n=28) foram oriundos de interações medicamentosas clinicamente relevantes.

Pacientes que desenvolveram EAM apresentaram um tempo mediano de internação na UTI significativamente mais elevado (13 dias) em relação aqueles que não desenvolveram (4 dias) (p valor $\leq 0,05$). Os eventos estiveram associados à raça, ao motivo de internação, a interação medicamentosa potencial e à ocorrência de eventos adversos prévios não relacionados a medicamentos (p valor $\leq 0,05$). O número de medicamentos diferentes administrados foi estatisticamente diferente nos grupos de comparação; sendo a mediana do número de medicamentos administrados entre aqueles que sofreram o evento mais elevada (20) do que entre os que não apresentaram o desfecho (9). Os eventos não se mostraram associados com o sexo, a idade e ao índice de Charlson (Tabela 3).

Tabela 3: Características demográficas e clínicas de pacientes internados na UTI Y, segundo a ocorrência de eventos adversos a medicamentos, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012

Características demográficas e da internação	Sem EAM	Com EAM	Total	Valor p
	N (%)	N (%)	N	
(Continua)				
Faixa etária				
18-60 anos	123 (80,9)	29 (19,1)	152	0,196
61-79 anos	129 (85,4)	22 (14,6)	151	
80 ou mais anos	38 (74,5)	13 (25,5)	51	
Sexo				
Feminino	155 (82,4)	33 (17,6)	188	0,784
Masculino	135 (81,3)	31 (18,7)	166	
Raça/Cor				
Branca	165 (87,3)	24 (12,7)	189	0,005
Parda	75 (72,1)	29 (27,9)	104	
Preta	38 (82,6)	8 (17,4)	46	
Índice de Comorbidade de Charlson (pontuação)				
0	59 (91,5)	12 (8,5)	71	0,807
1-2	152 (88,0)	32 (12,0)	184	
3-8	79 (87,9)	20 (12,1)	99	
Motivo da internação				
Cirúrgico	230 (86,8)	35 (13,2)	265	<0,001
Clínico	60 (67,4)	29 (32,6)	89	

Tabela 3: Características demográficas e clínicas de pacientes internados na UTI Y, segundo a ocorrência de eventos adversos a medicamentos, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012

Características demográficas e da internação	Sem EAM	Com EAM	Total	(Conclusão) Valor p
	N (%)	N (%)	N	
Tempo de internação na UTI				
1-4 dias	171 (95,0)	9 (3,9)	180	<0,001
5-9 dias	63 (80,8)	15 (19,2)	78	
10 dias ou mais	56 (58,3)	40 (41,7)	96	
Interação medicamentosa potencial				
Não	195 (93,3)	14 (6,7)	209	<0,001
Sim	95 (65,5)	50 (34,5)	145	
Condição de saída				
Óbito	55 (75,3)	18 (24,7)	73	0,141
Vivo	235 (83,9)	46 (16,1)	281	
Eventos adversos não relacionados a medicamentos				
Não	235 (90,4)	25 (9,6)	260	<0,001
Sim	55 (58,3)	39 (41,5)	94	

5.2 Efeito da interação medicamentosa potencial sobre o número de eventos adversos a medicamento

Avaliou-se o efeito da interação medicamentosa potencial sobre a ocorrência do EAM. Na análise exploratória observou-se que os EAMs apresentam superdispersão, ou seja, a variância (0,87) dos eventos é maior do que a sua média (0,25), o que implica que o processo de contagem não deva assumir uma distribuição de Poisson. O modelo de contagem binomial negativa foi utilizado para este evento, uma vez que esta distribuição não pressupõe média e a variância iguais.

A medida de associação estimada foi a razão de taxa de incidência de eventos adversos a medicamentos por pessoas-dia. Na análise bivariada (bruta), a associação entre o motivo de admissão, interação medicamentosa potencial e EAM foram significativas (RT=2,01, RT=1,09, respectivamente). As variáveis quantitativas (idade, índice de Charlson, número de medicamentos) foram analisadas também em categorias não evidenciando significância estatística (Tabela 4).

No modelo ajustado, pacientes admitidos na terapia intensiva por motivo clínico apresentaram maior risco para a ocorrência EAM (RT=1,83 IC 95%=1,09-3,06).

Não foram identificados indivíduos que possam influenciar as estimativas do modelo na análise gráfica (Distância de Cook x Leverage) (Apêndice C, Figura 11).

Tabela 4: Modelo binomial negativo simples e múltiplo dos fatores associados à ocorrência de eventos adversos a medicamentos em 354 pacientes internados em uma UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012

Variável	RTI(1) Bruta	IC 95% (2)	Valor p	RTI (1) ajustada (3)	IC 95% (2)	Valor p
Motivo de internação						
Cirúrgico	1	-	-	1	-	-
Clínico	2,01	1,24-3,24	0,004	1,83	1,09-3,06	0,021
Número de medicamentos administrados						
	1,00	0,98-1,03	0,454	0,98	0,95-1,02	0,479
Número de Interações medicamentosas potenciais						
	1,09	1,01-1,17	0,021	1,10	0,98-1,21	0,067
Outros Eventos adversos não relacionados a medicamentos						
Não	1	-	-	1	-	-
Sim	1,18	0,72-1,93	0,508	1,01	0,54-1,79	0,971

(1) Razão de Taxa de Incidência

(2) Intervalo de Confiança

(3) Ajustada pelo sexo, idade e índice de Charlson

5.2 AVALIAÇÃO DO EFEITO DA INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA SOBRE A OCORRÊNCIA DO PRIMEIRO EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO E O TEMPO DE PERMANÊNCIA DE PACIENTES NA TERAPIA INTENSIVA

A análise de sobrevivência foi utilizada para estimar o efeito da interação medicamentosa sobre o tempo de ocorrência do primeiro evento adverso a medicamento e também para verificar a influência sobre o tempo de permanência dos pacientes na terapia intensiva.

Na primeira abordagem, o tempo até a ocorrência do primeiro EAM foi tratado como desfecho. Avaliou-se o tempo nos pacientes internados por mais de 24 horas na unidade até a ocorrência do primeiro EAM. Ao todo foram analisados 64 eventos que ocorreram na primeira passagem (internação) do paciente na terapia intensiva.

Foram avaliadas variáveis medidas na data de admissão (idade, índice de Charlson e motivo de internação) e variáveis que mudam durante os dias de internação (tempo-dependente): número de medicamentos administrados, interação medicamentosa potencial e eventos adversos não relacionadas a medicamentos. A ocorrência do primeiro EAM esteve associado ao motivo de internação, ao uso de medicamentos, ao número de interações medicamentosas potenciais e a eventos adversos não relacionados ao medicamento (valor $p < 0,10$). No modelo ajustado, a exposição a duas ou mais interações medicamentosas potenciais mostrou um sobrerisco para ocorrência de eventos. No modelo ajustado, pacientes expostos a duas ou mais interações medicamentosas potenciais apresentam risco 2,71 vezes (ou 171%) de apresentar EAM quando aos não expostos a interação. O desenvolvimento de eventos prévios não relacionados ao medicamento apresentam maior magnitude ($HR=5,19$) para o tempo até a ocorrência do primeiro EAM revelando risco 419% maior dos que não desenvolveram eventos prévios. A quantidade de medicamentos administrados também mostrou-se fator preditivo significativo (Tabela 5).

Tabela 5: Modelo de Cox simples e múltiplo dos fatores associados com o tempo até a ocorrência do primeiro evento adverso a medicamento em 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

Variável	Hazard Ratio Bruto	IC 95% (1)	Valor p	Hazard Ratio Ajustado (2)	IC 95% (1)	Valor p
Motivo de internação						
Cirúrgico	1	-	-	1	-	-
Clínico	1,58	0,93-2,70	0,089	1,15	0,64-2,04	0,680
Número de medicamentos administrados						
2-9 medicamentos	1	-	-	1	-	-
10 ou mais medicamentos	1,81	1,22-3,22	0,032	1,23	1,02-2,89	0,042
Número de Interação medicamentosa potencial						
Ausência de interação	1	-	-	1	-	-
1 interação	1,61	0,81-3,20	0,170	1,63	0,81-3,46	0,132
2 ou mais interações	3,43	1,79-6,56	<0,001	2,71	1,32-5,54	0,005
Evento adverso não relacionado a medicamento						
Não	1	-	-	1	-	-
Sim	5,76	2,83-11,72	<0,001	5,19	2,45-10,98	<0,001

(1) Intervalo de Confiança

(2) Ajustado pelo sexo, idade e índice de Charlson

Este modelo apresenta um poder explicativo absoluto de 13,7%. Na avaliação da qualidade do modelo, os resíduos de Schoenfeld foram utilizados para avaliar o pressuposto de proporcionalidade dos riscos. O resultado global do teste de correlação linear dos resíduos das estimativas do parâmetro com o tempo de sobrevivência não rejeita a hipótese de correlação linear nula ao nível de significância de 5%. Considerando cada uma das covariáveis, os resultados do teste de correlação linear também não foram significativos. A não violação da premissa de riscos proporcionais foi verificada graficamente, a reta horizontal que mostra o efeito constante da covariável assumido sob o modelo de Cox se manteve dentro dos intervalos

de confiança da curva de suavização *spline* dos resíduos (Apêndice D, Figura 12).

Os resíduos Deviance e Escore (Dfbeta) foram utilizados para verificar a qualidade do ajuste do modelo com relação à existência de pontos aberrantes ou influentes. Foram identificadas 4 observações mal ajustadas pelo modelo que podem ser considerados como aberrantes. Não foram identificados indivíduos que influenciem fortemente a estimativa do parâmetro de cada covariável (Apêndice E, Figura 13).

Na segunda abordagem, o tempo de internação foi avaliado como variável resposta para se estudar o efeito da exposição à interação medicamentosa potencial na permanência dos indivíduos na terapia intensiva. Como o evento de análise é a alta na unidade de terapia intensiva, o termo sobrevida refere-se a pacientes que permaneceram na unidade, ou seja, aqueles que sobreviveram por mais tempo à alta. O evento foi estudado para aqueles que permaneceram por mais de 24 horas na unidade excluindo-se 8 readmissões de pacientes que retornaram à unidade em um período inferior a 30 dias. Ao todo foram analisadas 376 internações de 354 pacientes com passagem na terapia intensiva. No ajuste do modelo de riscos proporcionais de Cox, as covariáveis interação medicamentosa potencial, número de medicamentos administrados e eventos adversos não relacionados a medicamentos foram tratadas como tempo dependente. As variáveis sexo, idade, motivo de internação e índice de Charlson foram medidas no momento da admissão.

A interpretação da medida de associação de valores menores que 1 indicam menor risco do paciente de receber alta e conseqüentemente tempo prolongado na terapia intensiva. Nos modelos simples as variáveis de risco mostraram-se associadas significativamente ao tempo de permanência na terapia intensiva (valor $p < 0,1$). No modelo multivariado, o HR da interação medicamentosa potencial foi de 0,33 (IC95% 0,24-0,49). Pacientes expostos a interações medicamentosas possuem 0,33 vezes ou 67% menos o risco, em média, de receberem alta quando comparados aos pacientes não expostos à interação, evidenciando maior tempo de permanência na unidade (Tabela 6).

Pacientes internados por motivo clínico apresentam pior prognóstico para alta. A quantidade de medicamentos mostra-se importante preditor no tempo de permanência na unidade. Pacientes que receberam 10 ou mais medicamentos apresentaram 120% maior o risco de internação de menor duração na UTI do que os que receberam menos de 9 medicamentos. Outros eventos adversos não relacionados a medicamentos mostraram-se importantes na análise bruta, porém quando controlados pelas demais variáveis perde-se significância estatística.

Tabela 6: Modelo de Cox simples e múltiplo dos fatores associados com o tempo de internação em 354 pacientes na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012

Variável	Hazard Ratio Bruto	IC 95% (1)	Valor p	Hazard Ratio Ajustado (2)	IC 95% (1)	Valor p
Motivo de internação						
Cirúrgico	1	-	-	1	-	-
Clínico	0,31	0,22-0,44	0,023	0,34	0,24-0,45	0,029
Número de medicamentos administrados						
2-9 medicamentos	1	-	-	1	-	-
10 ou mais medicamentos	2,57	1,35-3,65	0,031	2,20	1,33-3,61	0,042
Interação medicamentosa potencial						
Não	1	-	-	1	-	-
Sim	0,35	0,22-0,47	0,029	0,33	0,24-0,49	0,037
Evento adverso não relacionado a medicamento						
Não	1	-	-	1	-	-
Sim	0,52	0,22-0,96	0,035	0,66	0,37-1,18	0,083

(1) Intervalo de Confiança

(2) Ajustado pelo sexo, idade e índice de Charlson

Este modelo apresenta um poder explicativo de 11,9%. A variância robusta das estimativas dos parâmetros do modelo não foi 10% maior que a variância do modelo de Cox demonstrando que o risco de sofrer novos eventos (alta) não estão correlacionados, assim permitindo a aplicação do modelo marginal AG.

Para avaliar a qualidade do modelo, os resíduos de Schoenfeld foram utilizados para avaliar o pressuposto de proporcionalidade dos riscos. O resultado global do teste de correlação linear dos resíduos das estimativas do parâmetro, com o tempo de sobrevivência não rejeita a hipótese de correlação linear nula ao nível de significância de 5%. Considerando cada uma das covariáveis, os resultados do teste de correlação linear também não foram significativos. A não violação da premissa de riscos proporcionais foi verificada graficamente, observando-se que a reta horizontal que mostra o efeito constante da covariável assumido sob o modelo de Cox se

manteve dentro dos intervalos de confiança da curva de suavização *spline* dos resíduos (Apêndice F, Figura 14).

Para verificar a qualidade do ajuste do modelo com relação à existência de pontos aberrantes ou influentes, foram utilizados os resíduos Deviance e Escore (Dfbeta). Foram identificados 13 indivíduos mal ajustados pelo modelo que podem ser considerados como aberrantes. Não foram identificados indivíduos que influenciem fortemente a estimativa do parâmetro de cada covariável (Apêndice G, Figura 15).

5.3 CARACTERÍSTICAS DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS IDENTIFICADAS NO ESTUDO QUANTO AO NÍVEL DE GRAVIDADE, DOCUMENTAÇÃO, TEMPO DE APARECIMENTO DO EVENTO, MECANISMO DE AÇÃO, ESTRATÉGIA DE MANEJO, MONITORAMENTO E POSSÍVEIS EVENTOS

Das 6652 interações medicamentosas potenciais identificadas, há um predomínio daquelas classificadas como moderadas (50,3%) e portanto, podem ser responsáveis por exacerbar o problema de saúde e/ou exigir uma intervenção na terapia medicamentosa em 203 pacientes da coorte (57%) (Quadro 5).

Cabe destacar que em aproximadamente 52% das prescrições analisadas identificou-se pelo menos uma interação classificada como “grave” ou “contra-indicada”. Tal fato expôs 62,9% da coorte (223 pacientes) a situações que poderiam envolver risco de vida ou exigir intervenção médica para minimizar ou evitar efeitos adversos graves (Quadro 5).

No conjunto das interações analisadas, em 51% os estudos científicos mostram-se insatisfatórios (documentação razoável). Nestas, os clínicos suspeitam da existência da interação pelo conhecimento farmacológico. Em um percentual elevado de interações (31%) a evidência científica disponível sugere com veemência a existência da interação, ainda que faltem estudos controlados realizados de modo adequado (classificação boa). Merece destaque que em 13% há evidência experimental, ou seja, com estudos controlados que estabeleceram a existência da interação medicamentosa. Para cerca de 3% das interações não há definição quanto ao conhecimento científico (documentação) (Quadro 5).

No que diz respeito ao tempo de aparecimento do evento adverso após o início da terapia, as interações medicamentosas potenciais apresentam, de modo geral, início tardio, ou seja, o evento adverso é manifestado 24 horas após o uso dos medicamentos (42,9%) enquanto em 17,9% o evento se manifesta de forma imediata (em até 24 horas). Em 39,2% dos casos não há especificação quanto ao tempo de aparecimento dos eventos.

Com relação ao mecanismo de ação, as interações farmacocinéticas representam 59%

do total das interações. Desta forma, a interferência de um fármaco no outro se dá na maior parte dos casos através do processo de absorção, distribuição, metabolização e excreção (Quadro 5).

Quadro 5: Distribuição de interações medicamentosas potenciais classificadas segundo nível de gravidade, documentação, tempo de aparecimento do evento e mecanismo de ação encontrados nos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012

Classificação	Pacientes		Prescrições		Interações medicamentosas potenciais	
	N	%	N	%	N	%
Gravidade						
Contra-indicado	31	8,7	117	4,0	123	1,8
Grave	223	62,9	1529	52,2	2687	40,9
Moderado	203	57,3	1703	58,2	3360	50,3
Leve	80	22,6	473	16,1	482	7,1
Documentação						
Excelente	105	39,9	731	25,0	893	13,4
Boa	148	56,2	1163	39,7	2095	31,4
Razoável	208	79,0	1623	55,5	3404	51,4
Não classificado/estabelecido	61	17,2	21	6,3	260	3,9
Tempo de aparecimento evento						
Imediato	127	35,8	939	32,1	1190	17,9
Tardio	182	51,4	1525	52,1	2856	42,9
Não especificado	229	64,1	1493	51,0	2606	39,2
Mecanismo de ação						
Farmacocinético	231	65,2	1888	64,5	3963	59,7
Farmacodinâmico	167	47,1	1061	36,2	1537	23,1
Farmacocinético/farmacodinâmico	11	3,1	32	1,0	1111	16,8
Farmacêutico	3	0,8	9	0,3	32	0,4
Desconhecido	126	35,5	842	28,7	9	0,1

Dos possíveis eventos envolvidos das interações, depressão do sistema nervoso central, distúrbios do sistema gastrointestinal (náusea, vômito, dores abdominais, diarreia) e alterações da frequência e do ritmo cardíaco (bradicardia, taquicardia e arritmia cardíaca) corresponderam

em conjunto por 54% dos possíveis eventos. Cabe destacar que o número de interações medicamentosas em quase todos os possíveis eventos é substancialmente maior que o número de prescrições médicas, evidenciando que na mesma prescrição há mais de uma interação medicamentosa com indicativo de desenvolver o mesmo evento, o que eleva o risco para a sua ocorrência (Tabela 7). Em determinadas interações, a monografia apresenta mais de um possível evento. Por isso, o total apresentado na tabela é maior do que o número de interações medicamentosas potenciais identificadas (n=6652).

Das estratégias de manejo das interações medicamentosas potenciais, a observação de sinais e sintomas após o uso dos medicamentos, o ajuste de dosagem e a utilização de medicamentos com precaução foram os mais frequentemente encontrados nas indicações das monografias das interações. Nesta coorte, no que concerne a monitorização para evitar eventos adversos, a determinação do nível de sedação (17,1%), da função respiratória (14,4%), da função cardíaca (13,6%) e das concentrações plasmáticas dos fármacos (9,3%) foram as estratégias sugeridas para evitar os eventos. Essas estratégias refletem a predominância dos possíveis eventos oriundos das interações, por exemplo o risco de depressão do sistema nervoso central é monitorado pelas funções respiratórias e nível de sedação. Cabe ressaltar que em 30% das interações medicamentosas potenciais, não há informação quanto à monitorização (Tabela 8). Em determinadas interações, a monografia apresenta mais de uma estratégia para manejo e monitorização. Por isso o total das estratégias de monitorização indicada é diferente do número de interações medicamentosas identificadas. Na variável manejo, as estratégias foram agrupadas conforme indicação da monografia da interação medicamentosa.

Tabela 7: Distribuição dos potenciais eventos adversos decorrentes de interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

Potenciais eventos adversos	Pacientes		Prescrições		Interações medicamentosas potenciais	
	N	%	N	%	N	%
Depressão do sistema nervoso central	146	55,5	946	32,3	1730	23,6
Distúrbios do sistema gastro-intestinal	146	55,5	959	32,7	1249	17,0
Distúrbios da frequência e do ritmo cardíaco	101	38,4	480	16,4	1073	14,6
Falha Terapêutica	81	30,7	559	19,1	898	12,2
Reações extrapiramidais	44	16,7	88	3,0	397	5,4
Hemorragia	36	13,6	141	4,8	190	2,5
Hepatotoxicidade	9	3,4	114	3,8	161	2,1
Hipotensão	27	10,2	97	3,3	152	2,0
Hipocalcemia	32	12,1	130	4,4	130	1,7
Hipertensão	43	16,3	98	3,3	121	1,6
Rabdomiólise	16	6,0	69	2,3	89	1,2
Convulsão	27	10,2	71	2,4	75	1,0
Tendinite/Ruptura do Tendão	12	4,5	38	1,2	71	0,9
Nefrotoxicidade	10	3,8	34	1,1	57	0,7
Hipoglicemia	8	3,0	42	1,4	44	0,6
Outros	98	37,2	111	3,7	539	8,1
Total					7320	100%

Tabela 8: Distribuição de interações medicamentosas potenciais segundo estratégias de manejo e monitoramento em 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

Estratégias	Pacientes		Prescrições		Interações medicamentosas potenciais	
	N	%	N	%	N	%
Manejo						
Monitorar sinais e sintomas	159	60,4	1000	34,1	1423	21,3
Usar com precaução	149	56,6	890	30,4	1246	18,7
Ajuste de dose	130	49,4	647	22,1	804	12,0
Monitorar sinais e sintomas/ Ajuste de dose	101	38,4	681	23,2	762	11,4
Substituir ou suspender um dos medicamentos	110	41,8	686	23,4	728	10,9
Monitorar sinais e sintomas/ Usar com Precaução	94	35,7	570	19,4	624	9,3
Observar a resposta terapêutica	39	14,8	281	9,6	320	4,8
Evitar o uso conjunto	41	15,5	251	8,5	268	4,0
Evitar uso conjunto/Ajuste de dose	16	6,0	114	3,8	118	1,7
Usar com precaução/ Ajuste de dose	40	15,5	219	7,4	221	3,3
Outros	36	13,6	117	4,0	138	2,0
Total					6652	100%
Monitoramento						
Não informado	187	71,1	1295	44,2	2081	30,8
Nível de sedação	135	51,3	949	32,4	1286	17,1
Função respiratória	116	44,6	667	22,8	1081	14,4
Função cardíaca	87	33,0	535	18,2	945	13,6
Níveis plasmáticos	57	21,6	423	14,4	627	9,3
Pressão arterial	74	28,1	261	8,9	273	3,6
Eletrólitos	44	16,7	205	7,0	218	2,9
Testes de coagulação	36	13,6	141	4,8	190	2,5
Função Hepática	9	3,4	114	3,8	161	2,1
Glicemia	15	4,2	82	1,3	84	1,1
Outros	25	9,5	70	2,3	512	6,8
Total					7477	100%

Foram apresentados no quadro 6 as interações medicamentosas potenciais mais encontradas na coorte estudada (frequência relativa acima de 1,3%). Essas interações representam em conjunto aproximadamente 43% do total das interações identificadas. A interação midazolam-omeprazol foi a mais frequente e embora considerada uma interação de gravidade “moderada” (que pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer alteração no tratamento), carece de maiores estudos científicos. A consequência clínica deriva da potencialização do midazolam, podendo provocar sedação excessiva e hipotensão.

Merece destaque a interação classificada como “grave” mais frequente observada foi o par fentanil-midazolam. Esta combinação é bastante utilizada na terapia intensiva devido ao seu efeito sinérgico para fornecer alívio e conforto da ansiedade de pacientes críticos em ventilação mecânica, sincronizar o paciente com o ventilador e otimizar a oxigenação. Mesmo sendo utilizada para fins terapêuticos, esta interação pode estar associada a eventos de sedação excessiva e hipotensão pelo seu uso inadequado.

A terceira interação mais frequente foi fluconazol-omeprazol. Esta apresenta “moderada” gravidade com evidencia experimental. A consequência clínica desta interação são as dores de cabeça, dores abdominais, diarreia e aumento das enzimas hepáticas, provocados pelo aumento da concentração do omeprazol no organismo (Quadro 6).

Quadro 6: Distribuição de interações medicamentosas potenciais classificadas quanto ao nível de gravidade, documentação e tempo de aparecimento do evento com frequência superior a 1,3% nas prescrições médicas dos pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

(Continua)

Interação medicamentosa potencial	Gravidade	Documentação	TAE (1)	Pacientes		IMP (1)	
				N	%	N	%
Midazolam-Omeprazol	Moderado	Razoável	Tardio	95	36,1	537	8,7
Fentanil-Midazolam	Grave	Razoável	Não especificado	83	31,5	445	6,6
Fluconazol-Omeprazol	Moderado	Excelente	Imediato	45	17,1	391	5,8
Fenitoína-Omeprazol	Moderado	Razoável	Tardio	32	12,1	333	5,0
Diazepam-Omeprazol	Leve	Boa	Tardio	51	19,3	291	4,3

Quadro 6: Distribuição de interações medicamentosas potenciais classificadas quanto ao nível de gravidade, documentação e tempo de aparecimento do evento com frequência superior a 1,3% nas prescrições médicas dos pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

(Conclusão)

Interação medicamentosa	Gravidade	Documentação	TAE (1)	Pacientes		IMP (2)	
				N	%	N	%
Dipirona-Heparina	Grave	Não classificado	Não especificado	48	13,5	186	2,7
Fentanil-fluconazol	Grave	Razoável	Não especificado	25	9,5	142	2,1
Fluconazol-Midazolam	Moderado	Excelente	Imediato	28	10,6	134	2,0
Carbamazepina-Omeprazol	Moderado	Boa	Tardio	20	7,6	132	1,9
Furosemida-Hidrocortisona	Moderado	Razoável	Tardio	32	12,1	130	1,9
Amiodarona-Fentanil	Grave	Boa	Imediato	20	7,6	111	1,6
Isoniazida-Rifampicina	Grave	Boa	Tardio	6	2,2	104	1,5

(1) Tempo de Aparecimento do Evento

(2) Interação Medicamentosa Potencial

Foram apresentados na tabela 9 os fármacos mais envolvidos nas interações medicamentosas potenciais (frequência superior a 1,2%): Omeprazol, fenitoína, midazolam, fentanil, fluconazol, diazepam, amiodarona, rifampicina e furosemida. Adicionalmente, das 231 combinações diferentes de interações medicamentosas encontradas no estudo, os fármacos fenitoína, fentanil, fluconazol, amiodarona e morfina representaram maiores combinações (frequência acima de 5%). Cabe destacar os fármacos fenitoína e carbamazepina, substâncias de baixo índice terapêutico, cuja dose terapêutica é bem próxima da dose tóxica, frequentes nas interações medicamentosas potenciais.

Tabela 9: Distribuição de fármacos com frequência superior a 1,2% nos pares de interações medicamentosas potenciais, prescrições dos pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

Fármacos	Pacientes		Prescrições		Combinação pares		Interação medicamentosa	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Omeprazol	172	65,4	1470	50,2	17	4,9	1947	14,6
Fenitoína	38	14,4	456	15,5	37	10,8	1277	9,5
Midazolam	108	41,0	618	21,1	12	3,5	1252	9,4
Fentanil	97	36,8	618	21,1	20	5,8	1042	7,8
Fluconazol	52	19,7	443	15,1	21	6,5	1005	7,5
Diazepam	61	23,2	319	10,9	12	3,5	448	3,3
Amiodarona	35	13,3	272	9,3	21	6,1	423	3,1
Rifampicina	6	2,2	106	3,6	16	4,6	373	2,8
Furosemida	68	25,8	276	9,4	14	4,1	346	2,6
Hidrocortisona	54	20,5	290	9,9	13	3,8	312	2,3
Dipirona	63	23,9	220	7,5	7	2,0	264	1,9
Heparina	71	27,0	251	8,5	7	2,0	261	1,9
Levotiroxina	21	7,9	151	5,1	8	2,3	246	1,8
Haloperidol	37	14,0	162	5,5	17	4,9	231	1,7
Carbamazepina	16	6,0	78	2,6	9	2,6	230	1,7
Metronidazol	26	9,8	175	5,9	10	2,9	228	1,7
Tramadol	73	27,7	160	5,4	14	4,1	195	1,7
Isoniazida	6	2,6	109	3,7	5	1,4	189	1,4
Ciprofloxacino	23	8,7	108	3,6	16	4,6	174	1,3
Sinvastatina	18	6,8	122	4,1	11	3,2	167	1,2

Os medicamentos envolvidos nas interações medicamentosas potenciais foram classificados de acordo com a Terapêutica Anatômica Química (*ATC*), que divide os medicamentos em diferentes grupos e subgrupos de acordo com órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. A maior frequência está relacionada a medicamentos que atuam nos sistemas nervoso (40,7%), Aparelho Digestivo e Metabolismo (19,3%), Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (17,7%), Aparelho cardiovascular (12,8%) e Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas (4,1%). Dos 16 subgrupos terapêuticos, classificados no segundo nível da *ATC*, verificou-se maior frequência nos subgrupos A02 (Medicamentos para tratamento de disfunções relacionado à acidez), N05 (Psicoléticos), N02 (Analgésicos), J02 (Antimicóticos

para uso sistêmico) e J01(Antibacterianos para uso sistêmico), que contribuíram com mais de 5% das interações medicamentosas (Tabela 10).

Tabela 10: Distribuição de medicamentos envolvidos em interações medicamentosas potenciais no segundo nível da classificação ATC, pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012.

Classificação ATC	N	%
A02 - Medicamentos para tratamento de disfunções relacionado à acidez	2065	15,5
N05- Psicóticos	1972	14,8
N02- Analgésicos	1661	12,4
N03- Antiepiléticos	1661	12,4
J02- Antimicóticos para uso sistêmico	1005	7,5
J01- Antibacterianos para uso sistêmico	710	5,3
J04- Antimicobacterianos	601	4,5
C01- Terapia Cardíaca	588	4,4
B01- Agentes antitrombóticos	536	4,0
C03- Diuréticos	399	2,9
A01- Preparações estomatológicas	312	2,3
H02- Corticóides para uso sistêmico	273	2,0
H03- Terapia da tireóide	246	1,8
C08 – Bloqueadores do canal de cálcio	214	1,6
C10 - Agentes redutores do colesterol	172	1,2
C09 – Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina	150	1,1
Outros	859	6,3

As interações medicamentosas classificadas segundo a gravidade como *contraindicadas*, *grave* ou *moderadas* e com nível de evidência *excelente* ou *boa* foram consideradas relevantes clinicamente (Tabela 11). Das interações identificadas, 38% são de relevância clínica, ou seja, podem causar um problema de saúde ao paciente e/ou há uma necessidade de intervenção médica na terapia medicamentosa, com um nível de evidencia científica satisfatória. Destas, 35% têm estudos controlados que estabeleceram a existência da interação e 65% sugerem com veemência a existência da interação, mas faltam estudos controlados.

Tabela 11: Distribuição das interações medicamentosas potenciais segundo o nível de gravidade e documentação identificados nas prescrições dos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho de 2012

Gravidade	Documentação	Pacientes		Prescrições		Interações medicamentosas potenciais	
		N	%	N	%	N	%
Contra-indicado	Excelente	2	0,7	11	0,3	11	0,1
	Razoável	30	11,4	107	3,6	112	1,6
Grave	Excelente	41	15,5	224	7,6	236	3,5
	Boa	77	29,2	445	15,2	581	8,7
	Razoável	170	64,6	1040	35,5	1673	25,1
	Não classificado	53	20,1	200	6,4	220	3,3
Moderado	Excelente	74	28,1	524	17,9	646	9,7
	Boa	91	34,6	668	22,8	1075	16,1
	Razoável	154	58,5	1166	39,8	1577	23,7
	Não classificado	17	6,4	39	1,3	39	0,5
Leve	Excelente	1	0,3	1	0,0	1	0,0
	Boa	73	27,7	433	14,8	439	6,5
	Razoável	11	4,1	42	1,4	42	0,6

6. DISCUSSÃO

Neste estudo a utilização de fontes de informação das interações medicamentosas como guia e análise retrospectiva dos dados dos pacientes através das evoluções diárias da equipe multiprofissional, das prescrições médicas e de enfermagem e do sumário de admissão e de alta na unidade de terapia intensiva possibilitou identificar eventos adversos relacionados a interações medicamentosas, demonstrando que a incidência desses eventos nos pacientes foi de 6,5%, estimativa em consonância com a literatura pesquisada que varia de 5% a 26% (JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009; KRÄHENBÜHL-MELCHER et al., 2007; NEBEKER et al., 2005; RAMOS, 2012; REIS; CASSIANI, 2011b). A maioria dos estudos que analisam eventos adversos a medicamentos em terapia intensiva identificam eventos adversos, como reações adversas e erros de medicação relacionados ao uso de um medicamento, contudo pesquisas que abordam a temática e avaliam interações medicamentosas são escassas.

As interações medicamentosas representaram aproximadamente 30% das causas dos EAM na coorte investigada. Esta estimativa é superior quando comparado com a pesquisa de Reis; Cassiani, (2011b), que identificaram 16% dos EAM relacionados à interação medicamentosa e inferior a encontrada por Nebecher et. al. (2005), cujas interações medicamentosas representaram 39% dos EAM identificados na pesquisa. Cabe destacar que os estudos citados apresentam diferenças na metodologia empregada e no perfil de pacientes, limitando comparações com os resultados desta pesquisa.

Quanto ao perfil dos EAMs, hipotensão arterial e bradicardia também foram frequentes em outros estudos. Plaza et.al (2010) identificaram hipotensão e bradicardia associados a interação entre fentanil (analgésico/anestésico opióide), midazolam (psicoléptico) e propofol (anestésico) como eventos mais frequentes, representando em conjunto 40% dos eventos analisados. No estudo de Reis; Cassiani (2011b), hipotensão arterial mostrou-se associada à interação fentanil-midazolam sendo o segundo maior EAM encontrado e estas interações envolveram 70% dos eventos de hipotensão arterial detectados. Os eventos de bradicardia não se mostraram associados à interação medicamentosa. Em contra partida, no estudo de Ramos (2012) foi identificado somente um caso (4,6%) de hipotensão associado à interação anlodipina-fluconazol (bloqueador canal cálcio-antimicótico uso sistêmico).

Nesta pesquisa a interação fentanil-midazolam não pode ser investigada quanto ao desenvolvimento de eventos adversos, por não ter sido atendido o critério de seleção de interações clinicamente relevantes, uma vez que para este par de medicamentos o nível de evidência (documentação) é “razoável”. Ainda assim, identificaram-se outros fármacos de classes diferentes envolvidos nas interações medicamentosas reforçando a necessidade do

cuidado e o monitoramento para o uso conjunto de: beta-bloqueadores associados a antiarrítmicos, beta bloqueadores associados a bloqueadores canal de cálcio, antipsicótico associado ao inibidor de enzima conversora de angiotensina, antiarrítmicos ao benzodiazepínicos, associações de bloqueadores canal de cálcio, analgésicos opióides com bloqueadores canal de cálcio, antibacterianos de uso sistêmico associado à benzodiazepínico.

Na pesquisa de Reis; Cassiani (2011) e de Ramos (2012), a sedação excessiva foi um dos EAMs frequentes relacionados à interação medicamentosa. Reis; Cassiani (2011) identificaram 9 (42,9%) eventos de sedação excessiva derivada da interação de fentanil-midazolam em conjunto com outras interações, 8 eventos através de relatos de excesso de sedação no prontuário e um através da utilização do flumazenil. Ramos (2012) identificou 3 (12,5%) eventos mas não apresenta os critérios que levaram à sua identificação. Das 411 interações medicamentosas potenciais analisadas quanto ao desenvolvimento dos eventos, em 33 (8%) as monografias das interações sugeriram cuidado quanto ao excesso de sedação, no entanto, em nenhuma delas foi evidenciado o evento através da escala Ramsay com nível 5 ou 6, bem como relatos em prontuários e uso de antagonista benzodiazepínicos (flumazenil).

O monitoramento constante da terapia anticonvulsivante nos pacientes em terapia intensiva deve ser considerado, principalmente quando a farmacoterapia está associada a fármacos indutores do metabolismo enzimático ou que alteram o transito gastrointestinal. Corroborando com os resultados de Ramos (2012), esta pesquisa identificou um evento de crise convulsiva (3,5%) relacionado ao uso associado de fenitoína com o antiviral aciclovir. A crise convulsiva pode ser explicada pela ação do aciclovir que diminui os níveis plasmáticos da fenitoína, favorecendo a ocorrência de episódios convulsivos. Desta forma, o monitoramento dos níveis plasmáticos de agentes anticonvulsivantes e, possivelmente, o seu ajuste de dose deva ser considerado quando a terapia contiver tais fármacos.

No que concerne à estimativa de eventos adversos a medicamentos identificados na coorte, o estudo identificou 64 (18%) pacientes com EAM, taxa de 2,93 por 100 pacientes-dia, incidência equivalente a estudos internacionais que varia entre 11,8% a 28,4% (DAVIES et al., 2009; DORMANN et al., 2000; JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009; KUNNOOR et al., 2014; OHTA et al., 2014; PAGNAMENTA et al., 2012; SEYNAEVE et al., 2011) e estudos brasileiros com variações nas frequências de EAM de 7% a 34,1% (GIORDANI; ROZENFELD; MARTINS, 2014; REIS; CASSIANI, 2011b; ROQUE; MELO, 2010). O método utilizado na identificação de eventos, o perfil dos pacientes, a técnica de extração dos dados, a racionalidade empregada na seleção de um potencial evento e a definição e o processo de confirmação do evento explicam em parte a variabilidade entre as estimativas de EAMs observados nos estudos.

Neste estudo lançaram-se duas estratégias diferentes para identificação de EAM. A primeira contou com enfermeiras, que elegeram possíveis eventos utilizando critérios explícitos, posteriormente confirmados por consenso de especialistas. Já em outra fase um farmacêutico rastreou eventos com base em julgamento pessoal, portanto, acompanhado de um grau de subjetividade. Não foram feitas reuniões de consenso de especialistas para garantir o julgamento científico correto, por causa da limitação do tempo de realização desta pesquisa. Ainda assim a relação de temporalidade entre as interações medicamentosas e os desfechos apresentados; a reprodutibilidade desses achados em outros estudos e populações e a plausibilidade biológica fortalecem a hipótese de que a associação de interações medicamentosas e dos desfechos identificados é considerada causal.

A detecção de eventos através de interações medicamentosas em revisão retrospectiva de prontuários possibilitou identificar novos eventos e ratificou a existência de outros (confirmados pelo consenso de especialistas em primeira fase).

Dos doze novos eventos identificados, em onze há pelo menos um rastreador positivo. Entretanto, na segunda fase do estudo estes eventos foram descartados e não levados para a etapa de consenso. Somente em um caso de crise convulsiva derivado da ineficácia terapêutica não há rastreador positivo.

Este fato pode estar relacionado à falta do conhecimento sobre a utilização dos medicamentos e aos critérios utilizados para definição de caso novo. Estudo brasileiro avaliou o conhecimento do enfermeiro sobre interações medicamentosas em unidade de terapia intensiva de três hospitais públicos. Os pesquisadores identificaram que aproximadamente 96% dos enfermeiros declararam necessidade de atualização em farmacologia sendo que 50% acertaram sobre o correto manejo clínico das interações medicamentosas. Dentre as interações que os enfermeiros apresentaram mais erros estão os anti-hipertensivos. Os pesquisadores destacam a importância da atualização dos profissionais a respeito dos medicamentos utilizados na terapia intensiva (FARIA; CASSIANI, 2011).

Pesquisas que avaliaram a relação entre a exposição à interação medicamentosa e a ocorrência de eventos adversos, em geral, se detêm a descrição de frequências e ao perfil do evento (NEBEKER et al., 2005; RAMOS, 2012; REIS; CASSIANI, 2011b), poucos se atêm a avaliação da associação em processos de modelagem (OBRELI-NETO et al., 2012b; PLAZA et al., 2010), possivelmente pela dificuldade de se conseguir amostras representativas. A melhoria da qualidade dos serviços em saúde requer a identificação de fatores de risco associados a eventos adversos servindo como uma importante estratégia para sua prevenção, especialmente no contexto da terapia intensiva (KANE-GILL et al., 2012; ROQUE, 2014).

Assim, com este estudo, procurou-se avaliar o efeito da exposição à interação medicamentosa sobre a ocorrência de eventos adversos mesmo não identificando nexos causais para alguns eventos.

Em estudos longitudinais a variável resposta é mensurada repetidas vezes ao longo do tempo para cada indivíduo, sendo o tempo um fator de interesse. Observa-se elevada variabilidade entre os indivíduos, ou seja, apresentam diferentes números de observações, dado que o momento de entrada e saída à coorte varia para cada caso estudado (MOLENBERGHS; VERBEKE, 2006). O presente estudo avaliou os fatores associados à interação medicamentosa potencial relacionada ao número de eventos adversos a medicamentos, por internação, por meio do modelo binomial negativo, onde o conjunto de dados apresenta superdispersão e excessos de zeros.

Os resultados desse estudo apontam que o tipo de admissão na UTI esteve associado positivamente à ocorrência de EAM, diferente de estudos que mostraram ausência de associação (DAVIES et al., 2009; REIS; CASSIANI, 2011b). A unidade estudada é separada fisicamente em unidade clínica e cirúrgica. Desta forma, os pacientes internados são atendidos por equipes de saúde diferentes e estas unidades se diferenciam quanto ao número e a disposição de leitos, proximidade em relação ao posto de enfermagem, da mesma forma quanto à terapia medicamentosa e as condições de preparo de medicamentos.

Diferente de estudos que verificam associação positiva entre o número de medicamentos e a ocorrência de EAM (CAMARGO; FERREIRA; HEINECK, 2006; DAVIES et al., 2009; GIORDANI; ROZENFELD; MARTINS, 2014; KANE-GILL et al., 2012; LOBO et al., 2013; VAN DEN BEMT et al., 2000), neste estudo não se observou associação significativa.

As diferenças nos achados podem ser explicadas, em parte, pela abordagem utilizada na modelagem de dados. Na literatura pesquisada não foram encontrados estudos específicos que na análise considerassem dados de contagem longitudinais para a ocorrência de eventos adversos a medicamentos. A maioria dos estudos utilizam regressões logísticas, sendo a variável resposta dicotômica (ocorrência de EAM), isto é presença de EAM assume valor um e ausência valor zero. Nesta investigação o processo de modelagem é do tipo contagem e assume valores inteiros e não negativos, mensurando a ocorrência de dado número de EAM em certo intervalo de tempo. Os resultados desse estudo deveriam ser comparados aos observados em pesquisas que empregam o mesmo tipo de modelagem estatística.

Não se verificou associação significativa entre o perfil de gravidade dos pacientes, definido pelo sexo, idade e índice de Charlson, e a ocorrência de EAM, corroborando com achados de algumas pesquisas (GIORDANI; ROZENFELD; MARTINS, 2014; KANE-GILL

et al., 2012; REIS; CASSIANI, 2011b). Dado o necessário ajuste de gravidade dos pacientes, utilizou-se o índice de Charlson, sistema de classificação de gravidade que utiliza dados de comorbidade e vem sendo utilizado para ajustamento de risco (GIORDANI; ROZENFELD; MARTINS, 2014; KANE-GILL et al., 2012; QUAN et al., 2005; REIS; CASSIANI, 2011b). Ainda assim, um ajuste insuficiente das estimativas das variáveis pode ter se dado neste estudo. A utilização de escalas específicas para avaliar a severidade da doença, como SAPS II, e o prognóstico de pacientes críticos com APACHE II poderiam ser implementadas no ajuste do risco. No estudo realizado por Reis;Cassiani (2011b), o índice de Charlson não se mostrou associado a EAM, no entanto a escala SAPS II mostrou associação positiva entre a suscetibilidade dos pacientes graves e EAM, podendo ser em virtude das alterações fisiológicas decorrentes da condição clínica do indivíduo. Os autores destacam que na composição do índice de SAPS II são considerados parâmetros laboratoriais que estão relacionados à insuficiência hepática e renal, condições conhecidos como fatores de risco para EAM (REIS; CASSIANI, 2011b).

O número de interações medicamentosas potenciais e outros eventos adversos não relacionados a medicamento não se mostrou associado à ocorrência EAM, diferente do esperado. Tal fato pode ser explicado, em parte, pela técnica de modelagem estatística utilizando dados agregados, o que não se aplica a dados longitudinais, com medidas repetidas e correlacionadas. Quando os dados provenientes de um estudo longitudinal são analisados como uma única observação para cada indivíduo, introduzem-se vieses nas estimativas dos parâmetros do modelo. Neste tipo de estudo, as observações do indivíduo ao longo do tempo não são independentes, sendo necessário considerar a correlação existente entre as medidas repetidas de cada unidade de análise e conseqüentemente as alterações na estimação do modelo (DIGGLE, 2013). Nesta pesquisa aplicou-se a técnica de análise de sobrevivência com os dados longitudinais referentes às variáveis associadas ao tempo até a ocorrência do primeiro evento adverso a medicamento.

Neste estudo foi estimado o efeito das variáveis associadas ao tempo até a ocorrência do primeiro evento adverso a medicamento através análise de sobrevivência. No modelo de Cox estendido as variáveis explicativas (interação medicamentosa potencial, número de medicamentos administrados e ocorrência de outros eventos adversos não relacionados a medicamentos) mudam no tempo, não há superposição dos tempos e utiliza-se a soma das observações de indivíduos sobre risco em um dado momento em que ocorreu o evento, ou seja, o conjunto de observações independentes (CARVALHO et al., 2011).

Diferente da modelagem utilizada anteriormente (dados de contagem com única

observação por indivíduo), em abordagem com dados longitudinais, no modelo de risco proporcional de Cox; a interação medicamentosa potencial e presença de eventos adversos não relacionados a medicamentos mostraram-se associados ao tempo até o desenvolvimento de EAM.

Pacientes expostos a duas ou mais interações medicamentosas potenciais indesejáveis mostraram-se em sobrerisco mesmo quando controlado pelos fatores de confundimento. (Sexo, idade, índice de Charlson, quantidade de medicamentos administrados, motivo da admissão na UTI e outros eventos adversos prévios não relacionados a medicamentos). A partir deste resultado, considera-se que avaliações periódicas da terapia medicamentosa quanto à interação medicamentosa potencial indesejada além de servir no monitoramento de possíveis reações adversas, prediz, através da quantidade de interações medicamentosas, a ocorrência de EAM. O efeito da interação medicamentosa foi controlado pela inclusão da variável que mensura o número de medicamentos, no modelo múltiplo. Desta forma, a relação encontrada não pode ser explicada pelo fato de que mais medicamentos foram administrados a pacientes que permaneceram por mais tempo, assim aumentando a probabilidade das interações medicamentosas e a ocorrência dos EAMs.

Outros eventos adversos relacionados ao cuidado, não associados a medicamentos, na terapia intensiva mostraram-se fator preditivo importante para a ocorrência de eventos adversos a medicamentos. Tais eventos são derivados de falhas no processo clínico quanto à prevenção de úlceras por pressão; dano por manejo ventilatório; complicações de procedimento; dieta, dispositivos, infraestrutura; e infecções associadas a cuidados de saúde.

Pacientes que tiveram dano relacionado a falhas nesses processos apresentam *Hazard Ratio* de 419% maior de desenvolverem EAM do que aqueles que não apresentaram esses danos. Pode-se supor que esta relação se caracteriza pelo fato de que a ocorrência de eventos adversos prévios aumenta a gravidade do caso e/ou requer mudanças na terapia medicamentosa aumentando a probabilidade para ocorrência de eventos associado a medicamentos.

Não foram encontrados estudos similares a este que abordassem a relação de eventos adversos não associados ao uso medicamento e EAM, sendo importante avançar no conhecimento sobre a relação entre estas variáveis.

Consistente com a literatura pesquisada, o uso de medicamentos mostrou associação positiva com o tempo de desenvolvimento do primeiro EAM; o sexo, idade e índice de Charlson não foram significativos. Corroborando com estes resultados, estudo realizado em uma coorte de pacientes em 12 enfermarias num hospital universitário da Inglaterra, a partir da metodologia analítica (análise de sobrevivência com modelo de regressão de Cox) para avaliar o efeito do

sexo, idade, tipo de admissão (clínico ou cirúrgico) e número de medicamentos sobre o tempo até a ocorrência da reação adversa a medicamento e encontrou resultados semelhantes à presente pesquisa. O único fator de risco significativo após a análise multivariada foi o número de medicamentos administrados ao paciente (DAVIES et al., 2009).

O tempo de permanência na UTI, verificado através da análise de sobrevivência, mostrou associação à interação medicamentosa potencial indesejada, controlada pelos potenciais confundidores. Esta associação poderia ser explicada, em parte, pelo fato de que EAM oriundos das interações exige tratamento de sintomas ou testes laboratoriais adicionais, aumentando o tempo de permanência na unidade.

O tamanho da população interfere na análise que exige um número maior de desfechos para uso de análise de sobrevivência. Ainda assim, em análise exploratória em subcoorte de pacientes expostos à interação medicamentosa potencial indesejada (145 pacientes), aqueles que apresentaram eventos tiveram um tempo mediano superior estatisticamente significativo (22 dias) quando comparados aos que não apresentaram o evento (17 dias). Resultados de pesquisas como a realizada por Davies et al. (2009); Joshua; Devi; Guido (2009) e Kane-Gill et al., (2012) também mostram associações entre eventos adversos a medicamentos e tempo de internação, contudo há que se considerar causalidade reversa, ou seja, os eventos pode ser responsáveis por aumentar o tempo de permanência na unidade ou pacientes internados em tempos maiores na unidade estão mais propensos a eventos pela circunstância do cuidado prestado ou da gravidade do caso. Pode-se também supor que um tempo maior de exposição à interação medicamentosa potencial seja necessário para o desencadeamento de manifestações clínicas e, para isso, a análise de eventos requer investigação de pacientes em tempos maiores, uma vez que 67,5% dos eventos oriundos das interações apareceram de forma tardia.

O resultado quanto exposição à interação medicamentosa potencial se assemelha o encontrado por Moura et al. (2011), em estudo utilizando análise de sobrevivência em que utilizou as variáveis interação medicamentosa potencial e quantidade de medicamentos como tempo-dependentes, identificaram diferença significativa entre o tempo de internação e interação medicamentosa potencial em pacientes na UTI, controlado pela quantidade de medicamentos, custo de hospitalização e número de procedimentos realizados.

Em reforço a estes achados, Terleira et al. (2007), ao avaliar exames laboratoriais possivelmente alterados por interações medicamentosas por meio de prontuários de pacientes imediatamente após a alta no serviço de medicina interna de um hospital geral na Espanha, encontraram associação entre interações medicamentosas e tempo prolongado de permanência hospitalar.

Investigações que permitam um aprofundamento sobre o tema proposto são necessárias abordando um volume maior de pacientes, empregando dados longitudinais com variáveis mensuradas ao longo do tempo para controlar possíveis influências nas estimativas de análise ou então avaliar um ponto de segmentação no tempo para evitar a possibilidade do viés. Devido à baixa incidência dos eventos, as estimativas nos modelos segmentados no tempo não apresentaram significância estatística e também não modificaram a direção da medida de associação, pressupondo que o *Hazard Ratio* das variáveis analisadas é constante ao longo do tempo na coorte estudada.

A estruturação do banco de dados para análise de sobrevivência foi um obstáculo a ser enfrentado, uma vez que nos dados longitudinais os tempos devem ser estruturados ordenados a cada mudança verificada nas variáveis explicativas, devendo assim, haver campos com as inclusões das datas. A construção de banco de dados com múltiplas linhas do indivíduo é complexa e sujeita a erros à medida que o número de covariáveis aumenta necessitando de inspeção cuidadosa das diversas linhas do banco de dados criado, antes de iniciar qualquer análise (CARVALHO et al., 2011).

A incidência de eventos adversos relacionados às interações medicamentosas restringe a metodologia aplicada; interações medicamentosas potenciais clinicamente relevantes identificadas através do programa computacional em uma coorte de pacientes na UTI, limitando-se assim a capacidade de extrapolar os resultados. Acredita-se que esta incidência seja maior, visto que não foi objeto de investigação avaliar todas as interações medicamentosas potenciais pela limitação do tempo de realização desta pesquisa. Neste estudo não foram avaliadas as interações fentanil-midazolam e as interações presentes em protocolos de hipertensão, associações de diuréticos e drogas cardiovasculares por considerar que são interações benéficas. Contudo, há estudos que demonstraram eventos relacionados a estas interações o que reforça a relevância de se avaliar todas as interações (NEBEKER et al., 2005; PLAZA et al., 2010; REIS; CASSIANI, 2011b).

Na revisão retrospectiva, as informações impressas no sumário de admissão e de alta e evoluções da equipe multiprofissional foram consultadas integralmente e em ordem cronológica favorecendo a análise de temporalidade na identificação dos eventos, evitando o viés retrospectivo, comum nos estudos transversais. Esta etapa desafiadora demandou bastante tempo em se avaliar as informações clínicas e do tratamento de cada paciente durante todo tempo de internação, porém facilitou a associação dos eventos relacionados a interações medicamentosas.

O subregistro de eventos de menor gravidade em prontuário possibilita a subestimação

da medida de associação. Ainda assim a qualidade do registro em unidades de terapia intensiva é reconhecidamente maior. Tal fato não é diferente na unidade estudada.

Determinados eventos relacionados às interações podem se manifestar tardiamente após a alta do paciente na unidade, e se esses eventos não causam uma nova internação na unidade, não são registrada. Em outros casos as complicações podem se manifestar no domicílio do paciente e não é detectado como decorrente da exposição à interação medicamentosa. Além disso, as reinternações podem ocorrer em outro hospital.

As estimativas das análises de sobrevivência encontradas nesta investigação podem estar relacionadas com outras variáveis que afetam o paciente durante o período de internação. Como exemplo, a mudança da gravidade do paciente durante a internação, podendo enviesar as medidas de associação. Recomenda-se nos estudos de sobrevivência em que o período de observação é extenso, assegurar que não tenha havido mudanças importantes nas características dos indivíduos e no diagnóstico ao longo do período (SZKLO; NIETO, 2007). Esta investigação, com o ajuste dos modelos para estimar o efeito da interação medicamentosa potencial indesejada no tempo até a ocorrência do primeiro EAM e no tempo de permanência na UTI, incluiu outras variáveis tratadas como tempo-dependentes; eventos adversos não relacionados a medicamentos, número de medicamentos, e mesmo assim, a estimativa de sobrevivência da interação medicamentosa potencial indesejável mostrou-se associada aos desfechos estudados.

6.1 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS

A alta complexidade do ambiente e a necessidade da terapia com vários medicamentos visando restabelecer o quadro clínico torna o paciente mais vulnerável a interações medicamentosas potenciais. Neste estudo foi identificada frequência elevada de prescrições com interações medicamentosas potenciais (72,4%), envolvendo 263 (74%) pacientes. Em estudos realizados em unidades de terapia intensiva, a frequência de pacientes com interações medicamentosas potenciais variou de 11% a 87,9% (ASKARI et al., 2013; FARZANEGAN et al., 2015; RODRIGUES et al., 2014; SIERRA et al., 1997; SMITHBURGER; KANE-GILL; SEYBERT, 2012; SPRIET et al., 2009; VANHAM et al., 2016; VIEIRA et al., 2012). Estas variações podem ser explicadas pela complexidade assistencial das UTIs, variações de sensibilidade e especificidade dos *softwares* utilizados na identificação das interações medicamentosas potenciais; critérios de seleção das prescrições e interações; e o perfil da terapia medicamentosa.

Corroborando com os achados deste estudo, pesquisa em sete unidades de terapia intensiva de hospitais de ensino no Brasil conduzida em 1124 pacientes, com auxílio do *software* (*Micromedex Drug-reax®*), avaliou informações de medicamentos administrados de prescrições nas primeiras 24 horas e 120 horas de internação quanto à presença de interação medicamentosa potencial. Os pesquisadores identificaram frequência de pacientes com interação medicamentosa potencial de 70% e 72,5% nos dois momentos de análise, respectivamente (CARVALHO et al., 2013).

Estimativas das interações potenciais das pesquisas citadas acima consideram todas as interações identificadas, desde as de gravidade “*contra-indicada*” até a “*leve*”. Considerando que os pacientes na UTI apresentam condições clínicas desfavoráveis e que sofrem alterações fisiológicas importantes, como choque, insuficiência renal e hepatopatias, pode-se supor que a identificação de uma IMP, até mesmo as menos graves, tenha importância na prevenção dos efeitos adversos (HAMMES et al., 2008; ISMAIL et al., 2013).

Esta pesquisa não se deteve a investigar os fatores associados à interação medicamentosa realizando análise de regressão multivariada. Todavia, em análise bivariada utilizando o paciente como unidade de análise; a idade, motivo de admissão, tempo de permanência na UTI, condição de saída, ocorrência de outros eventos adversos a medicamentos e número de medicamentos administrados mostraram diferenças significativas.

A maior proporção de pacientes expostos a interações medicamentosas potenciais com mais de 60 anos de idade está em conformidade com o descrito na literatura. A vulnerabilidade dos pacientes mais velhos a eventos adversos a medicamentos se deve à complexidade dos problemas clínicos e alterações fisiológicas inerentes ao envelhecimento e que afetam a farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento (SECOLI, 2010; TEIXEIRA et al., 2012; VIEIRA et al., 2012). Embora tenha apresentado diferença estatística na faixa etária, não houve diferença significativa da mediana de interações medicamentosas potenciais entre os extratos de idade observados na internação.

Embora admissão por motivo cirúrgico apresente maior proporção de pacientes expostos à IMP, pacientes admitidos por motivo clínico apresentaram mediana de IMP significativamente maior (3) do que estes pacientes (1) na internação. Em estudo seccional realizado na UTI do Ceará (REIS; CASSIANI, 2011a) e outro realizado em 3 UTIs em Santa Catarina (HAMMES et al., 2008), os pesquisadores não identificaram associação pelo tipo de admissão. A condição de saída também mostrou associação a interações medicamentosas potenciais, contudo, não houve diferença significativa entre a mediana de interações medicamentosas potenciais na internação, fato este em consonância com a literatura (MOURA,

2010; REIS; CASSIANI, 2011a).

O sexo, a raça e o índice comorbidade de Charlson não se mostraram associados à interação medicamentosa potencial. Em relação ao sexo, alguns estudos verificaram diferenças em relação ao gênero (CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006; GAGNE; MAIO; RABINOWITZ, 2008; LIMA; CASSIANI, 2009; LUBINGA; UWIDUHAYE, 2011), outros não evidenciaram associações (MOURA, 2010; MURTAZA et al., 2016; PATEL et al., 2014). O perfil do paciente, o desenho do estudo, a característica da farmacoterapia podem explicar em parte as diferenças desses achados.

Não foram encontrados na literatura estudos que analisassem associação de interações medicamentosa potenciais com índice de comorbidade de Charlson. Contudo, estudo de Reis (2009), utilizando como instrumento de gravidade o índice de SAPS II, não encontrou associação com interações medicamentosas potenciais. Em pesquisa realizada por Vieira et al. (2012) o número de diagnósticos também não se mostraram associados.

Merece destaque a associação entre interação medicamentosa potencial e eventos adversos não relacionados a medicamentos. Aproximadamente 26% (n=94) da coorte apresentou eventos adversos relacionados ao cuidado que não fosse atribuído ao uso do medicamento. Desses pacientes, 75% (n=70) estavam expostos à interação medicamentosa potencial.

Investigações sobre fatores associados à interação medicamentosa por meio de análise múltipla podem elucidar melhor a questão com o tempo de permanência na UTI e o número de medicamentos. Resultados desta pesquisa podem ter sido influenciados pelo fato de os pacientes permanecerem mais tempo na UTI e/ou utilizarem mais medicamentos, aumentando o risco à interação medicamentosa potencial. É consistente na literatura que a quantidade de medicamentos e o tempo de internação estão associados à interação medicamentosa potencial (CARVALHO et al., 2013; FARZANEGAN et al., 2015; KARAALP et al., 2016; LIMA; CASSIANI, 2009; MOURA; PRADO; ACURCIO, 2011; PATEL et al., 2014; TEIXEIRA et al., 2012).

A relevância clínica de uma interação medicamentosa pode ser determinada pela gravidade, perfil do medicamento, pelas consequências clínicas para o paciente e pela qualidade da evidencia disponível sobre a interação (AMARILES; ANDRÉS GIRALDO; JOSÉ FAUS, 2007). Nesta pesquisa 38% do total das interações medicamentosas potenciais são clinicamente relevantes, com predomínio das classificadas em “moderadas” e “graves”. Essa frequência é preocupante, visto que reflete à exposição de pacientes a interações com importância clínica podendo necessitar de intervenção terapêutica.

O número de interações “contra-indicada”, chama atenção em função de suas possíveis consequências. Foram identificadas 9 combinações diferentes de interações “contra-indicadas” distribuídas em 31 pacientes, destacando que o fármaco mais frequente nos pares foi a metoclopramida associada a agentes neurolépticos, como a risperidona, haloperidol e amitriptilina. Tais interações eleva o risco para ocorrência da síndrome neuroléptica maligna (DRUG-REAX® System, 2016). Apesar do uso combinado destes medicamentos não foram evidenciadas manifestações clínicas ou suporte terapêutico com dantroleno, bromocriptina e amantadina, medicamentos indicados para o tratamento dos sintomas decorrentes da síndrome.

Merece destaque a falta de estudos a respeito de evidências clínicas de interações. Cerca de 54% das interações identificadas (documentação razoável e não classificado) necessitam ser mais estudadas a fim de se estabelecer com segurança o risco que oferecem aos pacientes. Alguns medicamentos mais frequentes nas prescrições como dipirona, bromoprida, fenoterol e salbutamol, amplamente utilizados e comercializados no Brasil, carecem de informações e estudo sobre interações, dado que trata-se de medicamentos de uso proscrito no país sede da base de dados, Estados Unidos e por isso devem ser monitorados por outras fontes de informações sobre interações.

Das interações, em 39% delas não há conhecimento quanto ao tempo até o aparecimento do evento adverso o que dificulta relacionar os eventos à interação medicamentosa. Deste total há maior proporção de interações onde os eventos adversos se iniciam de forma tardia (42,9%) do que em relação às interações onde os eventos iniciam de forma imediata (17,9%). Destaca-se a importância dessas informações em medidas que afetam à segurança do paciente, interações de início “imediato”, há necessidade de atenção e vigilância por parte da equipe clínica. Atenção deva ser dada também às interações “tardias” pela dificuldade no reconhecimento dos eventos relacionados as mesmas e por ainda expor pacientes ao risco de desenvolver eventos fora da terapia intensiva, circunstância agravante quando os eventos se manifestam fora do ambiente hospitalar implicando na falta de aporte terapêutico devido. Esta situação demonstra a necessidade de conhecimento e da orientação farmacêutica para prever a segurança do paciente no momento da alta hospitalar (ASKARI et al., 2013; CATISTI; CRUCIOL-SOUZA, 2009).

As interações “farmacocinéticas” foram responsáveis por 59,7% das interações potenciais observadas. Este mecanismo também foi frequente na pesquisa de VIEIRA et al., (2012) que analisaram as prescrições das primeiras 24 horas e nas 120 horas de internação dos 117 pacientes em UTI de dois hospitais de ensino em Goiânia. Observaram 40,3% das interações potenciais eram de mecanismo “farmacocinético” do total das prescrições. TEIXEIRA et al., (2012) em estudo realizado em prescrições nas primeiras 24 horas de

internação, na mediana de internação e na alta da internação de 113 pacientes de três UTIs do hospital universitário da Universidade Estadual de Londrina, observaram que do total das interações identificadas (n=1242), 57,7% eram de mecanismo “farmacocinético”.

As interações medicamentosas potenciais com mecanismo de ação “farmacocinético” estão relacionadas à modificações da absorção, distribuição, metabolização e excreção do outro fármaco. Estas interações são mais difíceis de serem previstas pela equipe multiprofissional, porque ocorrem com medicamentos de princípios ativos de diferentes grupos farmacológicos, ao contrário das interações “farmacodinâmicas” que implicam aumento ou anulação no efeito dos fármacos devido à atuação nos mesmos receptores ou enzimas para promover a mesma ação farmacológica.

Assim como esperado houve baixa frequência (0,4%) de interações de mecanismo de ação “farmacêutica”. Este estudo avaliou somente os medicamentos que foram checados e administrados pela enfermagem. Mesmo assim, a pesquisa identificou o par ampicilina-gentamicina com este perfil de mecanismo de ação. Embora as penicilinas (ampicilina) e aminoglicosídeos (gentamicina) sejam frequentemente utilizadas em combinação pelo seu efeito sinérgico, há relatos que o uso combinado resulta na inativação dos aminoglicosídeos, tanto *in vitro* quando *in vivo*. Dos aminoglicosídeos, a amicacina possui maior estabilidade na presença de penicilinas, sendo o fármaco de escolha para o uso combinado (DRUG-REAX® System, 2016). Três pacientes fizeram em média 10 dias o uso combinado destes medicamentos, em um paciente havia registro de mesmo horário de administração, que poderia implicar falha terapêutica no uso do antibiótico.

A interação clinicamente relevante mais frequente foi fluconazol-omeprazol, o uso combinado destes medicamentos pode ocasionar dores de cabeça, dores abdominais, diarreia, náusea, vômitos e aumento das enzimas hepáticas. A investigação não identificou eventos oriundos deste par de medicamentos, isto pode ser explicado pela característica da coorte estudada apresentar 78% de pacientes admitidos por motivo cirúrgico e a estes estarem medicados com analgésicos e antieméticos (presentes em 85% das prescrições analisadas), impedindo o desenvolvimento desses eventos clínicos. Embora não se tenha identificado eventos desta interação, faz-se necessário o acompanhamento dos sinais e sintomas relacionadas a esta interação. No estudo de Ramos (2012), a maioria das reações adversas (25% do total) envolvia distúrbios do sistema gastrointestinal, como diarreia e vômitos, sendo a interação fluconazol-omeprazol responsável em maior parte pelo desenvolvimento de reações adversas a medicamento (RAMOS, 2012).

Os grupos farmacológicos mais envolvidos nas interações medicamentosas potenciais

incluem agentes para tratamento de disfunções relacionadas à acidez, psicóticos, analgésicos, antimicóticos e antibacterianos para uso sistêmico. Uma das estratégias de prevenção para EAM seria focar em uma vigilância ativa e instrumentos educativos para esse grupo de medicamentos.

As recomendações mais frequentes de manejo das interações medicamentosas potenciais demonstram que o uso conjunto de pares de medicamentos é permitido, desde que haja o monitoramento clínico de pacientes para garantir intervenções preventivas. Embora boa parte das interações não exista informação quanto à monitorização, talvez pela ausência de estudos, destaca-se a importância da equipe multiprofissional em registrar e monitorar os níveis de sedação; função respiratória e cardíaca; e os níveis plasmáticos dos fármacos, dado a frequência das interações medicamentosas potenciais.

Tendo em vista os riscos à exposição de interações medicamentosas no ambiente de terapia intensiva, estratégias devem ser adotadas para garantir a segurança do paciente. Uma das estratégias que visa estimular os registros da equipe é a utilização no ambiente hospitalar de sistema de informação computadorizado, de modo que toda equipe multiprofissional da unidade possa acompanhar e registrar as evoluções do paciente. Outra medida importante é o emprego de fontes de informações sobre as interações medicamentosas nesses programas, que permitam atualizações e alertas dando maior segurança à prescrição médica e ao paciente (SMITHBURGER; KANE-GILL; SEYBERT, 2012). O hospital investigado utiliza atualmente um programa computacional que proporciona a equipe de saúde o registro e visualização às evoluções do paciente, prescrição médica, resultados de alguns exames laboratoriais e dentre outras informações administrativas. Contudo, durante o período analisado não havia informações sobre interações medicamentosas.

A promoção à atenção da equipe multiprofissional ao paciente é também uma importante estratégia de prevenção. A participação do farmacêutico é fundamental nas unidades de terapia intensiva, dado que contribui para o esclarecimento de riscos e benefícios da farmacoterapia no paciente crítico e nas ações de rastreamento de eventos adversos relacionados a medicamentos (RODRIGUES et al., 2014). O conhecimento das interações medicamentosas e do monitoramento clínico do paciente torna este profissional estratégico no auxílio na prevenção da ocorrência de eventos adversos.

7 CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos nesta pesquisa pode-se concluir que:

- A incidência de pacientes expostos à interação medicamentosa potencial clinicamente relevante e considerada indesejada na coorte estudada foi de 40,9% (n=145) e a incidência de eventos adversos relacionados a estas interações foi de 6,5%, evidenciando que pequena parte das interações consideradas clinicamente relevantes se manifestarem causando danos ao paciente. Do total das interações potenciais avaliadas longitudinalmente (n=411), 10,5% contribuíram (n=43) para a ocorrência desses eventos.
- Do total dos eventos adversos a medicamentos identificados na coorte, 30% foram relacionados à interação medicamentosa. Os eventos induzidos pelas interações abrangeram em maior parte reações adversas com significância clínica como hipotensão, bradicardia e hemorragia.
- A interação medicamentosa potencial mais frequente foi o par midazolam-omeprazol, presente em 17,3% das prescrições e a interação medicamentosa potencial clinicamente relevante e considerada indesejada mais frequente foi fluconazol-omeprazol, presente em 12,6% das prescrições.
- Dentre as interações medicamentosas potenciais houve predomínio das interações classificadas como “moderadas” e “graves”, de mecanismo de ação “farmacocinético” e com estratégia de manejo clínico “monitorar os sinais e sintomas”. Somente em 38% das interações, há estudos que avaliaram evidências clínicas decorrentes das mesmas, o que demonstra riscos para a segurança na terapia medicamentosa na UTI.
- Pacientes que sofreram um evento adverso não relacionado ao uso do medicamento apresentaram risco aumentado de desenvolvimento de eventos adversos a medicamento.
- O número de medicamentos administrados mostrou-se associado à ocorrência de eventos adversos a medicamentos e ao menor tempo de UTI.
- Pacientes expostos a duas ou mais interações medicamentosas indesejadas apresentaram risco aumentando para ocorrência de EAM.
- Pacientes expostos a interações medicamentosas indesejadas apresentaram tempo prolongado na terapia intensiva.

De modo geral, a maioria dos estudos que abordam a temática se detém a descrição da frequência e da classificação de interações medicamentosas no ambiente hospitalar. Poucas pesquisas analisam os danos produzidos pelas interações medicamentosas e se prestam a

identificação de fatores de risco relacionados a estes eventos, em parte, por identificarem baixa frequência dos eventos reduzindo assim o poder estatístico. Acredita-se que o desenvolvimento de novas pesquisas, em estudos multicêntricos, possa contribuir para identificação desses fatores de risco.

8 REFERÊNCIAS

ABARCA, J. et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. **Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA**, v. 44, n. 2, p. 136–141, abr. 2004.

AMARILES, P.; ANDRÉS GIRALDO, N.; JOSÉ FAUS, M. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. **Medicina Clínica**, v. 129, n. 1, p. 27–35, jun. 2007.

ARMAHIZER, M. J. et al. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. **Journal of Critical Care**, v. 28, n. 3, p. 243–249, jun. 2013.

ARONSON, J. K. Distinguishing Hazards and Harms, Adverse Drug Effects and Adverse Drug Reactions: Implications for Drug Development, Clinical Trials, Pharmacovigilance, Biomarkers, and Monitoring. **Drug Safety**, v. 36, n. 3, p. 147–153, mar. 2013.

ASKARI, M. et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit: FREQUENCY OF DDIs IN THE ICU. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 22, n. 4, p. 430–437, abr. 2013.

ATC/DDD Index 2016 [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. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index. [acesso em 05 mai 2016].

BAGATINI, F. et al. Potential drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 1, p. 29–39, fev. 2011.

BRUNTON, L. L.; FONSECA, A. L.; COSENDEY, C. H. DE A. **Goodman & Gilman as bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2007.

BUCŞA, C. et al. How many potential drug–drug interactions cause adverse drug reactions in hospitalized patients? **European Journal of Internal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 27–33, jan. 2013.

CAMARGO, A. L.; FERREIRA, M. B. C.; HEINECK, I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, n. 2, p. 143–149, 1 fev. 2006.

CARIBÉ, R. A. et al. Potenciales interacciones medicamentosas en pacientes con sepsis internados en la unidad de terapia intensiva. **Farmacia Hospitalaria**, v. 37, n. 5, p. 383–387, 2013.

CARVALHO, R. E. F. L. DE et al. Prevalence of drug interactions in intensive care units in Brazil. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 2, p. 150–157, 2013.

CARVALHO, M. S. et al. **Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em saúde**. 2 edicao ed. Fiocruz 432 p. Rio de Janeiro 2001.

CATISTI, D. G.; CRUCIOL-SOUZA, J. M. Comparação de Fontes Bibliográficas Para o Diagnóstico Farmacoterapêutico de Interações Medicamentosas. **Lat. Am. J. Pharm**, v. 28, n. 5, p. 682–7, 2009.

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

CHATSISVILI, A. et al. Potential drug–drug interactions in prescriptions dispensed in community pharmacies in Greece. **Pharmacy World & Science**, v. 32, n. 2, p. 187–193, abr. 2010.

CLASSEN, D. Medication safety: moving from illusion to reality. **JAMA**, v. 289, n. 9, p. 1154–1156, 5 mar. 2003.

COLLAZO CARRERA, S.; IGLESIAS JUSDADO, M.; VILLANUEVA LABORDA, J. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes paliativos. **Medicina Paliativa**, set. 2014.

CORTES, T. R.; FAERSTEIN, E.; STRUCHINER, C. J. Utilização de diagramas causais em epidemiologia: um exemplo de aplicação em situação de confusão. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 8, 2016.

CRUCIOL-SOUZA, J. M.; THOMSON, J. C. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. **Clinics**, v. 61, n. 6, p. 515–520, 2006.

CULLEN, D. J. et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. **Critical care medicine**, v. 25, n. 8, p. 1289–1297, 1997.

DAVIES, E. C. et al. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes. **PLoS ONE**, v. 4, n. 2, 11 fev. 2009.

DECHANONT, S. et al. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis: HOSPITAL ADMISSIONS/VISITS ASSOCIATED WITH DDIs. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 23, n. 5, p. 489–497, maio 2014.

Dicionário de especialidades farmacêuticas: DEF 2014. Rio de Janeiro: EPUC, 2012.

DIGGLE, P. (ED.). **Analysis of longitudinal data.** Second Paperback Edition ed. Oxford: Oxford University Press, 2013.

DOBSON, A. J.; BARNETT, A. **An Introduction to Generalized Linear Models, Third Edition.** 3 edition ed. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC, 2008.

DORMANN, H. et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. **Drug Safety**, v. 22, n. 2, p. 161–168, fev. 2000.

DRUG-REAX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www-micromedexsolutions-com.ez29.capes.proxy.ufrj.br/> (citado:06 fev. 16).

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **Lancet (London, England)**, v. 356, n. 9237, p. 1255–1259, 7 out. 2000.

FARIA, L. M. P. DE; CASSIANI, S. H. DE B. Medication interaction: knowledge of nurses in intensive care units. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 24, n. 2, p. 264–270, 2011.

FARZANEGAN, B. et al. Potential drug-drug interactions in cardiothoracic intensive care unit of a pulmonary teaching hospital. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 55, n. 2, p. 132–136, fev. 2015.

FERNÁNDEZ DE PALENCIA ESPINOSA, M. A. et al. Pharmacoepidemiological study of drug–drug interactions in onco-hematological pediatric patients. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 36, n. 6, p. 1160–1169, dez. 2014.

FOWLER, R. A. et al. Sex-and age-based differences in the delivery and outcomes of critical care. **CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 177, n. 12, p. 1513–1519, 4 dez. 2007.

FOX, J. **Applied Regression Analysis and Generalized Linear Models**. [s.l.] SAGE Publications, 2015.

GAGNE, J. J.; MAIO, V.; RABINOWITZ, C. Prevalence and predictors of potential drug-drug interactions in Regione Emilia-Romagna, Italy. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 33, n. 2, p. 141–151, abr. 2008.

GIORDANI, F.; ROZENFELD, S.; MARTINS, M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. **BMC Pharmacology & Toxicology**, v. 15, 2014.

GREENLAND, S.; PEARL, J.; ROBINS, J. M. Causal Diagrams for Epidemiologic Research. **Lippincott Williams & Wilkins**, v. 10, n. 1, p. 37–48, 1999.

HAMMES, J. A. et al. Potential drug interactions prevalence in intensive care units. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 20, n. 4, p. 349–354, 2008.

HIGGINS, T. L. et al. Early indicators of prolonged intensive care unit stay: impact of illness severity, physician staffing, and pre-intensive care unit length of stay. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 1, p. 45–51, jan. 2003.

HUGHES, M. et al. Outcome of long-stay intensive care patients. **Intensive Care Medicine**, v. 27, n. 4, p. 779–782, 1 abr. 2001.

ISMAIL, M. et al. Potential drug–drug interactions in internal medicine wards in hospital setting in Pakistan. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 35, n. 3, p. 455–462, jun. 2013.

JOSHUA, L.; DEVI, P.; GUIDO, S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 18, n. 7, p. 639–645, jul. 2009.

KANE-GILL, S. L. et al. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. **Critical care medicine**, v. 40, n. 3, p. 823, mar. 2012.

KARAALP, A. et al. Potential drug–drug interactions in a medical intensive care unit of a university hospital. **TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES**, v. 46, p. 812–819, 2016.

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

KRAMER, A. A.; ZIMMERMAN, J. E. A predictive model for the early identification of patients at risk for a prolonged intensive care unit length of stay. **BMC Medical Informatics and Decision Making**, v. 10, p. 27, 2010.

KUNNOOR, N. S. et al. Age- and gender-related differences in drug utilisation and adverse drug reaction patterns among patients in a coronary care unit. **Singapore Medical Journal**, v. 55, n. 4, p. 221–228, abr. 2014.

LAUPLAND, K. B. et al. Long-term mortality outcome associated with prolonged admission to the ICU. **Chest**, v. 129, n. 4, p. 954–959, abr. 2006.

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

LOBO, M. G. A. DE A. et al. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. **BMC Pharmacology & Toxicology**, v. 14, p. 5, 2013.

LÓPEZ, O.; JOSÉ, M. Medication Errors and Risk Management. **Revista Española de Salud Pública**, v. 77, n. 5, p. 527–540, out. 2003.

LUBINGA, S. J.; UWIDUHAYE, E. Potential drug-drug interactions on in-patient medication prescriptions at Mbarara Regional Referral Hospital (MRRH) in western Uganda: prevalence, clinical importance and associated factors. **African health sciences**, v. 11, n. 3, 2011.

MARENGONI, A. et al. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug–drug interactions. **European Journal of Internal Medicine**, v. 25, n. 9, p. 843–846, nov. 2014.

MELO, E. C. P. **Infarto agudo do miocárdio no Município do Rio de Janeiro: qualidade dos dados, sobrevida e distribuição espacial**. Tese de Doutorado - Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2004.

MENESES, A. DE; MONTEIRO, H. S. Prevalencia de interações medicamentosas. **Rev. bras. ter. intensiva**, v. 12, n. 1, p. 4–7, mar. 2000.

MICROMEDEX® 2.0, [electronic version]. Truven Heath Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions.com.ez29.capes.proxy.ufrj.br>> Acesso em: 06 fev. 15.

MOLENBERGHS, G.; VERBEKE, G. **Models for Discrete Longitudinal Data**. [s.l.] Springer Science & Business Media, 2006.

MONTEIRO, C.; MARQUES, F. B.; RIBEIRO, C. F. Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 23, n. 1, p. 63–73, 1 jan. 2007.

MORALES-OLIVAS, F. J.; ESTAÑ, L. Interacciones medicamentosas. Nuevos aspectos. **Medicina clínica**, v. 127, n. 7, p. 269–275, 2006.

MOURA, C.; PRADO, N.; ACURCIO, F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit. **Clinical drug investigation**, v. 31, n. 5, p. 309–316, 2011.

MOURA, C. S.; RIBEIRO, A. Q.; STARLING, S. M. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do Hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 596–601, 2007.

MOURA, C. S. DE. **Interações medicamentosas em pacientes hospitalizados: exposição, relação com indicadores de internação e intervenção**. Tese de Doutorado. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/LFSA-8F3HCP>>. Acesso em: 16 fev. 2017.

MURTAZA, G. et al. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. **Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society**, v. 24, n. 2, p. 220–225, mar. 2016.

NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239–245, 1 ago. 1981.

NEBEKER, J. R. et al. High Rates of Adverse Drug Events in a Highly Computerized Hospital. **Archives of Internal Medicine**, v. 165, n. 10, p. 1111–1116, 23 maio 2005.

NUCKOLS, T. K. Identifying risk factors for adverse drug events in intensive care unit provides actionable opportunities to customize medication management*: **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 3, p. 998–999, mar. 2012.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Incidence and Predictors of Adverse Drug Reactions Caused by Drug-Drug Interactions in Elderly Outpatients: A Prospective Cohort Study. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 15, n. 2, p. 332–343, 1 maio 2012a.

OBRELI-NETO, P. R. et al. Adverse drug reactions caused by drug–drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 12, p. 1667–1676, dez. 2012b.

OHTA, Y. et al. Influence of adverse drug events on morbidity and mortality in intensive care units: the JADE study. **International Journal for Quality in Health Care: Journal of the International Society for Quality in Health Care**, v. 26, n. 6, p. 573–578, dez. 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. **World Health Organization Technical Report Series**, v. 498, p. 1–25, 1972.

ORTEGA, M. J.; DOMÍNGUEZ-GIL, A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. **Farmacia Hospitalaria**, v. 24, n. 4, p. 258–266, 1 jul. 2000.

PAGNAMENTA, A. et al. Adverse event reporting in adult intensive care units and the impact of a multifaceted intervention on drug-related adverse events. **Annals of Intensive Care**, v. 2, n. 1, p. 47, 22 nov. 2012.

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

PLAZA, J. et al. Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. **Revista médica de Chile**, v. 138, n. 4, p. 452–460, 2010.

QUAN, H. et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. **Medical Care**, v. 43, n. 11, p. 1130–1139, nov. 2005.

RAMOS, G. V. Eventos adversos relacionados a interações medicamentosas em pacientes com SIDA em terapia intensiva. Dissertação de Mestrado. Disponível em: <<http://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/9083>>. Acesso em: 20 ago. 2015.

R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: URL <http://www.R-project.org/>.

REIS, A. M. M. et al. Prevalence and clinical significance of interactions drug-enteral nutrition in Intensive Care Units. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 67, n. 1, p. 85–90, fev. 2014.

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

REIS, A. M. M.; CASSIANI, S. H. D. B. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 6, p. 625–632, jun. 2011b.

RODRIGUES, A. T. et al. Clinical relevancy and risks of potential drug–drug interactions in intensive therapy. **Saudi Pharmaceutical Journal**, dez. 2014.

RODRÍGUEZ-TEROL, A. et al. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. **Farmacia Hospitalaria**, v. 33, n. 3, p. 134–146, 2009.

ROQUE, K. E. **Avaliação dos incidentes relacionados à segurança do paciente na unidade de terapia intensiva: um estudo prospectivo**. Tese de Doutorado—Escola de Enfermagem: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2014.

ROQUE, K. E.; MELO, E. C. P. Adjustment of evaluation criteria of adverse drug events for use in a public hospital in the State of Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, n. 4, p. 607–619, dez. 2010.

ROQUE, K. E.; TONINI, T.; MELO, E. C. P. Adverse events in the intensive care unit: impact on mortality and length of stay in a prospective study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 10, out. 2016.

ROSA, M. B. **Erros de medicação em um hospital de referência de Minas Gerais, 2001**. Dissertação de Mestrado. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/AGPA-5L6F6B>>. Acesso em: 24 ago. 2015.

ROTHSCHILD, J. M. et al. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. **Critical Care Medicine**, v. 33, n. 8, p. 1694–1700, ago. 2005.

RUNCIMAN, W. et al. Towards an International Classification for Patient Safety: key concepts and terms. **International journal for quality in health care: journal of the International Society for Quality in Health Care / ISQua**, v. 21, n. 1, p. 18–26, fev. 2009.

SCHULER, J. et al. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 120, n. 23–24, p. 733–741, dez. 2008.

SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 35, n. 1, p. 28–34, 2001.

SECOLI, S. R. Polypharmacy: interaction and adverse reactions in the use of drugs by elderly people. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 1, p. 136–140, fev. 2010.

SEYNAEVE, S. et al. Adverse drug events in intensive care units: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. **American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses**, v. 20, n. 6, p. e131-140, nov. 2011.

SHI, Q. et al. A 6-year retrospective study of adverse drug reactions due to drug-drug interactions between nervous system drugs. **Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 52, n. 05, p. 392–401, 1 maio 2014.

SIERRA, P. et al. [Potential and real drug interactions in critical care patients]. **Revista Española De Anestesiología Y Reanimación**, v. 44, n. 10, p. 383–387, dez. 1997.

SMITH, K. M. et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions in neurosurgical intensive care patients. **Neurosurgery**, v. 58, n. 3, p. 426–431, 2006.

SMITHBURGER, P. L.; KANE-GILL, S. L.; SEYBERT, A. L. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved: Drug-drug interactions in the medical ICU. **International Journal of Pharmacy Practice**, v. 20, n. 6, p. 402–408, dez. 2012.

SPRIET, I. et al. Mini-series: II. clinical aspects. clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU. **Intensive Care Medicine**, v. 35, n. 4, p. 603–612, abr. 2009.

SULTANA, J.; CUTRONEO, P.; TRIFIRÒ, G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 4, n. 5, p. 73, 2013.

SZKLO, M.; NIETO, J. **Epidemiology: Beyond the Basics**. Jones & Bartlett Learning, 2007.

TATRO, D. S. **Drug Interaction Facts 2015**. 1 edition Facts and Comparisons, 2015.

TEIXEIRA, J. J. V. et al. Potential Drug-Drug Interactions in Prescriptions to Patients over 45 Years of Age in Primary Care, Southern Brazil. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, p. e47062, 10 out. 2012.

TERLEIRA, A. et al. Effect of drug-test interactions on length of hospital stay. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 16, n. 1, p. 39–45, jan. 2007.

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

TOBI, K.; AMADASUN, F. Prolonged stay in the Intensive Care Unit of a tertiary hospital in Nigeria: Predisposing factors and outcome. **African Journal of Medical and Health Sciences**, v. 14, n. 1, p. 56, 2015.

UIJTENDAAL, E. V. et al. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. **Pharmacotherapy**, v. 34, n. 3, p. 213–219, mar. 2014.

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

VAN DEN BEMT, P. M. et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. **Pharmacy world & science: PWS**, v. 22, n. 2, p. 62–66, abr. 2000.

VAN LEEUWEN, R. W. F. et al. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. **British Journal of Cancer**, v. 108, n. 5, p. 1071–1078, 19 mar. 2013.

VANHAM, D. et al. Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? **Journal of Critical Care**, v. 38, p. 97–103, 4 out. 2016.

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

VONBACH, P. et al. Prevalence of drug–drug interactions at hospital entry and during hospital stay of patients in internal medicine. **European Journal of Internal Medicine**, v. 19, n. 6, p. 413–420, out. 2008.

WILLIAMS, T. A. et al. Effect of length of stay in intensive care unit on hospital and long-term mortality of critically ill adult patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 104, n. 4, p. 459–464, 1 abr. 2010.

ZAMPIERI, F. G. et al. Admission factors associated with prolonged (>14 days) intensive care unit stay. **Journal of Critical Care**, v. 29, n. 1, p. 60–65, fev. 2014.

APÊNDICE A - Formulário de coleta de interação medicamentosa de pacientes em unidade terapia intensiva, RJ.

I - Dados medicamentos administrados

1. ID do paciente: _____ 2. Data da prescrição: ____/____/____ (dd/mm/aaaa) 3. Número formulário: _____

4. Total de medicamentos administrados: _____ 5. Há interação? () Sim () Não 6. Total de interações: _____

7. Classificação Interação medicamentosa 8. Total IM relevância clínica: _____

	PAR MEDICAMENTOS	Gravidade	Tempo aparecimento evento	Nível de evidência	Mecanismo de ação	IM relevância clínica
IM1	_____ x _____	1.() Contra-indicado 2.() Grave 3.() Moderado 4.() Leve 5.() Desconhecido	1.() Imediato 2.() Tardio 3.() Não especificado	1.() Excelente 2.() Boa 3.() Razoável 4.() Pobre 5.() Improvável	1.() Farmacocinético 2.() Farmacodinâmico	1.() Sim 2.() Não
IM2	_____ x _____	1.() Contra-indicado 2.() Grave 3.() Moderado 4.() Leve 5.() Desconhecido	1.() Imediato 2.() Tardio 3.() Não especificado	1.() Excelente 2.() Boa 3.() Razoável 4.() Pobre 5.() Improvável	1.() Farmacocinético 2.() Farmacodinâmico	1.() Sim 2.() Não
IM3	_____ x _____	1.() Contra-indicado 2.() Grave 3.() Moderado 4.() Leve 5.() Desconhecido	1.() Imediato 2.() Tardio 3.() Não especificado	1.() Excelente 2.() Boa 3.() Razoável 4.() Pobre 5.() Improvável	1.() Farmacocinético 2.() Farmacodinâmico	1.() Sim 2.() Não
IM4	_____ x _____	1.() Contra-indicado 2.() Grave 3.() Moderado 4.() Leve 5.() Desconhecido	1.() Imediato 2.() Tardio 3.() Não especificado	1.() Excelente 2.() Boa 3.() Razoável 4.() Pobre 5.() Improvável	1.() Farmacocinético 2.() Farmacodinâmico	1.() Sim 2.() Não
IM5	_____ x _____	1.() Contra-indicado 2.() Grave 3.() Moderado 4.() Leve 5.() Desconhecido	1.() Imediato 2.() Tardio 3.() Não especificado	1.() Excelente 2.() Boa 3.() Razoável 4.() Pobre 5.() Improvável	1.() Farmacocinético 2.() Farmacodinâmico	1.() Sim 2.() Não

*Interação medicamentosa ** *Anatomical Therapeutic Chemical*

APÊNDICE B - FORMULÁRIO DE COLETA DE POTENCIAIS EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS À INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA POTENCIAL EM PACIENTES DE UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

II - Análise de potencial evento adverso

1. ID do paciente: _____ 2. Nº formulário coleta interação: _____

3. Nº Interação medicamentosa com relevância clínica:

3.1 () IM1 3.2 () IM2 3.3 () IM3 3.4 () IM4 3.5 () IM5

4. Qual(is) tipo(s) de monitorização a monografia recomenda?

4.1 () Função cardiovascular 4.2 () Função hepática 4.3 () Função Renal 4.4 () Função respiratória 4.5 () Função trato gastro intestinal 4.6 () Pressão arterial 4.7 () Glicemia
4.8 () Eletrólitos 4.9 () Nível de sedação 4.10 () Níveis plasmáticos 4.11 () Outros: _____
4.12 () Sem recomendação

Obs: _____

5. Qual(is) tipo(s) de manejo a monografia recomenda?

5.1 () Substituir ou suspender um dos medicamentos 5.2 () Evitar o uso conjunto 5.3 () Mudar a via de administração 5.4 () Ajustar a dosagem 5.5 () Avaliar o risco benefício 5.6 () Observar a resposta terapêutica
5.7 () Usar com precaução 5.8 () Otimizar o horário de administração 5.9 () Monitorar sinais e sintomas
5.10 () Adicionar outro medicamento 5.11 () Outros: _____
5.12 () Sem recomendação

Obs: _____

Investigação prontuário eletrônico

6. Houve potencial(is) evento(s) adverso(s)? () Sim () Não 7. Total evento(s) adverso(s): _____

7. Em qual horário ocorreu(ram) o(s) evento(s)? _____

8. O potencial evento adverso foi identificado durante o tempo de aparecimento recomendado pela monografia? () Sim () Não Em caso de "Não", qual o tempo após o uso do medicamento? _____

9. Qual foi o potencial evento adverso?

9.1 () Hipertensão 9.2 () Hipotensão 9.3 () Hepatotoxidade 9.4 () Nefrotoxidade 9.5 () Depressão respiratória 9.6 () Hemorragia 9.7 () Diarréia 9.8 () Vômitos 9.9 () Náuseas 9.10 () Hiponatremia
9.11 () Hipocalemia 9.12 () Hipercalemia 9.13 () Depressão sistema nervoso central
9.14 () Neurotoxidade 9.14 () Cardiotoxicidade 9.15 () Rabdomiólise 9.16 () Hemorragia
9.17 () Hiperglicemia 9.18 () Hipoglicemia 9.19 () Intoxicação digitalica 9.20 () Sedação
9.21 () Comprometimento função motora 9.22 () Rash cutâneo 9.23 () Outros: _____

10. Causalidade (Algoritmo de Naranjo)

2/2

Questões	Sim	Não	Desconhecido	Pontuação
1. Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+ 1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração dos pares dos fármacos?	+ 2	-1	0	
3. A reação melhorou quando os pares dos fármacos foi suspenso?	+1	0	0	
4. A reação reapareceu quando da sua re-admissão?	+ 2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	- 1	+ 2	0	
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	- 1	+ 1	0	
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	+ 1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	+ 1	0	0	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+ 1	0	0	
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+ 1	0	0	

Somatório de *scores* Algoritmo Naranjo

Somatório dos Scores	Classes de causalidade
9 ou +	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou -	Duvidosa

11. Pontuação (Naranjo): _____

APÊNDICE C - RESÍDUOS DO MODELO BINOMIAL NEGATIVO PARA O DESFECHO NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS OCORRIDOS NOS PACIENTES INTERNADOS NA UTI Y, RIO DE JANEIRO, AGOSTO DE 2011 A JULHO 2012

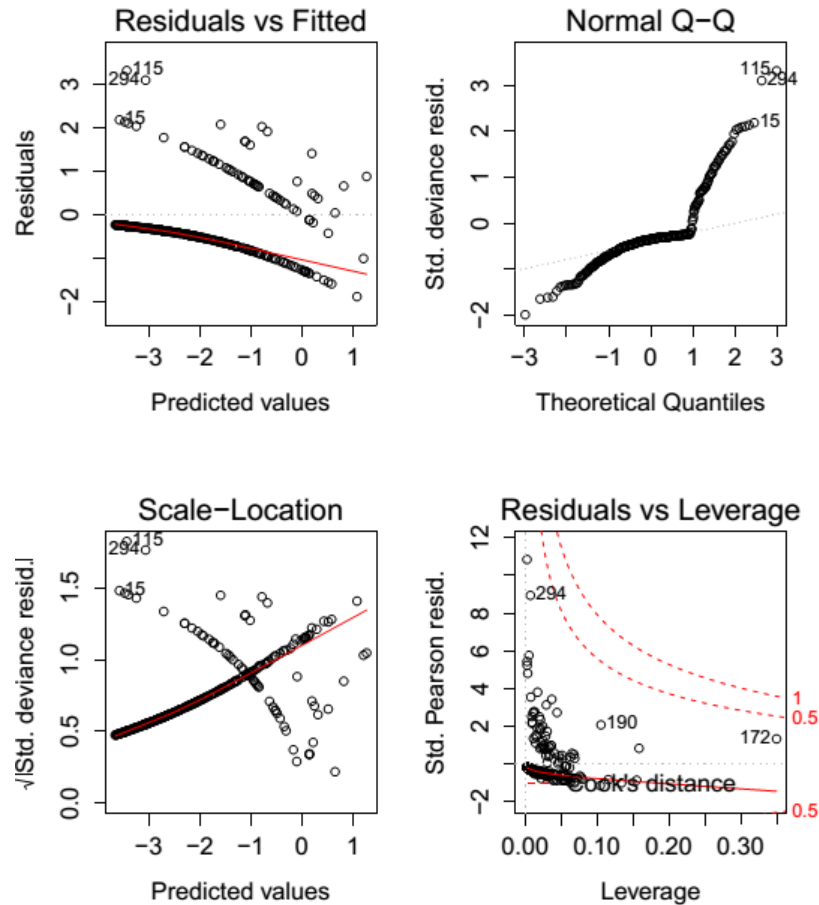


Figura 11: Gráfico dos resíduos do modelo binomial negativo para o desfecho número de eventos adversos a medicamentos dos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012.

APÊNDICE D - RESÍDUOS SCHOENFELD DO MODELO COX ESTENDIDO PARA O DESFECHO TEMPO ATÉ PRIMEIRA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTO NOS PACIENTES INTERNADOS NA UTI Y, RIO DE JANEIRO, AGOSTO DE 2011 A JULHO 2012.

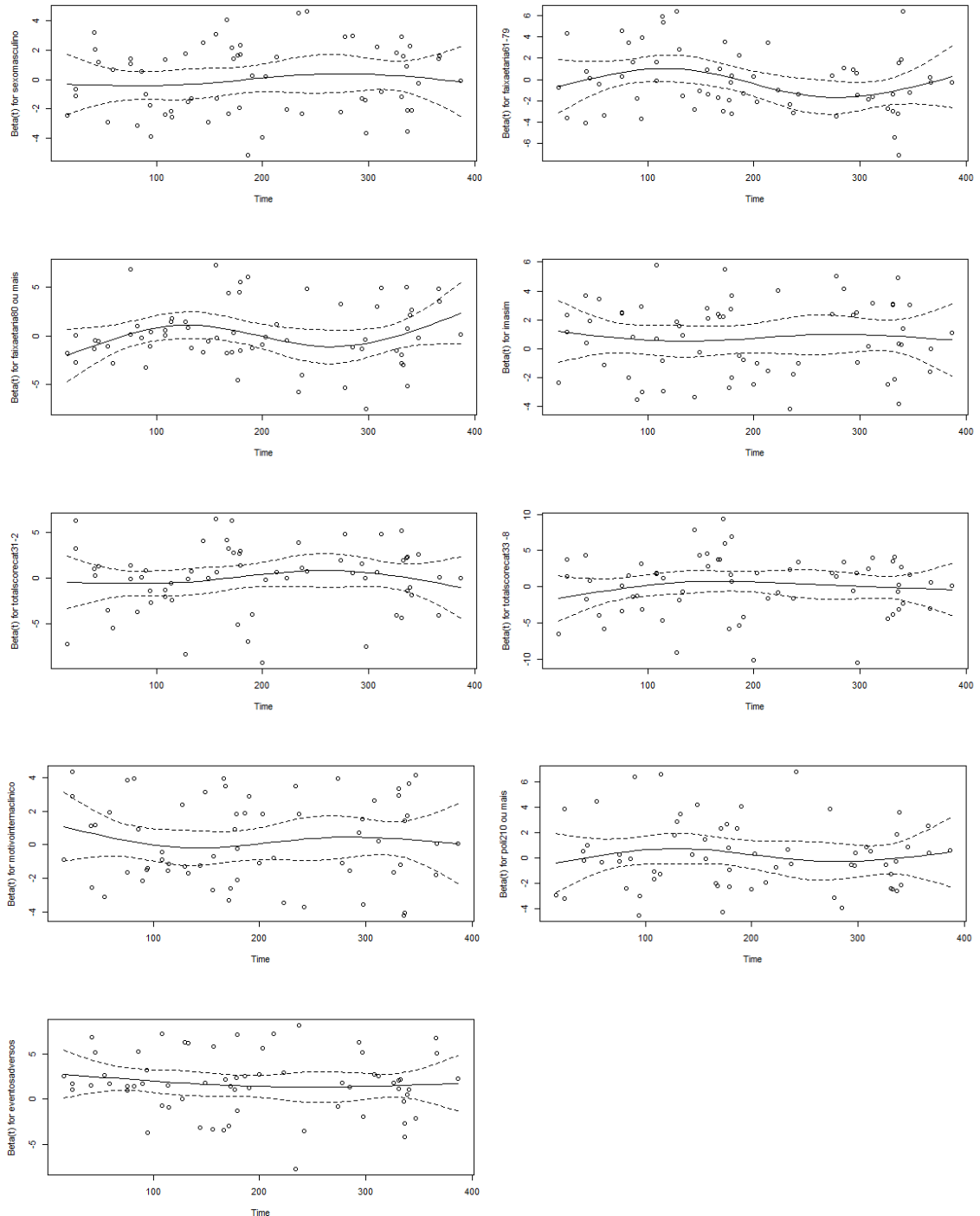


Figura 12: Gráfico dos resíduos Schoenfeld do modelo Cox estendido para o desfecho tempo até a primeira ocorrência de eventos adversos a medicamento dos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012.

APÊNDICE E - RESÍDUOS DEVIANCE DO MODELO COX ESTENDIDO PARA O DESFECHO TEMPO ATÉ A PRIMEIRA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTO NOS PACIENTES INTERNADOS NA UTI Y, RIO DE JANEIRO, AGOSTO DE 2011 A JULHO 2012

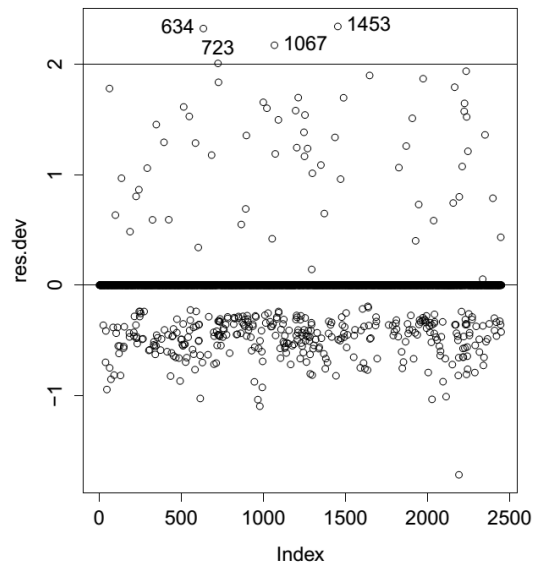


Figura 13: Gráfico dos resíduos Deviance do modelo Cox estendido para o desfecho tempo até a primeira ocorrência de eventos adversos a medicamento dos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012.

APÊNDICE F - RESÍDUOS SCHOENFELD DO MODELO COX ESTENDIDO PARA O DESFECHO TEMPO ATÉ A ALTA DOS PACIENTES INTERNADOS NA UTI Y, RIO DE JANEIRO, AGOSTO DE 2011 A JULHO 2012

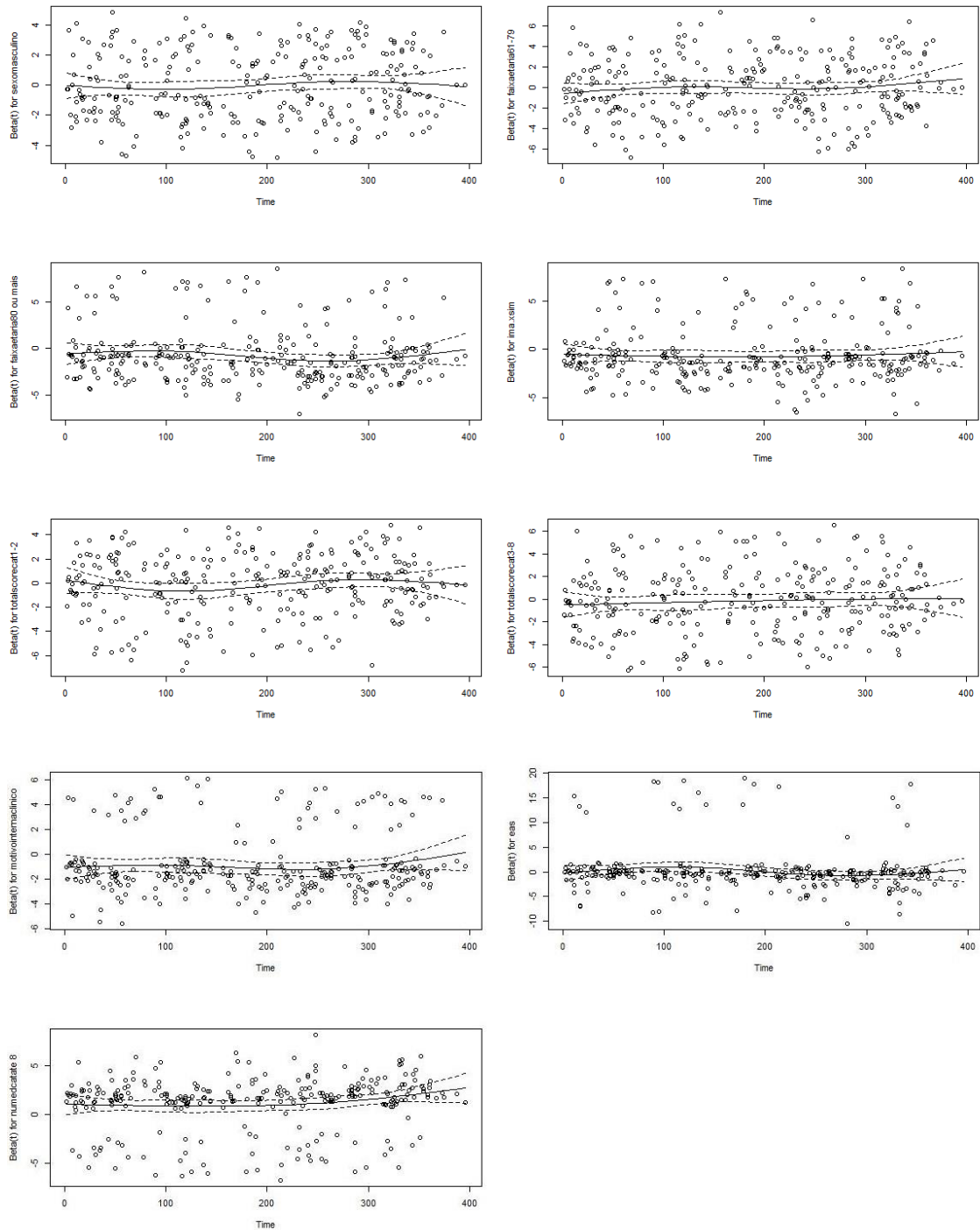


Figura 14: Resíduos Schoenfeld do modelo Cox estendido para o desfecho tempo até a alta dos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012.

APÊNDICE G - RESÍDUOS DEVIANCE DO MODELO COX ESTENDIDO PARA O DESFECHO TEMPO ATÉ A ALTA DOS PACIENTES INTERNADOS NA UTI Y, RIO DE JANEIRO, AGOSTO DE 2011 A JULHO 2012

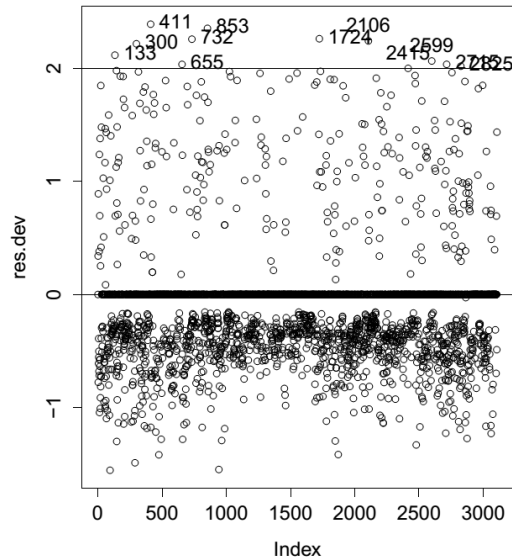


Figura 15: Gráfico dos resíduos Deviance do modelo Cox estendido para o desfecho tempo até a primeira ocorrência de eventos adversos a medicamento dos 354 pacientes internados na UTI Y, Rio de Janeiro, agosto de 2011 a julho 2012.