

Gilce Maria Reis
Karoline Tonon Francisconi

**O farmacêutico na avaliação das possíveis interações
medicamentosas em prescrições de unidades de terapia intensiva**

Gilce Maria Reis
Karoline Tonon Francisconi

**O farmacêutico na avaliação das possíveis interações
medicamentosas em prescrições de unidades de terapia intensiva**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação *Lato Sensu* – Curso de Especialização em Farmacologia do Centro Universitário Filadélfia – UniFil, para obtenção do título de especialista em Farmacologia.

Orientadora: Professora Doutora Lenita Brunetto Bruniera.

Londrina
2012

GILCE MARIA REIS
KAROLINE TONON FRANCISCONI

**O farmacêutico na avaliação das possíveis interações
medicamentosas em prescrições de unidades de terapia intensiva**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação *Lato Sensu* – Curso de Especialização em Farmacologia do Centro Universitário Filadélfia – UniFil, para obtenção do título de especialista em Farmacologia.

Aprovada em : ____/ ____/ ____

Professora Doutora Lenita Brunetto Bruniera
Orientadora

Professora Doutora Damares Tomasin Biazin
Membro da Banca Examinadora

REIS, Gilce Maria; FRANCISCONI, Karoline Tonon. **O farmacêutico na avaliação das possíveis interações medicamentosas em prescrições de unidades de terapia intensiva.** 2012. 59 f. Monografia (Especialização em Farmacologia). Centro Universitário Filadélfia - UNIFIL, Londrina, Pr., 2012.

RESUMO

Atualmente, é uma preocupação a exposição dos pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) a situações da prática clínica que colocam suas vidas em risco. Um agravante para essa exposição são os múltiplos agentes farmacológicos que esses pacientes recebem, aliado ao seu desequilíbrio fisiológico. Entre os principais problemas relacionados à utilização de medicamentos na UTI, estão as interações medicamentosas (IM), que quando não prevenidas ou tratadas prontamente podem provocar danos ao paciente. Um melhor conhecimento sobre a prevalência das interações farmacológicas conduz a um controle mais efetivo na administração de medicamentos, favorecendo, assim, a adoção de terapias mais eficazes. O presente estudo propõe avaliar a existência de interações medicamentosas entre as principais drogas utilizadas em UTI. Tais interações foram quantificadas e classificadas quanto ao grau de severidade, riscos e manejo clínico, utilizando-se como ferramenta de busca a base de dados do Micromedex DrugReax e a literatura do autor Tatro (2011). Foi constatado que a atuação do farmacêutico é primordial para a segurança da utilização de medicamentos, pois a sua interferência na avaliação das prescrições médicas melhora a qualidade dos serviços prestados, reduz o número de óbitos, diminui o número de eventos adversos com medicamentos, reduz o tempo de hospitalização dos pacientes, além de minimizar custos hospitalares.

Palavras-chave: Interações medicamentosas. Unidade de Terapia Intensiva. Intervenção Farmacêutica.

ABSTRACT

Nowadays there is a hard concern on the exposition of intensive care unit (ICU) patients to situations on clinical practice which can put their lives in risk. An aggravating factor for this exhibition is the multiple pharmacological given to these patients, allied to their physiologic disturbs. Among the main troubles related to using drugs in ICU shot out drug interactions (DI). When not prevented or promptly treated, they can cause damage to the patients. Greater knowledge regarding the incidence of drug interactions leading to more effective control in the administration of medications, thus favoring the adoption of more effective therapies. The present study proposes to assess the existence of drug interactions among the main drugs used in ICU. Such interactions were quantified and classified according to degree of severity, and clinical management of risks, using the database Micromedex DrugReax and Tatro's and literature (2011). It was verified that the role of the pharmacist is essential for the safe use of medicines, for his interference in the evaluation of medical prescriptions improves the quality of services, reduces mortality, decreases the number of adverse events with drugs, reduces the time hospitalization of patients and reduce hospital costs.

Key words: Drug Interactions. Intensive Care Unit. Pharmaceutical intervention

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 METODOLOGIA.....	09
3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - DEFINIÇÃO	10
3.1 Mecanismo das interações medicamentosas.....	10
3.1.1 Interações físico-químicas.....	11
3.1.2 Interações farmacocinéticas.....	11
3.1.3 Interações farmacodinâmicas.....	12
3.2 Classificação das IM quanto à importância	12
4 FATORES DE RISCO PARA O APARECIMENTO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UTI	15
4.1 Politerapia.....	16
4.2 Idade	17
4.3 Outras patologias	18
5 PRINCIPAIS DROGAS UTILIZADAS EM UTI.....	20
5.1 Antiarrítmicos	20
5.1.1 Amiodarona	21
5.2 Diuréticos	22
5.2.1 Furosemida	23
5.3 Inibidores da bomba de prótons	23
5.3.1 Omeprazol.....	24
5.4 Corticosteroides	24
5.4.1 Hidrocortisona	25
5.5 Anestésicos e sedativos	27
5.5.1 Midazolam	27
5.5.2 Morfina.....	28
5.5.3 Fentanila	28
5.6 Anticonvulsivantes.....	29
5.6.1 Fenitoína	30
5.7 Antipsicóticos	31
5.7.1 Haloperidol	31

5.8 Drogas vasoativas.....	32
5.8.1 Dopamina	32
5.9 Antimicrobianos.....	34
5.9.1 Gentamicina	35
5.9.2 Amicacina.....	36
5.9.3 Vancomicina.....	36
5.9.4 Ciprofloxacino.....	38
5.9.5 Fluconazol	38
5.9.6 Linezolida	39
 6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	 41
6.1 Dopamina x Fenitoína	41
6.2 Dopamina x Linezolida	41
6.3 Opióides (morfina) x Opióides (fentanila)	42
6.4 Opióides analgésicos (Fentanila) x Agentes antifúngicos (fluconazol)	42
6.5 Aminoglicosídeos (amicacina, gentamicina) x Vancomicina	43
6.6 Omeprazol x Benzodiazepínicos (midazolam)	44
6.7 Midazolam x Fluconazol	44
6.8 Haloperidol x Fluconazol	45
6.9 Amiodarona x Fentanila.....	45
6.10 Amiodarona x Fluconazol	46
6.11 Amiodarona x Haloperidol	47
6.12 Amiodarona x Fenitoína	47
6.13 Fenitoína x Hidrocortisona.....	48
6.14 Furosemida x Aminoglicosídeos (gentamicina e amicacina)	49
6.15 Hidrocortisona x Ciprofloxacino.....	49
6.16 Hidrocortisona x furosemida.....	50
 7 ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA FARMACOTERAPIA EM UTI.....	 51
 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	 54
 REFERÊNCIAS.....	 56

1 INTRODUÇÃO

O desfecho de uma interação medicamentosa pode ser perigoso quando promove aumento da toxicidade de um fármaco ou reduz a sua eficácia (BRASIL, 2008). O estudo sobre interações medicamentosas, impulsionado pelo aumento da utilização de polifarmácia, vem ganhando maior importância e atenção na área médica por estas interações figurarem entre as principais causas de problemas relacionados com medicamentos (PEREIRA *et al.*, 2008).

O risco de interação é proporcional ao número de fármacos prescritos para um paciente, e se esse paciente está hospitalizado, os riscos aumentam com a politerapia. Prescrições com alto risco de interações medicamentosas devem ser cuidadosamente monitoradas, visando à segurança do paciente (SILVA *et al.*, 2010).

Em virtude da posição ocupada no sistema de utilização de medicamentos, o farmacêutico representa uma ligação crítica, logística e profissional entre o processo de distribuição de medicamentos e o de utilização. Além disso, tem importante participação na identificação e na correção de problemas potenciais e reais que envolvam medicamentos, trazendo benefícios para o paciente (SILVA *et al.*, 2010; LYRA JUNIOR *et al.*, 2007; NÉRI, 2004). A análise de prescrições de medicamentos, realizada pelo farmacêutico aliada à participação em visitas clínicas e à realização de intervenções sobre os erros identificados, tem sido proposta como estratégia para aumentar a segurança no processo de uso de medicamentos (NERI, 2004).

Nas unidades de terapia intensiva (UTI), estudos revelam que potenciais interações medicamentosas podem ocorrer em 44,3 a 95% dos pacientes (SILVA *et al.*, 2010).

Portanto, os múltiplos agentes farmacológicos utilizados em pacientes de UTI revelam-se um problema de suma importância para toda a equipe multiprofissional, assim, surge à necessidade e o interesse em verificar possíveis interações medicamentosas (IM) que podem ocorrer durante o tratamento farmacoterapêutico desses pacientes (FARIA ; CASSIANI, 2010).

Bustamante *et al.* (2005) afirmam que, a nível mundial, a incidência de IM em pacientes que utilizam menor número de medicamentos varia entre 3 e 5%, e aumenta de 10 a 20% naqueles pacientes que utilizam de 10 a 20 fármacos.

Por isso, tornam-se problema de relevância as IM em UTI, visto que são nessas unidades que encontramos indivíduos em situações críticas, recebendo diariamente amplo e diversificado número de medicamentos.

O fenômeno das interações medicamentosas constitui na atualidade um dos temas mais importantes da farmacologia, para a prática clínica dos profissionais da saúde. O uso concomitante de vários medicamentos, enquanto estratégia terapêutica, e o crescente número destes agentes no mercado são alguns dos fatores que contribuem para ampliar os efeitos benéficos da terapia, mas que também possibilitam a interferência mútua de ações farmacológicas podendo resultar em alterações dos efeitos desejados (SECOLI, 2001).

A identificação de IM e o seu monitoramento permitem tratamentos mais efetivos com o menor número possível de complicações causadas por IM, diminuindo o tempo de internação e, conseqüentemente, os custos do hospital (SILVA *et al.*, 2010).

Este trabalho de revisão tem por objetivos, descrever as interações medicamentosas das drogas com maior índice de prescrição em UTI e esclarecer a atuação do farmacêutico na sugestão de medidas para a equipe multidisciplinar, no intuito de prevenir a ocorrência de reações adversas decorrentes destas interações.

2 METODOLOGIA

Foi realizada revisão de literatura para identificar as publicações que abordam a importância do profissional farmacêutico na avaliação de possíveis interações medicamentosas em prescrições de unidade de terapia intensiva, acessando as bases eletrônicas de dados do Scielo, Lilacs, Bireme e Google acadêmico. As palavras-chave utilizadas foram: interações medicamentosas, unidade de terapia intensiva, intervenção farmacêutica, Drug Interactions, intensive care unit e pharmaceutical intervention; a busca foi limitada ao período de 1996 a 2011. Também foram pesquisadas teses, dissertações e livros relacionados ao tema, bem como referências relevantes obtidas de artigos inicialmente localizados.

A partir do levantamento inicial, que resultou em uma grande variedade de artigos, foram excluídos aqueles que se referiam às interações farmacológicas associadas aos alimentos. As referências foram selecionadas em função da pertinência, atualidade e facilidade de acesso, cujo conteúdo foi analisado e utilizado de forma a fornecer subsídios dentro da área em estudo. O livro Drug Interaction Facts do autor Tatro foi a principal referência utilizada para discutir as principais interações medicamentosas selecionadas nesta revisão.

3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - DEFINIÇÃO

O Ministério da Saúde (BRASIL, 2010) define interação medicamentosa como um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, alimento, bebida ou algum agente químico ou ambiental, constituindo causa comum de efeitos adversos. O desfecho de uma interação medicamentosa torna-se perigoso quando promove aumento da toxicidade de um fármaco ou redução da sua eficácia.

A resposta farmacológica ou clínica, quando se administra uma combinação de drogas, pode ser diferente do que se espera quanto aos efeitos conhecidos de dois agentes quando administrados isoladamente. O resultado clínico de uma interação droga-droga pode manifestar-se como antagonismo, sinergismo ou idiossincrático, ou seja, uma resposta inesperada dos efeitos conhecidos de um ou outro agente (TATRO, 2011).

Segundo Secoli (2001) a interação entre medicamentos pode ser útil (benéfica), causar respostas desfavoráveis não previstas no regime terapêutico (adversa), ou apresentar pequeno significado clínico. Desta forma, as interações benéficas são abordagens terapêuticas fundamentais em diversas patologias como, por exemplo, no tratamento da hipertensão arterial severa, onde a combinação de medicamentos com mecanismos de ação diferentes promove a redução mais eficiente da pressão sanguínea. Por outro lado, as interações adversas podem acentuar os efeitos indesejáveis dos medicamentos, acarretar ineficácia terapêutica e colocar em risco a vida do paciente. As interações adversas podem, ainda, aumentar o tempo de hospitalização, elevar o custo do tratamento e causar maior morbidade ao indivíduo.

3.1 Mecanismos das interações medicamentosas

Os medicamentos podem interagir durante o preparo; no momento da absorção, distribuição, metabolização, eliminação ou na ligação ao receptor farmacológico. Portanto, as interações medicamentosas podem ser classificadas de acordo com o seu mecanismo de instalação. Estes mecanismos são bastante complexos e nem sempre totalmente conhecidos, dificultando classificá-los com precisão. Muitas vezes, a interação pode ser resultado de mais de um mecanismo e,

de acordo com o mecanismo predominante, podem ser classificadas em físico-químicas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas (GREGHI, 2000).

3.1.1 Interações físico-químicas

Estas interações também podem ser chamadas de farmacêuticas, porque se referem àquelas interações antes de as drogas serem administradas, fora ainda do organismo, especialmente com misturas destinadas ao uso intravenoso. Esse tipo de interação reduz a biodisponibilidade da droga ativa, pois as reações físico-químicas podem resultar na inativação dos efeitos biológicos de uma ou ambas as drogas ou na formação de novo composto, cuja atividade difere da esperada. Tais reações podem se manifestar por precipitação, turvação, floculação e alterações na cor da mistura, porém, a ausência dessas alterações não garante que a interação não ocorreu (GREGHI, 2000).

3.1.2 Interações farmacocinéticas

Denomina-se interação farmacocinética quando um dos fármacos modifica a cinética de outro administrado concomitantemente, ou seja, ocorrem quando um fármaco modifica o processo pelo qual o outro é absorvido, distribuído, biotransformado ou excretado. Não são facilmente previsíveis e, segundo Secoli (2001) podem modificar as seguintes etapas:

Absorção: é o processo de transferência do medicamento do local de administração para a corrente sanguínea. Fatores como o fluxo sanguíneo do trato gastrointestinal, pH, motilidade, dieta e presença de outras substâncias e o tipo de formulação farmacêutica interferem nesse evento.

Distribuição: é o evento de deslocamento do medicamento da circulação sistêmica para os tecidos, o qual depende do volume de distribuição aparente e da fração de ligação dos medicamentos às proteínas plasmáticas. Medicamentos que possuem grande afinidade pelas proteínas plasmáticas quando associados com outros, podem agir como deslocadores e aumentar a concentração sérica (livre) do segundo, acarretando manifestações clínicas nem sempre benéficas.

Biotransformação: no processo de metabolização os medicamentos são transformados pelas enzimas microsossomais hepáticas em frações menores,

hidrossolúveis. As interações que ocorrem nesta fase são precipitadas por medicamentos com capacidade de inibirem ou induzirem o sistema enzimático.

Na excreção: grande parte dos medicamentos é eliminada quase que totalmente pelos rins. Desta forma, a taxa de excreção de vários agentes pode ser modificada através de interações ao longo do néfron. As alterações do pH urinário interferem no grau de ionização de bases e ácidos fracos afetando as respostas farmacológicas. Essas respostas ainda podem ser afetadas quando ocorre alteração na excreção ativa tubular renal, alteração no fluxo sanguíneo renal, alteração na excreção biliar e no ciclo entero-hepático (BRASIL, 2010).

3.1.3 Interações farmacodinâmicas

São aquelas em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença do outro no seu sítio de ação ou no mesmo sistema fisiológico; induzem mudança na resposta do paciente a outro fármaco (BRASIL, 2010).

Segundo Silva (2006) inúmeras drogas provocam seus efeitos através da ativação de receptores específicos. Quando se administram duas drogas simultaneamente, a ativação do receptor de uma droga pode aumentar ou diminuir a resposta do receptor à segunda. Nesse tipo de interação, podem participar os mesmos ou diferentes receptores.

As interações farmacodinâmicas são capazes de causar efeitos semelhantes (sinergismo) ou opostos (antagonismo). O sinergismo é um tipo de resposta farmacológica obtida a partir da associação de dois ou mais medicamentos, cuja resultante é maior do que simples soma dos efeitos isolados de cada um deles. O antagonismo ocorre quando a resposta farmacológica de um medicamento é suprimida ou reduzida na presença de outro, muitas vezes pela competição destes pelo mesmo sítio receptor (SECOLI, 2001).

3.2 Classificação das IM quanto à importância

Ao avaliar qualquer potencial interação medicamentosa, a principal preocupação é a relevância clínica ou significância da interação. Significância se relaciona com o tipo e magnitude do efeito e, subsequentemente, à necessidade de

monitorar o paciente ou alterar a terapia para evitar consequências potencialmente adversas.

Segundo Tatro (2011) os principais fatores que definem a significância clínica incluem: o nível de significância; o tempo de início da reação; a gravidade potencial da interação; e a documentação que uma interação ocorre clinicamente.

Nível de significância: atribui-se um número de 1 a 5 para a monografia de cada interação, onde o número 1 refere-se a uma interação severa e bem documentada e o 5 é uma interação de não mais do que pouco provável ou possível documentação. Conforme tabela 1.

Tabela 1: Níveis de significância

Nível de significância	Gravidade	Documentação
1	Grave	Suspeita ou >
2	Moderada	Suspeita ou >
3	Leve	Suspeita ou >
4	Grave/Moderada	Possível
5	Leve	Possível
	Qualquer	Improvável

Fonte: Tatro, 2011, p. 14

Tempo de início da reação: a rapidez com que os efeitos clínicos de uma interação podem ocorrer determina a urgência com que as medidas preventivas devem ser instituídas para evitar as consequências das interações. São usados dois níveis:

Rápido: menos de 24 horas

Demorado: dias ou semanas

Gravidade: a gravidade potencial da interação é particularmente importante para avaliar o risco x benefício das alternativas terapêuticas. Com dosagem apropriada ou com a modificação do regime de administração, os efeitos negativos da maioria das interações podem ser evitados. Três níveis de gravidade são utilizados:

Grave: os efeitos são potencialmente ameaçadores à vida do paciente ou capazes de causar danos permanentes.

Moderada: os efeitos podem causar uma deterioração no estado clínico do paciente. Pode ser necessário tratamento adicional, hospitalização ou um tempo maior de permanência no hospital.

Leve: os sintomas geralmente são leves; as consequências podem causar algum incômodo ou serem imperceptíveis, mas não devem afetar de modo significativo o tratamento. Tratamento adicional geralmente não é necessário.

Documentação: a documentação determina o grau de confiança de que uma interação pode causar uma resposta clínica alterada. Esta escala representa a avaliação da qualidade e da relevância clínica da literatura primária que relata a ocorrência de uma interação. Todavia, múltiplos fatores podem influenciar a ocorrência ou não de uma interação, mesmo que bem documentada, em um determinado paciente.

Tatro (2011) utiliza cinco níveis de documentação, com as seguintes diretrizes:

Estabelecida: o efeito foi comprovado em estudos clínicos comprovados.

Provável: muito provável, mas não provado clinicamente.

Suspeita: pode ocorrer; alguns dados de qualidade; precisa de mais estudo.

Possível: pode ocorrer, mas os dados são muito limitados.

Improvável: ausência de boas evidências de um efeito clínico alterado.

4 FATORES DE RISCO PARA O APARECIMENTO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UTI

Atualmente, nas unidades de terapia intensiva (UTI), tem se tornado uma preocupação, a questão da exposição dos pacientes a situações da prática clínica que podem prejudicar a sua condição de saúde. O principal agravante para essa exposição são os múltiplos agentes farmacológicos que estes pacientes recebem, aliado a seus desequilíbrios fisiológicos.

Em decorrência da gravidade do quadro clínico e instabilidades apresentadas pelos pacientes internados em UTI, a farmacoterapia aplicada neste setor exige combinações farmacológicas que incorrem em grande diversidade e quantidade de drogas prescritas. Concretiza-se, portanto uma situação favorável para a ocorrência de interações medicamentosas.

Estudos apontam que as Interações medicamentosas são frequentes em pacientes de UTI, com índices mais elevados do que nos pacientes hospitalizados em outras unidades, em virtude do tipo de medicamento e do perfil dos pacientes admitidos nesse setor (FARIA; CASSIANI, 2010; ROSSIGNOLI; GUARIDO; CESTARI, 2006).

Com o desenvolvimento contínuo de novos medicamentos e, conseqüentemente, prescrições com combinações cada vez mais complexas, tornou-se mais difícil para médicos e farmacêuticos reconhecerem potenciais interações (SILVA *et al.*, 2010).

De acordo com Almeida, Gama e Akamine (2007) estudos mostram que em dois anos, cerca de 80 (oitenta) novas drogas são introduzidas no mercado americano e muitas mortes ocorrem pelo resultado direto da combinação dessas novas drogas. De outro lado, apenas um pequeno número de medicamentos é retirado do mercado, em virtude da reação adversa ou interação medicamentosa que eles apresentam.

Nos pacientes de UTI, o risco da ocorrência e gravidade das interações depende de alguns fatores; entre os quais, o número de medicações prescritas, duração do tratamento, idade do paciente e estados de doença. Pacientes que requerem grande número de fármacos, longo tempo de tratamento, com alterações fisiológicas da idade, do sistema imune ou certas doenças como

insuficiência renal, choque e hepatopatias são considerados de alto risco para interações medicamentosas (HAMMES *et al.*, 2008).

Segundo Mazzola *et al.* (2011) é sabido que o índice de pacientes que apresentam algum evento adverso a medicamento durante sua internação pode ser associado a um aumento no tempo de internação, assim como ao aumento de parâmetros como morbidade e mortalidade.

Nos pacientes de unidades de terapia intensiva a infusão contínua de medicamentos vasoativos e a administração intermitente de outros (antibióticos, analgésicos, ansiolíticos, antieméticos) são comuns e necessárias, em contrapartida, são situações potenciais para a ocorrência de interações adversas, especialmente quando cuidados em relação à compatibilidade entre os medicamentos e os intervalos de administração entre eles não são considerados (SECOLI, 2001).

Rossignoli, Guarido e Cestari (2006) reforçam em sua obra que muitos medicamentos comumente utilizados durante o tratamento intensivo possuem índice terapêutico estreito e toxicidade nos mesmos órgãos (sinergismo tóxico), fator este que também contribui para o aumento na possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas.

Portanto, conforme explicam Hammes *et al.*, (2008) levando-se em consideração que os pacientes em UTI frequentemente têm idade avançada e alterações fisiológicas, somando-se condições clínicas desfavoráveis ao metabolismo dos fármacos, pode-se supor que a relevância das interações potenciais mesmo pouco significantes tenha importância na prevenção de efeitos indesejáveis.

4.1 Politerapia

De acordo com Ceia (2007) a incidência de interações medicamentosas aumenta exponencialmente com o número de fármacos prescritos. Mazzola *et al.* (2011) revelam que o risco de interação fármaco-fármaco aumenta com o número de medicamentos usados, ocorrendo em 13% dos pacientes utilizando dois medicamentos e 85% em pacientes utilizando mais de seis medicamentos. Afirmam ainda, que dois recentes estudos brasileiros colaboram com estas informações, o primeiro, aponta em seus resultados que 67,1% dos pacientes

internados em UTI (total 140) apresentaram interações medicamentosas potenciais significativas, enquanto o segundo, realizado pela Universidade Federal da Bahia, correlaciona diretamente o aumento no tempo de internação em UTI com a presença de interações medicamentosas potenciais.

O consumo de medicamentos na UTI é muito grande. Em grandes hospitais de atendimento terciário, a média de itens prescritos pode atingir o patamar de quinze medicamentos. Acredita-se que o potencial de interação medicamentosa chega a 100% quando o número de medicamentos prescrito chega a oito (ALMEIDA; GAMA; AKAMINE, 2007).

Neste sentido, Silva e Santos (2011) relatam que a ocorrência de interações adversas entre medicamentos administrados tem incidência proporcional à quantidade de fármacos usados simultaneamente, a ponto de a frequência de interações medicamentosas significativas saltarem de 3%, em pacientes com uso de até seis medicamentos para 20% quando é feito uso de dez medicamentos diferentes.

4.2 Idade

O processo de envelhecimento humano ocorre de maneira individual e não deve ser avaliado somente pela idade. As mudanças relacionadas ao envelhecimento incluem a diminuição de todas as funções sistêmicas, sem necessariamente provocar doença. Entretanto, a perda de reserva fisiológica torna o idoso suscetível a distúrbios e gravidade. O conhecimento e o entendimento dessas mudanças são necessários antes da avaliação, da interpretação de dados e do tratamento apropriado para paciente idoso internado em uma UTI.

Segundo levantamento bibliográfico, os pacientes com 65 anos ou mais totalizam cerca de 42 a 52% das admissões nas UTIs, e cerca de 60% dos pacientes internados diariamente são idosos (WHITAKER; ZANEI; YOSHITOME, 2011).

Secoli (2001) explica que no idoso a degeneração dos sistemas orgânicos, o excesso de medicamentos prescritos, o tempo de tratamento, a prática da automedicação e os inúmeros distúrbios de órgãos ou sistemas responsáveis pela farmacocinética dos medicamentos são alguns dos itens que ampliam a possibilidade de interações adversas.

Neste contexto, Bueno *et al.* (2009) destacam em maiores detalhes que as alterações fisiológicas características do idoso tais como: produção de suco gástrico diminuída, esvaziamento gástrico mais lento, teor de água total menor, teor de tecido adiposo total maior, menor quantidade de proteínas plasmáticas, diminuição da irrigação renal, filtração glomerular e secreção tubular, redução do fluxo sanguíneo e das atividades enzimáticas no fígado, contribuem para que as interações medicamentosas aconteçam em maior proporção nesses pacientes.

Rossignoli, Guarido e Cestari (2006) comentam que a alta frequência encontrada de pacientes idosos submetidos à terapia intensiva é uma outra situação que torna a UTI um ambiente onde a incidência de interação medicamentosa é elevada. São pacientes que sofrem com as alterações farmacocinéticas em decorrência da idade avançada e com o emprego da farmacoterapia múltipla, muitas vezes comum e necessária ao tratamento de patologias crônicas que os acometem, bem como requerida durante o tratamento intensivo ao qual são submetidos.

4.3 Outras Patologias

Os portadores de doenças crônicas como cardiopatias, hepatopatias, nefropatias; os com afecções que acometem o sistema imunológico tais como câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida, lúpus, artrite reumatoide ou que são submetidos à terapia com agentes imunossupressores (corticosteroides, quimioterápicos antineoplásicos, modificadores de respostas biológicas, entre outros) são expostos a protocolos de tratamento com múltiplos medicamentos e por tempo prolongado, fatores importantes, que quando combinados podem precipitar reações indesejáveis e agravar o quadro fisiopatológico já instalado (SECOLI, 2001).

Na UTI, não raramente, os pacientes costumam apresentar insuficiência de órgãos, principalmente rins e fígado, desordens estas que, limitam muito o uso dos medicamentos, favorecendo o desencadeamento de inúmeras interações medicamentosas.

Conforme explica Gomes e Reis (2001) dada a complexidade do processo de insuficiência renal, o uso de medicamentos por estes pacientes deve ser rigorosamente acompanhado, sendo aconselhável o uso daqueles que possam ser eliminados via diálise. A utilização de fórmulas de ajuste e a monitorização

clínica cuidadosa são essenciais para evitar descompensação do quadro e as reações de toxicidade. Estes autores reforçam também que o fígado apresenta diversas funções metabólicas importantes para a manutenção da homeostase do corpo, porém estas funções podem ficar comprometidas quando este órgão é lesado por compostos químicos ou doenças, e a insuficiência hepática pode levar a profundas alterações na farmacocinética dos fármacos.

Em resumo, o principal efeito da disfunção renal nos parâmetros farmacocinéticos é a excreção prejudicada de drogas e seus metabólitos. A doença hepática pode, por sua vez, afetar a biodisponibilidade, distribuição, ação e eliminação de muitas drogas (ROSSIGNOLI; GUARIDO; CESTARI, 2006).

5 PRINCIPAIS DROGAS UTILIZADAS NAS UTIS

Segundo Gomes (2011) as Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) surgiram como resposta ao problema do tratamento dos pacientes graves, tornando-se áreas hospitalares destinadas àqueles em estado crítico que necessitavam de cuidados altamente complexos e controles escritos (embora haja uma grande variedade de doenças, o mecanismo de morte está limitado, quase sempre, a um número relativamente pequeno de fenômenos fisiológicos, passíveis de serem influenciados se mantidas as condições básicas da vida).

Por se tratar de um ambiente com pacientes gravemente enfermos, existe uma série de cuidados que devem ser prestados nestes pacientes admitidos. Dentre estes cuidados destacamos a preocupação com o processo de dor e desconforto, prevenção de infecções, instabilidades hemodinâmicas e cardíacas, agitação psicomotora, avaliação do padrão respiratório (necessidade de ventilação artificial), nível de consciência, controle hídrico e suporte metabólico.

Neste sentido, pode-se dizer que a terapia medicamentosa prescrita para estes pacientes será influenciada pela observação, descrição e avaliação de todos os cuidados de enfermagem relacionados anteriormente que são frequentemente realizados nas UTIs.

Portanto, entre os medicamentos mais prescritos em UTI encontram-se aqueles associados a protocolos desta área, como sedação, analgesia, profilaxia de úlcera de estresse, profilaxia de tromboembolismo e controle da glicemia (MAZZOLA *et al.*, 2011). Encontram-se ainda os antibióticos, drogas vasoativas, anti-inflamatórios, diuréticos entre outros.

Neste trabalho serão abordados apenas os medicamentos administrados por via intravenosa, visto que esta é a via preferencial em pacientes de UTI, devido à rapidez de início de ação e ausência de interferências na absorção, além disso, em muitas situações é impossível utilizar a via oral em decorrência do quadro clínico destes pacientes (FARIAS; SANTANA; TELES, 2006).

5.1 Antiarrítmicos

As drogas antiarrítmicas são utilizadas na prevenção ou no tratamento das irregularidades do ritmo cardíaco. A automaticidade anormal ou os

distúrbios de condução ou ambos estão na base das arritmias cardíacas. A isquemia, os distúrbios dos eletrólitos e do pH, lesão mecânica, estiramento, bem como as influências neurogênicas e farmacológicas, incluindo os próprios fármacos antiarrítmicos, podem causar arritmias por alterar as propriedades eletrofisiológicas das fibras cardíacas (TRIPATHI, 2006).

As drogas antiarrítmicas são classificadas de acordo com seus efeitos específicos na condutância iônica, ou seja, estes fármacos atuam bloqueando os canais de Na^+ , K^+ , ou Ca^{2+} no miocárdio. Alguns exercem efeitos autonômicos adicionais ou até mesmo primários. A classificação dos agentes antiarrítmicos tem sido insatisfatória, visto que muitos deles apresentam mais de uma ação. Segundo Tripathi (2006), Vaughan Williams e Singh (1969) propuseram um sistema em quatro classes que leva em consideração a propriedade mais importante de uma droga, aparentemente responsável pela sua ação antiarrítmica no contexto clínico. Tripathi (2006) ainda comenta que em 1979, Harrison sugeriu uma subdivisão dos agentes da classe I em subgrupos com base nas suas ações eletrofisiológicas.

Nesta revisão, o antiarrítmico selecionado para estudo foi a amiodarona, devido a sua ampla utilização em pacientes de UTI.

5.1.1 Amiodarona

Esse antiarrítmico pertence à classe III. A ação característica dessa classe consiste no prolongamento da repolarização; o potencial de ação mostra-se alargado, e verifica-se um aumento do período refratário efetivo. O tecido permanece refratário mesmo após repolarização completa: as arritmias reentrantes são interrompidas.

Segundo Santana (2006) a amiodarona teve seu uso clínico iniciado na Europa em 1967. Explorava-se o seu efeito antianginoso, mas logo se evidenciou sua potente ação antiarrítmica e, atualmente, vem ocupando posição de destaque na terapia de praticamente todas as arritmias. Trata-se de um derivado do benzofurano, de estrutura química parecida com a da tiroxina e possui dois átomos de iodo em cada molécula, com ação longa, altamente lipofílico, incomum, exerce múltiplas ações:

- Prolonga a duração do potencial de ação: atribuível ao bloqueio dos canais de K^+ do miocárdio, o que também parece reduzir a não-uniformidade da refratariedade entre fibras diferentes;
- Bloqueia preferencialmente os canais de Na^+ inativados (à semelhança da lidocaína) com taxa relativamente rápida de recuperação dos canais: é mais eficaz na depressão da condução nas células parcialmente despolarizadas ou que apresentam duração do potencial de ação mais prolongada; e,
- Inibe os canais de Ca^{2+} do miocárdio e possui propriedade de bloqueio β -adrenérgico não-competitivo (TRIPATHI, 2006; SILVA, 2006).

5.2 Diuréticos

Os diuréticos são fármacos que têm a propriedade de causar aumento do volume urinário e cujo mecanismo básico é a inibição da reabsorção tubular de sódio e água. Existe um grupo muito restrito de drogas que provocam aumento do volume urinário atuando primariamente na hemodinâmica renal, afetando, dessa forma, a função glomerular. Entretanto, as drogas mais comumente usadas com finalidade diurética são as que agem predominantemente nos túbulos renais.

Existem diferenças importantes entre os diversos medicamentos usados como diuréticos, no que diz respeito à estrutura química, aos locais dos mecanismos de ação e indicações terapêuticas. Sendo assim, várias classificações têm sido propostas para os diuréticos e o quadro abaixo traz uma classificação histofisiológica, baseada no segmento do néfron onde o diurético exerce sua ação primária e no sistema de transporte que é inibido pela droga (TRIPATHI, 2006; SILVA, 2006).

Classificação dos diuréticos

Diuréticos que atuam modificando a hemodinâmica renal	Metilxantinas: teofilina Amina simpatomimética: dopamina
Diuréticos que atuam no túbulo proximal	Inibidores da anidrase carbônica: acetazolamida, metazolamida, diclorfenamida
Diuréticos que atuam na alça de Henle	Inibidores do co-transporte Na-K-2Cl: furosemida, bumetanida, piretaqnida, torasemida, ácido etacrínico. Diuréticos osmóticos
Diuréticos que atuam no túbulo distal	Derivados benzotiazínicos: clorotiazida, hidroclorotiazida. Derivados heterocíclicos: clortalidona, xipamida, metalazona.
Diuréticos que atuam no ducto coletor cortical	Antagonistas da aldosterona: espironolactona. Bloqueadores dos canais de sódio: amilorida e triantereno.

Fonte: Lopes; Martinelli, 2006, p. 720

5.2.1 Furosemida

Este diurético atua na alça de Henle e o seu efeito deve-se basicamente à inibição do transportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ na porção espessa do ramo ascendente da alça de Henle. O mecanismo pelo qual os diuréticos de alça bloqueiam o transportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ não foi devidamente esclarecido; no entanto, há evidências de que essas drogas se acoplam no local de ligação do cloro na molécula do transportador. A inibição do transportador $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ diminui o gradiente elétrico que favorece o transporte de Ca^{++} ao nível da alça de Henle. Isso explica porque diuréticos de alça são usados para tratar hipercalcemia (LOPES; MARTINELLI, 2006).

Por ser uma droga amplamente utilizada em ambiente hospitalar e, principalmente em UTI, a furosemida foi a droga escolhida para estudar possíveis interações medicamentosas nestes pacientes.

5.3 Inibidores da bomba de prótons

A úlcera de estresse define as lesões erosivas ou ulceradas da mucosa gástrica, associadas a estresse fisiológico extremo (sepse, politraumatismo ou queimadura grave). Nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), atualmente estima-se uma incidência de 1,5% de sangramento digestivo clinicamente importante secundário a úlcera de estresse.

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) – omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol e tenatoprazol – suprimem a secreção de ácido gástrico por meio de inibição específica da enzima H⁺/K⁺-ATPase na superfície da célula parietal gástrica. Embora haja diferenças farmacocinéticas, todos os representantes dessa classe são similares entre si, reduzindo em até 95% a produção diária de ácido gástrico (WANNMACHER, 2004).

5.3.1 Omeprazol

O omeprazol é o protótipo das drogas inibidoras da H⁺/K⁺-ATPase. Essas drogas inibem o último passo da secreção ácida gástrica e são, portanto, eficazes em reduzir a secreção ácida gástrica estimulada por quaisquer meios (ROCHA JUNIOR, 2006).

Rang *et al.* (2004) explicam que após ser absorvido, o omeprazol penetra nas células parietais, nos canalículos, onde suas moléculas são retidas após ionizarem-se. Devido à necessidade de ser ativado através da ionização para se tornar ativo, Silva (2006) explica que o omeprazol é considerado um pró-fármaco.

Embora a meia-vida do omeprazol seja cerca de uma hora, a administração diária em dose única afeta a secreção gástrica durante dois a três dias, pois fica acumulado nos canalículos e com doses diárias ocorre um efeito antissecretório crescente em um período de até cinco dias, quando atinge um platô. O retorno da secreção ácida normal acontece após síntese e inserção de novas moléculas da bomba de prótons na membrana apical das células parietais (RANG *et al.*, 2004; SILVA, 2006).

5.4 Corticosteroides

O córtex suprarrenal secreta hormônios esteroides que exercem atividades glicocorticoides e mineralocorticoides, bem como atividade androgênica fraca. Segundo Goodman e Gilman (1998) os glicocorticoides e mineralocorticoides, possuem 21 átomos de carbono; e os androgênios apresentam 19 átomos de carbono. Historicamente as ações dos corticosteroides foram descritas como glicocorticoides (reguladores do metabolismo de carboidratos) e mineralocorticoides (regulam o equilíbrio eletrolítico). Em seres humanos a hidrocortisona (cortisol) é o

principal glicocorticoide, enquanto que aldosterona é o principal mineralocorticoide (GOODMAN: GILMAN, 1998).

A produção de cortisol pelo córtex adrenal é regulada através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Os esteroides suprarrenais não são armazenados como elementos pré-formados; eles são sintetizados e liberados de acordo com as necessidades, e o principal estímulo fisiológico para a síntese e liberação dos glicocorticoides é a corticotrofina (hormônio adrenocorticotrófico ou ACTH) secretada pela hipófise anterior. A liberação dos mineralocorticoides pelo córtex suprarrenal é controlada pelo sistema renina-angiotensina (RANG *et al.*, 2007).

Convencionalmente, os termos corticosteroide ou corticoide incluem os glicocorticoides e mineralocorticoides naturais e seus análogos sintéticos. Os esteroides sintéticos substituíram, em grande parte, os compostos naturais para o uso terapêutico, visto que são potentes, de ação mais longa e mais seletivos na sua ação glicocorticoide e mineralocorticoide (TRIPATHI, 2006).

Os glicocorticoides são drogas amplamente usadas em função de seus efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios no tratamento de muitas doenças reumáticas, além de outras doenças inflamatórias. Contudo, seu uso é muitas vezes limitado por numerosas reações adversas que provoca (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008).

5.4.1 Hidrocortisona

A hidrocortisona é o protótipo dos glicocorticoides, sua estrutura básica é a mesma de todos os esteroides, caracterizando-se pelo núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno. Existem grupos essenciais nas moléculas desses hormônios que, se forem alterados, destroem por completo sua atividade glicocorticoide. Alterações nas moléculas da hidrocortisona e da cortisona deram origem aos compostos glicocorticoides atuais (análogos sintéticos), com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes, mais potentes como anti-inflamatórios, e com menor capacidade de retenção de sódio (MACEDO; OLIVEIRA, 2006).

A ação da hidrocortisona é rápida, porém tem curta duração de ação. Além da atividade glicocorticoide primária, possui também atividade

mineralocorticoide significativa. A hidrocortisona é indicada para ser utilizada em diversas condições como: na terapia da reposição hormonal; reações alérgicas; alterações imunitárias; reações inflamatórias; choque; asma brônquica; algumas formas de câncer; colite ulcerativa; doenças do colágeno; doenças pulmonares; em certas circunstâncias na tuberculose; artrites; entre outras patologias (TRIPATHI, 2006).

Pelo fato deste trabalho abordar as interações medicamentosas em pacientes de UTI, considera-se importante relatar que a hidrocortisona é uma droga bastante utilizada nestas unidades em casos de sepse.

A sepse é uma causa importante de internação e uma das principais causas de morte no ambiente da terapia intensiva. Mundialmente, a sepse grave e o choque séptico ainda são condições de saúde amplamente associadas à morbidade e mortalidade. Atualmente existem várias orientações terapêuticas e dúvidas quanto ao emprego dos corticoides na sepse grave e no choque séptico (PORTO *et al.*, 2011).

Embora os glicocorticoides sejam comumente utilizados no choque, estão claramente indicados apenas naquele produzido pela insuficiência adrenocortical (choque addisoniano) e provavelmente no choque séptico, não havendo concordância universal quanto a esse último. Embora as evidências clínicas sejam limitadas, os glicocorticoides parecem ineficazes no choque cardiogênico, hipovolêmico ou traumático. Podem, no entanto, ser úteis no choque de qualquer tipo se houver evidência de insuficiência adrenal (MACEDO; OLIVEIRA, 2006).

A fim de orientar a conduta frente à sepse grave e o choque séptico foi criado em 2004, e atualizado em 2008, o *Surviving Sepsis Campaign*. Esta iniciativa internacional objetiva aumentar a conscientização e melhorar o desfecho nestas condições clínicas. Recomenda-se iniciar com hidrocortisona (200 a 300 mg/dia), em infusão contínua ou em doses fracionadas em 4 vezes ao dia, naqueles pacientes em uso de doses altas de vasopressores, a despeito da reposição volêmica; e doses superiores não estão indicadas (PORTO *et al.*, 2011).

5.5 Anestésicos e sedativos

A sedação e analgesia do paciente crítico estão intimamente ligadas à melhora de suas condições clínicas, sendo que a sedação está associada à necessidade de redução do desconforto e da ansiedade, bem como a busca pela promoção de amnésia ante eventos desagradáveis, aumentando a tolerância ao suporte ventilatório. Tais condições fazem da sedação uma constante na terapia intensiva.

O agente sedativo adequado deve ter propriedades ideais, como o mínimo de efeito depressor dos sistemas respiratório e cardiovascular, a não interferência no metabolismo de outras drogas e possuir vias de eliminação independente dos mecanismos renal, hepático ou pulmonar, resultando em uma meia-vida de eliminação curta, sem metabólitos ativos (BATISTA, 2011).

Entre os agentes farmacológicos disponíveis para a sedação, os opióides são drogas que, além do seu efeito analgésico, promovem sedação importante e são empregados em pacientes requerendo ventilação mecânica, pois inibem a ventilação, bem como o reflexo de tosse. São empregados em associação com os benzodiazepínicos ou com o propofol. O uso prolongado induz à ocorrência de tolerância. Os mais comumente empregados são o fentanil, alfentanil, sufentanil e a morfina. O uso concomitante de opióides reduz a necessidade de outros hipnóticos (SLULLITEL; SOUSA, 1998).

Um dos aspectos mais importantes na analgesia é a determinação individual da dor, em que a qualidade e os efeitos colaterais dos fármacos normatizam seu uso, tornando a analgesia e a sedação procedimentos que beneficiem a recuperação do paciente grave.

A analgesia de pacientes internados em UTI é realizada por meio da administração dos opióides, como a morfina e a fentanila (BATISTA, 2011).

5.5.1 Midazolam

É um dos fármacos mais utilizados na prática da sedação para pacientes internados em UTI. Ele promove maior estabilidade hemodinâmica neste tipo de pacientes.

O midazolam possui uma meia-vida de eliminação de duas a quatro horas e não possui metabólitos ativos, portanto encontra um perfil mais adaptado à infusão contínua, por períodos curtos ou prolongados. Devido à extensa ligação proteica (96%), os efeitos sedativos podem ser importantes em pacientes hipoproteinêmicos e hipoalbuminêmicos, devido à maior fração de droga livre no plasma (SLULLITEL; SOUSA, 1998).

O midazolam é hidrossolúvel, não irritante para as veias, de ação mais rápida e mais curta, bem como três vezes mais potente do que o diazepam. Está sendo preferido ao diazepam para uso anestésico: de 1 – 2,5mg IV, seguida de $\frac{1}{4}$ das doses suplementares. É também utilizado para sedação de pacientes intubados bem como com ventilação mecânica ou anestesia em unidade de terapia intensiva; infusão IV contínua de 0,02 – 0,1 mg/Kg/h (TRIPATHI, 2006).

5.5.2 Morfina

A morfina, por apresentar efeito prolongado e por causar hipotensão, deve ser preferencialmente administrada de maneira intermitente, devendo ser evitado seu uso em pacientes hipotensos. Nesse caso, a fentanila é o fármaco de escolha, sendo a administração contínua a preferencial (BATISTA, 2011).

A morfina tem uma baixa solubilidade, o que explica a demora em alcançar seu efeito máximo no sistema nervoso central (SNC) – 15 minutos – e sua duração maior – 3-6 horas. Seu metabolismo ocorre no fígado, dando origem a dois metabólitos ativos que se acumulam no caso de insuficiência renal. Quando administrada por via intravenosa, pode provocar hipotensão arterial ao produzir venodilatação e liberação de histamina (BARTOLOMÉ; CID; FREDDI, 2007).

5.5.3 Fentanila

Trata-se de um potente analgésico opióide de ação curta (30-50min). O fentanil é 60-100 vezes mais potente que a morfina. Possui maior lipossolubilidade, o que explica seu rápido efeito e sua curta duração, em razão de sua rápida distribuição. Quando administrado por tempo prolongado, ocorre uma

rápida tolerância e acumula-se no tecido adiposo; por isso, apresenta maior meia-vida que a morfina. Não possui metabólitos ativos. Não libera histamina, proporcionando maior estabilidade hemodinâmica que a morfina. Um efeito adverso pouco frequente é a rigidez da parede torácica, que se relaciona com a dose, velocidade de administração e idade < 6 meses (BARTOLOMÉ; CID; FREDDI, 2007).

Segundo Batista (2011, p. 175)

A identificação precisa e a abordagem terapêutica adequada às causas de agitação e dor são elementos essenciais para a boa prática na UTI. Nesse ambiente, o paciente encontra-se em constante exposição, sendo sobrecarregado por estímulos sensitivos, estímulos dolorosos, ruídos, desconforto com procedimentos como a aspiração traqueal, além de privação do sono, que podem requerer o uso de medicamentos para controlar a ansiedade e agitação. Além disso, situações clínicas que exijam o uso da ventilação mecânica podem requerer o uso de sedativos para lograrem sucesso, bem como para a promoção do conforto ao paciente, e, ainda sim, não dispensam uma avaliação concomitante da dor.

5.6 Anticonvulsivantes

As drogas antiepiléticas ou também chamadas de anticonvulsivantes têm larga aplicação em neurologia e psiquiatria. Primariamente desenvolvidas para tratamento de crises antiepiléticas, as drogas em questão também se mostram úteis em outras condições, como dor neuropática e transtorno bipolar do humor (ARANDAS; SENA, 2006).

Katzung (1998) explica que até 1990 dispunha-se de aproximadamente 16 drogas antiepiléticas, tendo 13 delas sido classificadas em cinco grupos químicos muito semelhantes: barbitúricos, hidantoínas, oxazolidinodionas, succinimidas e acetiluréias. Esses grupos têm em comum uma estrutura anular heterocíclica semelhante, com várias substituições. Alterações muito pequenas na estrutura podem alterar drasticamente o mecanismo de ação e as propriedades clínicas do composto.

Três mecanismos principais parecem ser importantes na ação de antiepiléticos: potencialização da ação do GABA; inibição da função dos canais de sódio (reduzindo a excitabilidade elétrica das membranas celulares); inibição da função dos canais de cálcio, inibição da liberação de glutamato e bloqueio dos receptores de glutamato.

5.6.1 Fenitoína

De acordo com Arandas e Sena (2006) a fenitoína foi a primeira droga não-sedativa disponível para o arsenal dos fármacos anticonvulsivantes. É uma hidantoína que tem utilidade no tratamento de crises tônico-clônicas generalizadas (há contração de toda a musculatura, após perda da consciência) e crises parciais complexas (com comprometimento de consciência do paciente).

McNamara (2003) relata que a fenitoína não é eficaz nas crises de ausência. Ela exerce sua atividade anticonvulsivante sem causar depressão geral do SNC, o efeito mais importante é a sua capacidade de modificar o padrão de convulsões máximas por eletrochoque.

A fenitoína é uma droga com anticonvulsivante com propriedades antiarrítmicas, deve ser considerada com uma droga de segunda linha no tratamento de arritmias, devido à eficácia limitada. Suprime a atividade de marca-passos ectópicos, bloqueia a corrente de sódio e pode interferir na corrente de cálcio e parece ser particularmente eficaz nas arritmias induzidas por digitálicos (KATZUNG, 1998).

Rang *et al.* (2007) explicam que a fenitoína não somente causa bloqueio dependente do uso nos canais de sódio, mas também afeta outros aspectos da função da membrana, incluindo os canais de cálcio e a potencialização pós-tetânica, bem como a fosforilação das proteínas intracelulares por quinases ativadas pela calmodulina, o que também poderia interferir na excitabilidade da membrana e na função sináptica.

Os efeitos tóxicos da fenitoína dependem da via de administração, da duração da exposição e da dose. Quando a fosfenitoína, o pró-fármaco hidrossolúvel é administrado por via IV a uma velocidade excessiva no tratamento de urgência do estado epiléptico, os sinais tóxicos mais acentuados são as arritmias cardíacas, com ou sem hipotensão e/ou depressão do SNC. Os efeitos tóxicos associados à medicação crônica também são principalmente os efeitos cerebelares-vestibulares, mas compreendem outros efeitos como alterações comportamentais, aumento da frequência de convulsões, sintomas digestivos, hiperplasia gengival, osteomalacia e anemia megaloblástica (MCNAMARA, 2003).

5.7 Antipsicóticos

Segundo Katzung (1998) os termos antipsicótico e neuroléptico são usados como sinônimos para denotar um grupo de drogas que têm sido empregadas principalmente no tratamento da esquizofrenia, mas também são eficazes em algumas outras psicoses e estados de agitação psicomotora. Para Baldessarini e Tarazi (2003) também são utilizados como alternativa à eletroconvulsoterapia (ECT), na depressão maior com componentes psicóticos e, às vezes, no tratamento de pacientes com distúrbios psicóticos orgânicos. Outros ainda são utilizados para obter efeitos antieméticos e anti-histamínicos.

Algumas estruturas químicas foram associadas a propriedades antipsicóticas e foram classificadas em: derivados Fenotiazínicos, derivados Tioxantênicos, derivados Butirofenônicos e os de estruturas diversas.

As primeiras drogas fenotiazínicas, (cujo protótipo é a clorpromazina), mostraram-se possuidoras de uma grande variedade de efeitos sobre o SNC, sistema nervoso autônomo e sistema endócrino. Essas ações foram atribuídas ao bloqueio de um número notável de receptores, que incluem receptores dopamínicos e receptores alfa-adrenérgicos, muscarínicos, histamínico H1 e receptores de serotonina (5-HT2). O receptor dopamínico tornou-se logo o principal foco de interesse entre todos os receptores (KATZUNG, 1998).

4.7.1 Haloperidol

O haloperidol, primeira butirofenona a ser usada, é ainda o antipsicótico mais prescrito no mundo, embora já comece a ceder lugar aos atípicos em alguns países. É uma droga de alta potência, possui pouca ação anticolinérgica, bem como reduzida ação bloqueadora alfa-adrenérgica. São isentos de efeitos colaterais como boca seca e hipotensão postural, porém podem levar ao aparecimento de efeitos extrapiramidais, acometendo principalmente o sistema motor (MORAIS; OLIVEIRA, 2006).

Tem sido administrado com segurança em doses acima de 500mg/24h IV para controlar a agitação nos pacientes com delírios, pode ser eficaz em alguns casos contra náuseas causadas por estimulação vestibular. É utilizado para controlar rapidamente estados psicóticos hiperativos de mania, esquizofrenia,

delírio tóxico e pacientes violentos com variadas psicopatologias. O haloperidol tem uma curva de dose-resposta relativamente plana e pode ser utilizado em uma ampla faixa posológica (BALDESSARINI; TARAZI, 2003; RANG *et al.*, 2007).

5.8 Drogas vasoativas

As drogas vasoativas, ou vasopressores, são utilizadas quando o paciente apresenta-se hemodinamicamente instável. Tal condição ocorre quando a perfusão tecidual encontra-se prejudicada, ou seja, quando a reposição volêmica não corrigiu a hipotensão arterial.

A infusão precisa de uma droga vasoativa deve ser endovenosa, com controle preciso e graduado dos efeitos desejados. Os vasopressores são divididos em dois grupos: o das catecolaminas e o das não catecolaminas (PIETRO; VIANA, 2011).

5.8.1. Dopamina

Segundo Rang *et al.* (2007) a dopamina faz parte do grupo das catecolaminas, sendo um precursor metabólico da noradrenalina e adrenalina e também um transmissor-neuromodulador no sistema nervoso central.

As ações da dopamina no cérebro são mediadas por uma família de proteínas receptoras de dopamina. Os cinco receptores de dopamina podem ser divididos em dois grupos com base em suas propriedades farmacológicas e estruturais. As proteínas D1 e D5 são membros da classe D1 e os receptores D2, D3 e D4 pertencem à classe D2 (HOFFMAN, 2003).

Rang *et al.* (2007) ainda explicam que os receptores de dopamina são expressos no cérebro em áreas distintas, porém superpostas. Portanto, as funções das vias dopaminérgicas basicamente dividem-se de forma ampla em:

- Via nitroestriada, age no controle motor;
- Via mesolímbicas-mesocortical, estão envolvidas nos efeitos comportamentais (emoção); e,
- Via túbero-hipofisário, participam no controle endócrino.

Apesar da existência de receptores dopamínicos específicos no SNC, a injeção de dopamina geralmente não exerce efeito central algum, porque não atravessa a barreira hematoencefálica (HOFFMAN, 2003).

Quando administrada em baixas concentrações a dopamina interage primariamente com os receptores D1-dopaminérgicos vasculares, especialmente nos leitos renais, mesentéricos e coronarianos, produzindo vasodilatação. A infusão de baixas doses de dopamina aumenta a taxa de filtração glomerular, o fluxo sanguíneo renal e a excreção de Na⁺. Em consequência a dopamina exerce efeitos farmacologicamente apropriados no tratamento de estados de baixo débito cardíaco associados ao comprometimento da função renal, com insuficiência cardíaca congestiva grave. Em geral, a resistência periférica total não é alterada quando se administram doses baixas ou intermediárias de dopamina (KATZUNG, 1998; HOFFMAN, 2003).

Em concentrações ligeiramente mais altas, a dopamina exerce um efeito inotrópico positivo sobre o miocárdio, atuando sobre os receptores β 1-adrenérgicos no coração. A dopamina também determina a liberação de norepinefrina das terminações nervosas, contribuindo para seus efeitos no coração. Em geral, dopamina aumenta a pressão sistólica e a pressão do pulso, mas não exerce efeito sobre a pressão diastólica ou a aumenta ligeiramente. Em altas concentrações, ativa os receptores α 1-adrenérgicos vasculares, resultando em vasoconstrição mais geral (KATZUNG, 1998; HOFFMAN, 2003).

Assim a dopamina torna-se um importante recurso terapêutico no tratamento do choque, substituindo com vantagens os estimulantes alfa-adrenérgicos que contraem os vasos renais. A administração de dopamina deve ser cuidadosamente controlada, pois a elevação das doses acima de 20 μ g/Kg/min faz dessa catecolamina um potente agonista alfa-adrenérgico, com risco de aumento excessivo da pressão arterial e de constrição dos vasos renais.

A dopamina encontra particular indicação em situações de hipotensão arterial com resistência periférica baixa ou normal e oligúria, sendo uma droga indispensável nas UTIS, para o tratamento de diversos tipos de choque e da hipotensão grave após infarto agudo do miocárdio. Outra indicação é a insuficiência cardíaca congestiva crônica refratária, em que seus efeitos cardiotônico e vasodilatador renal podem contribuir para compensar o paciente.

Em todas as indicações mencionadas, a dopamina deve ser administrada por infusão intravenosa contínua e cada paciente exigirá uma velocidade de gotejamento de acordo com a resposta hemodinâmica almejada. Poderá ocorrer durante a infusão: náuseas, vômitos, taquicardia, dor anginosa arritmias, cefaleia, hipertensão e vasoconstricção periférica. As doses de dopamina devem ser reduzidas se o paciente encontra-se sob efeitos de inibidores da MAO, antidepressivos tricíclicos e guanetidina (MIZIARA, 2006).

4.9 Antimicrobianos

As infecções constituem a causa mais comum de óbito dos pacientes internados em UTI. Muitos pacientes clínicos ou cirúrgicos apresentam complicações infecciosas. Em média, 50 a 80% dos pacientes graves recebem algum tipo de antimicrobiano (FARIAS; SANTANA; TELES, 2006).

Segundo Chambers (2003), a seleção ideal e criteriosa dos antimicrobianos na terapia das doenças infecciosas exige discernimento clínico e um conhecimento detalhado dos fatores farmacológicos e microbiológicos. Eles podem ser utilizados de três maneiras gerais: como terapia empírica, como terapia definitiva e como terapia preventiva ou profilática.

Farias, Santana e Teles (2006) ainda explicam que dois aspectos devem ser priorizados: localizar o foco infeccioso e identificar o agente etiológico. Entretanto, alguns pacientes críticos estão muito graves para serem submetidos a procedimentos diagnósticos que levem a identificação do foco e do agente infeccioso e com isso é necessário iniciar uma terapia de forma empírica, guiada pela sensibilidade e experiência clínica do intensivista.

O protocolo de antibioticoterapia na UTI tem como meta a administração empírica do antibiótico imediatamente após a prescrição e a coleta de cultura. O tempo é fator crucial, por isso, a administração deve ocorrer em uma hora para os pacientes internados em UTI. Pacientes considerados graves em geral recebem terapia com combinações de drogas, para que estas cubram possíveis germes encontrados na flora hospitalar ou na UTI onde estão internados, para garantir cobertura dos agentes mais comuns. Após 48 a 72 horas, a antibioticoterapia deve ser revista, com a finalidade de reduzir o espectro, prevenir a resistência, diminuir a toxicidade e minimizar os custos (PIETRO; VIANA, 2011).

Chambers (2003) em sua obra classifica os antimicrobianos de acordo com a estrutura química e o mecanismo de ação:

- Agentes que inibem a síntese da parede celular bacteriana (Penicilinas e Cefalosporinas, Vancomicina, Bacitracina e Antifúngicos Azóis);
- Agentes que atuam diretamente sobre a membrana celular do microrganismo, afetando a sua permeabilidade e resultando em extravasamento de compostos intracelulares (Polimixinas e antifúngicos poliênicos);
- Agentes que afetam a função das subunidades ribossômicas 30S ou 50S, causando inibição da síntese de proteínas (Cloranfenicol, Tetraciclinas, Eritromicina, Clindamicina);
- Agentes que se ligam à subunidade ribossômica 30S e alteram a síntese de proteínas, resultando em morte celular (Aminoglicosídeos);
- Agentes que afetam o metabolismo bacteriano dos ácidos nucléicos, que inibem a RNA-polimerase e os que inibem a topoisomerase (Rifampicinas e Quinolonas);
- Antimetabólitos, que bloqueiam enzimas essenciais no metabolismo do folato (Trimetopim e Sulfonamidas); e,
- Agentes antivirais.

5.9.1 Gentamicina

Para Rang *et al.* (2007) a gentamicina é o aminoglicosídeo mais comumente utilizado. Segundo Katzung (1998) este fármaco mostra-se eficaz contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, e muitas de suas propriedades assemelham-se às de outros aminoglicosídeos.

A gentamicina pode ser utilizada via intramuscular (IM), intravenosa (IV), tópica e intratecal.

Tem sido utilizada IM ou IV principalmente no tratamento de infecções graves, como sepse e pneumonia provocadas por bactérias gram-negativas que provavelmente são resistentes a outros fármacos, sobretudo a *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Acinetobacter* e *Klebsiella*. Os pacientes com essas infecções estão imunocomprometidos, de modo que a ação simultânea do aminoglicosídeo com uma cefalosporina ou penicilina pode salvar a vida do indivíduo. A meningite provocada por bactérias Gram-negativas tem sido

tratada com injeção intratecal de sulfato de gentamicina, na dose de 1 -10 mg por dia.

Conforme explica Chambers (2003) os efeitos adversos da gentamicina assemelham-se às de outros aminoglicosídeos. Os efeitos colaterais mais importantes e graves associados ao uso da gentamicina consistem em nefrotoxicidade e ototoxicidade irreversíveis.

5.9.2 Amicacina

A amicacina é um aminoglicosídeo que se mostra relativamente resistente a várias enzimas que inativam a gentamicina e a tobramicina. Entretanto a resistência bacteriana decorrente da perda de permeabilidade da célula à amicacina está aumentando lentamente (KATZUNG, 1998).

Em virtude de sua resistência singular às enzimas inativadoras de aminoglicosídeos, a amicacina mostra-se ativa contra a maioria dos bacilos Gram-negativos aeróbicos, tanto da comunidade quanto hospitalares, o que inclui a maioria das cepas de *P. aeruginosa*, *Serratia* e *Proteus Enterobacter*. A amicacina é ativa contra quase todas as cepas de *Acinetobacter*, *Klebsiella* e *E. coli* resistentes a gentamicina e à tobramicina. A amicacina não é ativa contra a maioria das bactérias Gram-positivas anaeróbicas.

A amicacina mostra-se eficaz contra *M. tuberculosis* e determinadas micobactérias atípicas. Tem sido utilizada no tratamento de micobactérias atípicas em pacientes com AIDS. As infecções do sistema nervoso central exigem injeção intratecal ou intraventricular (KATZUNG, 1998; CHAMBERS, 2003).

Chambers (2003) ainda ressalta que à semelhança dos outros aminoglicosídeos, a amicacina causa ototoxicidade e nefrotoxicidade. Os déficits auditivos são os mais comumente produzidos.

5.9.3 Vancomicina

Silva (2006) explica em detalhes que a vancomicina inibe a síntese e acoplamento dos polímeros de peptidoglicano da parede celular das bactérias. A vancomicina pode alterar não só a síntese de RNA como também a permeabilidade

da membrana citoplasmática da bactéria. Seus múltiplos mecanismos de ação talvez tenham contribuído para a baixa frequência de desenvolvimento de resistência a este antibiótico.

Esta droga pode ligar-se rápida e firmemente às bactérias, exercendo um efeito bactericida sem período de latência, mas só age em microrganismos que se encontram em fase de multiplicação.

Katzung (1998) descreve que a principal indicação para uso parenteral de vancomicina consiste na sepse ou endocardite causadas por estafilococos resistentes a outros fármacos. Em raras ocasiões, a vancomicina é administrada com um aminoglicosídeo na endocardite enterocócica. Ela penetra de modo ligeiramente irregular no Sistema Nervoso Central; entretanto o fármaco tem sido administrado por via intravenosa no tratamento da meningite e de infecções por derivação. Algumas vezes, é necessário efetuar uma instilação suplementar no SNC. Por via oral é também muito eficaz no tratamento de colite pseudomembranosa grave associada ao uso de outros antibióticos, embora o metronidazol seja preferido.

A vancomicina é usada em sérias infecções existentes em pacientes alérgicos ou em pacientes com certos microrganismos resistentes. O seu emprego deve ser prudente porque sua aplicação frequente constitui fator de risco para colonização ou infecção pelos VRE (Enterococos Resistentes a Vancomicina). Ela pode ser indicada em infecções graves causadas por microrganismos Gram-positivos resistentes aos antibióticos beta-lactâmicos (NASCIMENTO, 2006).

Para o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), a vancomicina é o tratamento de escolha, podendo ser útil em infecções como pneumonia, empiema, osteomielite e abscessos dos tecidos moles (CHAMBERS, 2003). É também eficaz nas infecções que surgem com dispositivos protéticos, especialmente se associada a rifampicina. Pode ser usada em infecções difteróides, observadas em endocardite de valvas protéticas, derivação do líquido e no hospedeiro comprometido que são penicilina-resistentes ou que ocorrem em pacientes gravemente alérgicos (NASCIMENTO, 2006).

Entre as reações de hipersensibilidade provocadas pela vancomicina destacam-se erupções cutâneas e a ocorrência de anafilaxia. A flebite e a dor no local da injeção IV são relativamente raras. Podem ocorrer calafrios, erupções cutâneas e febre. A infusão IV rápida pode causar uma variedade de

sintomas, incluindo reações eritematosas ou urticariformes, rubor (Síndrome do pescoço vermelho), taquicardia e hipotensão (CHAMBERS, 2003).

5.9.4 Ciprofloxacino

A ciprofloxacina é a fluoroquinolona mais comumente usada, sendo um antibiótico de largo espectro efetivo contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos. Ela tem uma excelente atividade contra as Enterobactérias (bacilos gram-negativos entéricos), incluindo muitos microrganismos resistentes às penicilinas, cefalosporinas e aminoglicosídeos, e é também efetiva contra o *H. influenza*, a *N. gonorrhea* produtora de penicilinase, o *Campylobacter* sp. e as pseudomonas. Dos microrganismos gram-positivos, os estreptococos e os pneumococos são apenas fracamente inibidos, e há alta incidência de resistência estafilocócica. Clinicamente, é melhor que as fluoroquinolonas sejam usadas para infecções contra bastonetes e cocos gram-negativos facultativos e aeróbicos (RANG *et al.*, 2007).

Dentre as indicações clínicas do ciprofloxacino, Carvalho (2006) destaca em sua obra: infecções do trato urinário (cistite, infecções em pacientes em uso de cateteres ou com anormalidades funcionais, anatômicas ou metabólicas do trato urinário), prostatites agudas e crônicas, doenças sexualmente transmissíveis (uretrite gonocócica e cervicites, infecções retais, doença inflamatória pélvica, cancro mole), infecções do trato respiratório (pneumonia em alguns casos, fibrose cística), infecções gastrointestinais (diarreia dos viajantes, febre tifoide, peritonites, cólera, infecções intra-abdominais), infecções dermatológicas e de tecidos moles (celulites, abscessos subcutâneos, úlceras infectadas), infecções ósseas e articulares (nos casos de osteomielite crônica).

Para aplicação endovenosa de ciprofloxacino, usar 200mg, a cada 12 horas, com infusão lenta de 60 minutos, para as infecções de branda a demorada; para as infecções mais graves, usar 400mg, a cada 12 horas, também em infusão lenta (PETRI, 2003).

5.9.5 Fluconazol

O fluconazol é um agente antifúngico do grupo dos azóis. Ele atinge grandes concentrações no líquido cefalorraquidiano e nos líquidos oculares, e pode tornar-se o fármaco de primeira opção para a maioria dos tipos de meningite fúngica. As concentrações fungicidas também são atingidas no tecido vaginal, na saliva, na pele e nas unhas (RANG *et al.*, 2007).

O fluconazol mostra-se eficaz na candidíase esofágica, mucocutânea, vaginal e profunda em pacientes gravemente neutropênicos. É o azol de escolha no tratamento e profilaxia secundária de meningite criptocócica, tornou-se o fármaco de escolha para o tratamento da meningite por coccidiídeos, devido a sua morbidade bem menor que a Anfotericina B intratecal. Tem atividade contra histoplasmose, blastomicose, a esporotricose e a dermatofitose. Não exerce ação contra *Aspergillus* ou outros fungos filamentosos (BENNETTI, 2003; SILVA, 2006).

Silva (2006) reforça ainda que o uso profilático do fluconazol foi demonstrado na redução de micoses em receptores de transplantes de medula óssea e em aidéticos, mas o aparecimento de fungos resistentes ao fluconazol criou preocupação sobre essas indicações.

5.9.6 Linezolida

Saudadas como a “primeira verdadeira nova classe de agentes antibacterianos a alcançar o mercado em várias décadas”, as oxalazidononas apresentam novo mecanismo de ação sobre a síntese proteica bacteriana: impedem a formação do complexo ribossômico 70S que inicia a síntese proteica por meio de sua ligação à subunidade 23S e da subunidade 50S. A linezolida é o primeiro membro desta nova família de antibióticos. Este fármaco está usualmente restrito à infecções bacterianas sérias onde outros antibióticos falharam, pode ser usada para tratar pneumonia, septicemia e infecções de pele e dos tecidos moles (RANG *et al.*, 2007, p. 672).

Chambers (2003) explica em melhores detalhes que a linezolida foi aprovada no tratamento de infecções causadas por *E. faecium* resistente à vancomicina; pneumonia hospitalar causada por cepas de *S. aureus* sensíveis e resistentes à meticilina; pneumonia adquirida na comunidade causada por cepas de *S. pneumoniae* sensíveis à penicilina; infecções complicadas da pele e de estruturas

cutâneas causadas por estreptococos e por cepas de *S. aureus* sensíveis e resistentes à metilina; e infecções não-complicadas da pele e das estruturas cutâneas.

Esta droga deve ser reservada como agente de último recurso ao tratamento de infecções causadas por cepas resistentes a múltiplos fármacos, pois o uso indiscriminado e o uso excessivo do fármaco irão acelerar a seleção de cepas resistentes, levando a perda de novo agente valioso.

6 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

6.1 DOPAMINA X FENITOÍNA

Nível de significância: 1

Gravidade: grave

Documentação: suspeita

Início da reação: rápido

Mecanismo da interação: possível depleção de catecolaminas por dopamina em combinação com o efeito depressor do miocárdio da fenitoína.

Efeito: hipotensão profunda e possível parada cardíaca

Discussão: De acordo com Tatro (2011) cinco pacientes estavam recebendo infusão de dopamina para manter a pressão sanguínea sistólica em 100mmHg. Estes pacientes ao desenvolverem convulsão, a infusão de fenitoína foi iniciada. Dois dos pacientes sofreram parada cardíaca e morreram; os outros três pacientes apresentaram profunda hipotensão, porém em dois deles a hipotensão foi revertida quando a fenitoína foi descontinuada. Estes efeitos ocorreram dentro de minutos após o início da infusão de fenitoína.

Manejo clínico: usar fenitoína com extremo cuidado nos pacientes que estão recebendo infusão de dopamina. Se a administração de fenitoína for necessária, monitorar cuidadosamente a pressão sanguínea e descontinuar a infusão de fenitoína de ocorrer hipotensão.

6.2 DOPAMINA X LINEZOLIDA

Nível de significância: 1

Gravidade: grave

Documentação: estabelecida

Início da reação: rápido

Mecanismo da interação: o uso concomitante destas substâncias pode resultar no aumento dos efeitos hipertensivos, devido a linezolida ser um inibidor da MAO.

Efeito: redução do metabolismo simpatomimético pela linezolida.

Discussão: o uso concomitante de linezolida com agentes dopaminérgicos, tais como a dopamina, é contra indicado quando não há monitoramento da pressão sanguínea. A linezolida é um inibidor reversível não seletivo da monoaminoxidase

(MAO), podendo portanto, interagir com agentes adrenérgicos. Com a inibição da MAO, a dopamina não será degradada, e o seu acúmulo levará a um aumento da pressão sanguínea.

Manejo clínico: evitar a coadministração. Se utilizados juntos administrar fentolamina (anti-hipertensivo).

6.3 OPIÓIDES (MORFINA) X OPIÓIDES (FENTANILA)

Nível de significância: desconhecido

Gravidade: maior

Documentação: estabelecida

Início da reação: rápido

Mecanismo da interação: depressão do sistema nervoso central

Discussão: Quando utilizadas em combinação, estas drogas podem ter efeitos aditivos depressores no sistema nervoso central e respiratório, incluindo sedação, hipotensão profunda e/ou coma. Há relatos de casos de pacientes com depressão respiratória grave quando os opióides são utilizados concomitantemente.

Manejo clínico: Monitorar cuidadosamente a depressão respiratória quando estes medicamentos são utilizados em combinação. A interrupção ou redução da dose de um ou ambos os fármacos pode ser necessário.

6.4 OPIÓIDES ANALGÉSICOS (FENTANILA) X AGENTES ANTIFÚNGICOS (FLUCONAZOL)

Nível de significância: 1

Gravidade: grave

Documentação: suspeita

Início da reação: rápido

Mecanismo da interação: possível inibição pelo agente antifúngico da CYP3A4 que metaboliza certos opióides analgésicos.

Efeito: a administração concomitante de um opióide analgésico com um agente antifúngico pode aumentar ou prolongar o efeito dos opióides (depressão do SNC e depressão respiratória).

Discussão: a administração concomitante de um antifúngico azol, como o fluconazol, um inibidor de CYP3A4, pode causar diminuição da depuração de fentanil e subsequente aumento ou prolongamento dos efeitos dos opióides. Em um estudo farmacocinético com voluntários saudáveis, a administração concomitante de fluconazol com um dose única IV de fentanil diminuiu a depuração plasmática média de fentanil em 16%.

Manejo clínico: monitorar cuidadosamente os pacientes que estão recebendo concomitantemente fentanil e fluconazol, verificando prolongamento ou a depressão respiratória recorrente. Pode ser necessária a administração de uma dose menor do opióide.

6.5 AMINOGLICOSÍDEOS (AMICACINA, GENTAMICINA) X VANCOMICINA

Nível de significância: 4

Gravidade: moderada

Documentação: possível

Início da reação: demorado

Mecanismo da interação: provável que ocorra um efeito aditivo nefrotóxico.

Efeito: cada droga está associada à um risco de nefrotoxicidade quando administrada sozinha. O risco pode ser aumentado quando os dois agentes são administrados concomitantemente.

Discussão: além de alguns estudos sugerirem que a incidência de nefrotoxicidade está associada à combinação entre estas drogas, outros estudos revelam que a toxicidade renal supostamente associado a uma combinação entre aminoglicosídeo e vancomicina, pode também estar relacionada à fatores desconhecidos dos pacientes ou a fatores individuais das drogas. Nos pacientes recebendo essas duas medicações foi observado que o aumento do risco de nefrotoxicidade pode estar relacionado com um ou mais dos seguintes fatores de risco: neutropenia, peritonite, doenças do fígado, tratamento concomitante com anfotericina B, idade avançada e pessoas do sexo masculino.

Manejo clínico: testes de função renal deverão ser rigorosamente monitorados, assim como a concentração sérica da droga. Ajustar a dosagem do aminoglicosídeo ou da vancomicina se necessário.

6.6 OMEPRAZOL X BENZODIAZEPÍNICOS (MIDAZOLAM)

Nível de significância: 3

Gravidade: leve

Documentação: suspeita

Início da reação: demorado

Mecanismo da interação: diminuição do metabolismo oxidativo dos benzodiazepínicos.

Efeito: redução do clearance, prolongamento do tempo de meia vida e aumento dos níveis séricos de alguns benzodiazepínicos podem ocorrer. Sedação e ataxia podem ser acentuadas.

Discussão: estudos baseados na administração concomitante de omeprazol e diazepam (benzodiazepínicos) relatam a redução do metabolismo do diazepam e atraso na sua eliminação, o que resulta em um efeito benzodiazepínico maior e prolongado. Embora ainda não publicada a combinação entre midazolam-omeprazol, a ocorrência de efeitos semelhantes pode ser esperado também, com este benzodiazepínico.

Manejo clínico: monitorar a sedação prolongada e o prejuízo evidente do sistema nervoso central. Reduzir a dosagem ou aumentar o intervalo de administração dos benzodiazepínicos, conforme necessidade. Lorazepam, oxazepam e temazepam são benzodiazepínicos metabolizados por glicuronidação e não pelo sistema de enzimas do citocromo P450. Portanto, podem ser boas alternativas para os pacientes necessitando da terapia com omeprazol e benzodiazepínicos.

6.7 MIDAZOLAM X FLUCONAZOL

Nível de significância: 2

Gravidade: moderada

Documentação: estabelecida

Início da reação: demorado

Mecanismo da interação: inibição da enzima CYP3A4 pelo fluconazol que metaboliza o midazolam.

Efeito: O uso concomitante de fluconazol e midazolam pode resultar em aumento das concentrações de midazolam e toxicidade potencial (sedação excessiva e efeito hipnótico prolongado).

Manejo clínico: Aconselha-se precaução quando o fluconazol e midazolam são coadministrados. O uso concomitante destas drogas aumenta as concentrações de midazolam e efeitos psicomotores. Caso o uso concomitante seja necessário, considerar a redução da dose de midazolam e monitorar o aumento da sua toxicidade.

6.8 HALOPERIDOL X FLUCONAZOL

Nível de significância: 2

Gravidade: moderada

Documentação: suspeita

Início da reação: demorado

Mecanismo da interação: suspeita-se que o fluconazol inibe a enzima CYP3A4, a qual é responsável pelo metabolismo do haloperidol.

Efeito: a concentração plasmática do haloperidol pode estar elevada, aumentando o risco das reações adversas, como por exemplo o prolongamento do intervalo QT.

Discussão: Relatos de casos descreveram prolongamento do intervalo QT e Torsades de pointes associado fluconazol. Antipsicóticos, como o haloperidol, têm mostrado prolongar o intervalo QT em doses terapêuticas. Embora, não existam estudos formais sobre estas interações medicamentosas, recomenda-se precaução no uso concomitante de drogas que possam causar o prolongamento do intervalo QT.

Manejo clínico: observar a resposta clínica ao haloperidol, quando for iniciado ou interrompido o tratamento com fluconazol. O ajuste da dose pode ser necessário, bem como o monitoramento dos níveis plasmáticos de haloperidol.

6.9 AMIODARONA X FENTANILA

Nível de significância: 1

Gravidade: maior

Documentação: suspeita

Início da reação: rápido

Mecanismo da interação: possível inibição pela amiodarona da CYP3A4 que metaboliza o fentanil.

Efeito: toxicidade cardíaca (baixo débito cardíaco) e um risco aumentado de toxicidade por fentanil (depressão do SNC e depressão respiratória).

Discussão: estudos demonstram que pacientes recebendo amiodarona, podem apresentar um risco de desenvolver complicações cardiovasculares após o uso de fentanil quando utilizado como anestésico. Dentre as complicações observa-se defeitos na condução cardíaca, baixo débito cardíaco e resistência vascular sistêmica reduzida. Fentanil é metabolizado principalmente pelo sistema da isoenzima citocromo P450 3A4. A administração concomitante dos inibidores do citocromo P450 3A4, como a amiodarona, pode resultar em um aumento da concentração plasmática de fentanil e, possivelmente, ocasionais efeitos adversos fatais.

Conforme a literatura consultada, um dos estudos relata que, 66% dos pacientes recebendo amiodarona associada ao fentanil, desenvolveram bradicardia, parada cardíaca ou se tornaram dependentes de marca-passo comparado com 17% dos pacientes recebendo apenas fentanil.

Manejo clínico: monitorar função hemodinâmica e administrar, inotrópico, cronotrópicos, e suporte pressor indicado. A bradicardia, geralmente não responde ao uso de atropina. Altas doses de vasopressores têm sido utilizadas (ex: epinefrina, fenilefrina).

6.10 AMIODARONA X FLUCONAZOL

Nível de significância: 1

Gravidade: maior

Documentação: suspeita

Início da reação: não especificado

Mecanismo da interação: efeitos aditivos no prolongamento do intervalo QT.

Efeito: o uso concomitante de amiodarona com fluconazol pode resultar no aumento do risco de cardiotoxicidade.

Discussão: Antifúngicos azólicos, como fluconazol, são conhecidos por causar prolongamento do intervalo QT. Portanto, os pacientes que utilizam amiodarona e

fluconazol, concomitantemente, podem apresentar este prolongamento do intervalo QT, com ou sem Torsades de pointes, que se caracteriza por taquicardia ventricular multiforme grave com complexos assíncronos rápidos e linha ondulante no ECG. Desta forma, faz-se necessário avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios potenciais antes de usar amiodarona e fluconazol juntos.

Manejo clínico: ao prescrever fluconazol em pacientes que tomam amiodarona deve-se ter cautela, pois o uso concomitante destas substâncias pode causar prolongamento do intervalo QT, com ou sem Torsades de pointes.

6.11 AMIODARONA X HALOPERIDOL

Nível de significância: 1

Gravidade: maior

Documentação: suspeita

Início da reação: rápido

Mecanismo da interação: efeitos aditivos no prolongamento do intervalo QT.

Efeito: o uso concomitante de amiodarona com haloperidol pode resultar no aumento do risco de cardiotoxicidade.

Discussão: O uso concomitante de amiodarona e haloperidol não é recomendado devido ao risco aditivo dos efeitos sobre o intervalo QT. Tem sido demonstrado que antiarrítmicos da classe III (amiodarona) prolongam o intervalo QT, o que pode resultar em taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e Torsades de pointes. Da mesma forma, vários agentes antipsicóticos, como o haloperidol, também evidenciaram prolongamento do intervalo QT.

Manejo clínico: A administração concomitante de amiodarona e haloperidol não é recomendada devido ao potencial para induzir arritmias que ameaçam a vida. Se o uso simultâneo não pode ser evitada, monitorar com cautela a administração.

6.12 AMIODARONA X FENITOÍNA

Nível de significância: 2

Gravidade: moderada

Documentação: provável

Início da reação: demorado

Mecanismo da interação: provável diminuição do metabolismo de fenitoína e aumento do metabolismo da amiodarona.

Efeito: aumento da concentração sérica de fenitoína com sintomas de toxicidade.

Fenitoína pode diminuir os níveis séricos de amiodarona.

Discussão: o uso concomitante de amiodarona com fenitoína pode resultar em um aumento de até duas vezes da toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremor, letargia, confusão, vertigem). Amiodarona pode inibir o metabolismo hepático da fenitoína e aumentar o seu tempo de meia vida de 30 a 150% e diminuir o seu clearance de 25 a 61%. Tanto a fenitoína quanto a amiodarona têm alta afinidade de ligação às proteínas plasmáticas, porém, a fenitoína pode aumentar a ligação da amiodarona a essas proteínas.

Manejo clínico: monitorar a concentração das drogas e observar a toxicidade no paciente e observar a perda do efeito terapêutico quando essas drogas forem utilizadas concomitantemente. Deverá ser ajustada a dose de um ou outro agente, porque os efeitos podem surgir após várias semanas, sendo assim, o monitoramento a longo prazo se faz necessário.

6.13 FENITOÍNA X HIDROCORTISONA

Nível de significância: 2

Gravidade: moderado

Documentação: estabelecida

Início da reação: demorado

Mecanismo da interação: aumento do metabolismo do esteroide via 6-beta-hidroxilação, devido à indução enzimática pela fenitoína. Pode ocorrer um aumento no clearance hepático da fenitoína.

Efeito: diminuição dos efeitos esteroides pode ocorrer dentro de alguns dias de iniciação do uso de fenitoína e persistir por até três semanas após a descontinuação.

Discussão: tem sido demonstrado que a fenitoína aumenta o metabolismo hepático de corticosteroides. Este efeito geralmente ocorre com fludrocortisona, dexametasona, metilprednisolona e prednisona, mas pode ocorrer com qualquer corticosteroide, incluindo a hidrocortisona. Com o aumento do metabolismo ocorrerá uma diminuição no efeito terapêutico do corticosteroide.

Manejo clínico: Monitorar a eficácia terapêutica do agente de corticosteroides; um aumento de duas vezes ou mais, no dose de esteroide pode ser necessário com a terapia de fenitoína concomitante. Considerar a monitorização periódica dos níveis de fenitoína, sendo que, doses maiores deste agente também podem ser necessário.

6.14 FUROSEMIDA X AMINOGLICOSÍDEOS (GENTAMICINA E AMICACINA)

Nível de significância: 1

Gravidade: maior

Documentação: suspeita

Início da reação: rápido

Mecanismo da interação: possível toxicidade aditiva ou sinérgica.

Efeito: O uso concomitante de furosemida e aminoglicosídeo pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas e teciduais do aminoglicosídeo e ototoxicidade e/ou nefrotoxicidade aditiva.

Discussão: Tanto aminoglicosídeos quanto diuréticos de alça podem causar ototoxicidade e/ou nefrotoxicidade quando administrados isoladamente. Dados experimentais sugerem que um efeito sinérgico resulta quando um aminoglicosídeo via parenteral é combinado com um diurético de alça. Além disso, a ototoxicidade/nefrotoxicidade parece estar relacionada com a dose e a concentração sérica das respectivas drogas. O risco de toxicidade aumenta ainda mais na insuficiência renal. A perda de audição irreversível parece ser mais provável quando se administra aminoglicosídeos e diuréticos de alça concomitantemente do que quando administrados isoladamente.

Manejo clínico: realizar teste de audição e monitorar periodicamente. Evitar doses excessivas. Doses reduzidas de uma ou ambas as drogas pode ser necessário em pacientes com insuficiência renal.

6.15 HIDROCORTISONA X CIPROFLOXACINO

Nível de significância: desconhecido

Gravidade: moderada

Documentação: excelente

Início da reação: demorado

Mecanismo da interação: desconhecido

Efeito: O uso concomitante de fluoroquinolonas e corticosteroides pode resultar em uma aumento do risco de ruptura do tendão.

Discussão: Relatórios de vigilância pós-comercialização indicam que o risco de ruptura do tendão pode ser aumentada em pacientes recebendo fluoroquinolonas concomitante aos corticosteroides, especialmente em idosos.

Manejo clínico: deve ser interrompida a administração de fluoroquinolonas caso o paciente sinta dor, inflamação ou ruptura de um tendão. Os pacientes devem abster-se de exercício até que o diagnóstico de tendinite ou ruptura do tendão seja excluído.

6.16 HIDROCORTISONA X FUROSEMIDA

Nível de significância: desconhecido

Gravidade: moderada

Documentação: suspeita

Início da reação: demorado

Mecanismo da interação: aditivo

Efeito: o uso concomitante de hidrocortisona com furosemida pode resultar em hipocalemia.

Discussão: Os pacientes que recebem corticosteroides e furosemida simultaneamente têm uma propensão a desenvolver hipocalemia; além disso, aqueles com uma deficiência dietética de potássio podem estar predispostos a desenvolver hipocalemia. A cortisona e hidrocortisona, que têm importantes efeitos mineralocorticoides, são mais susceptíveis de causar perda de potássio que a prednisona, prednisolona, e metilprednisolona.

Manejo clínico: monitorar cuidadosamente o balanço de potássio durante a terapêutica concomitante.

7 ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA FARMACOTERAPIA EM UTI

Dada a complexidade dos casos encontrados no ambiente da terapia intensiva, como pacientes nefropatas, hepatopatas, transplantados, idosos, entre outros, e à necessidade de cuidados com monitoramento intensivos, observam-se prescrições extensas de medicamentos, combinação de drogas potencialmente inapropriadas e tempo prolongado de hospitalização que representam maior possibilidade de desenvolvimento de eventos adversos, justificando-se, assim, a presença de um profissional farmacêutico atualizado, qualificado e treinado (MELO, 2010).

Dentro de uma nova visão profissional da atividade do farmacêutico, surgiu nas duas últimas décadas, a especialidade de farmacêutico clínico. Este participa de todos os estágios relacionados aos processos de utilização de medicamentos nas instituições de saúde desde a prescrição, a dispensação, a administração, a monitorização até os efeitos apresentados pelo paciente (STORPIRTIS; RIBEIRO; MARCOLONGO, 2001).

Hoje, a farmácia clínica pode ser definida como área da Farmácia que envolve a ciência e a prática do uso racional de medicamentos, objetivando um efeito terapêutico máximo, com mínimos efeitos indesejáveis. O envolvimento do farmacêutico clínico em todo este processo foi, cada vez mais, necessário para acompanhar a evolução diária do paciente, contribuindo, assim, para que o medicamento seja utilizado, da forma segura e adequada. (ARAUJO; ALMEIDA, 2008).

O conhecimento dos mecanismos das interações é de suma importância para a tomada de decisão médica, podendo levar a suspensão de um ou mais medicamentos. Existem interações potenciais de importância clínica definida, e o médico precisa estar alerta para esta possibilidade (HARDMAN; LIMBIRD; GILMAN, 1996).

Do ponto de vista prático, a atenção deve ser concentrada naquelas interações de relevância clínica, capazes de desencadear toxicidade ou perda do efeito terapêutico (MOURA; RIBEIRO; MAGALHÃES, 2007).

Secoli (2001) considera que nem todas as possíveis interações medicamentosas detectadas na literatura serão realmente desencadeadas na

prática clínica. O significado clínico das mesmas não é facilmente estabelecido e pode requerer uma avaliação individual do paciente. Na prática, a questão das interações medicamentosas é complexa, pois além das inúmeras possibilidades teóricas de interferência entre os medicamentos, fatores relacionados ao indivíduo (idade, constituição genética, estado físico-patológico, tipo de alimentação) e à administração do medicamento (dose, via, intervalo e sequência da administração) influenciam na resposta ao tratamento.

Desta forma, o farmacêutico junto com a equipe multidisciplinar, deve revisar diariamente as medicações da prescrição, verificando se no momento todas são necessárias e se estão sendo corretamente administradas, conhecer os efeitos terapêuticos e tóxicos de cada droga, lembrar que doenças sistêmicas podem alterar o esquema de dosagem, procurar as possíveis interações medicamentosas, reduzir ao mínimo o número de drogas, substituir por medicações igualmente eficazes e menos caras e, por último, planejar uma conduta de monitorização dos efeitos terapêuticos e tóxicos, verificando as concentrações séricas conforme as necessidades (FARIAS; SANTANA; TELES, 2006).

Sabe-se que, com trabalho em equipe, educação e treinamento, o farmacêutico é capaz de formar um elo entre o médico e o enfermeiro, ter visão geral de todo o processo - da prescrição até a administração do medicamento. O produto final dessa integração será, naturalmente, o aprendizado recíproco, pois o trabalho em equipe pressupõe uma troca permanente de informações e experiências. Muito se discute sobre a evolução e impacto da atuação do farmacêutico na unidade de terapia intensiva, participando da visita multidisciplinar à beira do leito, colaborando com o médico para uma prescrição segura e racional, participando do processo de padronização e dispensação de medicamentos, provendo informações técnicas à equipe, participando ativamente em protocolos clínicos e reduzindo custos associados à terapia medicamentosa.

Para que este trabalho tenha êxito, é necessário que o farmacêutico clínico se inteire, inicialmente, da anamnese e da hipótese diagnóstica, informações estas recolhidas do próprio prontuário do paciente em visitas à beira do leito junto com a equipe que compõe a unidade de terapia intensiva e nas reuniões científicas (ARAUJO; ALMEIDA, 2008).

Algumas instituições adotaram sistemas de prescrições eletrônicas, associados à revisão por farmacêuticos clínicos. Esta associação proporcionou o

envolvimento do farmacêutico no processo de avaliação do tratamento medicamentoso, de resolução de problemas, de monitoramento e, quando necessário, de intervenção para aumentar o efeito benéfico dos medicamentos, além de reduzir seus efeitos adversos (FREITAS *et al.*, 2006).

Alguns autores relatam que a utilização de sistema informatizado como ferramenta na revisão de prescrição médica apresenta como vantagens a agilidade na análise das prescrições, redução de erro de medicamentos, tempo de internação e gastos, e tem revelado resultados satisfatórios, visto que tende a reduzir as interações medicamentosas (DITADI; COLET, 2010).

Em virtude de a prescrição ser a primeira etapa do circuito de medicamentos dentro do hospital, ela condiciona, decisivamente, a segurança do processo, merecendo esforços redobrados, no sentido de assegurar que a ordem nela contida esteja correta para que possa ser integral e fielmente cumprida, culminando no adequado fornecimento da assistência ao paciente e o consequente sucesso terapêutico.

A responsabilidade mantida pelo farmacêutico no processo de redução dos riscos associado ao uso de medicamentos é determinada através da análise das novas prescrições, de modo a assegurar que a terapia medicamentosa prescrita seja segura e apropriada. Atuando desse modo, e em parceria constante com a equipe médica e a de enfermagem, o farmacêutico exerce um importante papel, introduzindo a análise de erros de prescrição como um importante indicador de qualidade do processo assistencial no hospital (NÉRI, 2004).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incidência de potenciais interações medicamentosas em pacientes hospitalizados constitui um risco permanente, uma vez que estes são mais suscetíveis em razão do uso de diversos medicamentos nesses locais e devemos considerar que o estado crítico de tais pacientes já é suficiente para deixar a sua vida em risco. Por essa razão a segurança na terapêutica medicamentosa deve ser um componente essencial para a prática clínica nas UTIs. Sabe-se que as interações farmacológicas podem ser responsáveis pelo aumento no tempo de internação hospitalar, acréscimo dos gastos em saúde, piora no quadro clínico e na qualidade de vida do paciente.

Vários estudos mostraram que a inclusão do farmacêutico nas equipes multiprofissionais pode diminuir a ocorrência de interações não desejáveis na prática clínica, em virtude de seu conhecimento farmacológico, colaborando na orientação quanto à melhor forma de administração dos medicamentos e o emprego de programas informatizados e recursos bibliográficos parece ser uma forma efetiva de identificar e prevenir interações medicamentosas, auxiliando o profissional nesta atividade.

Os procedimentos para evitar e lidar com as interações sugeridos na literatura consultada foram os seguintes: monitorização do paciente, ajuste de dose, troca ou suspensão de um dos medicamentos, mudança dos horários de administração, entre outros. Em muitos casos a monitorização atua preventivamente. Desta forma, a detecção de alterações na concentração plasmática dos medicamentos, por exemplo, direciona para um ajuste de dose, substituição ou suspensão de fármacos ou outro procedimento para evitar prejuízos à saúde do paciente. A adequação dos horários de administração é também uma forma de lidar com as interações medicamentosas potenciais.

Além da possibilidade de utilização de programas informatizados e de estudos que retratem a utilização do arsenal terapêutico, no hospital, deve ocorrer a conscientização da equipe de profissionais envolvidos nos processos de prescrição, dispensação e administração dos medicamentos. É importante ressaltar que a educação continuada de profissionais que atuam em hospitais tem grande importância na redução de interações medicamentosas.

Assim, esta revisão buscou refletir acerca da segurança na utilização de medicamentos e, com isso, contribuir para o avanço do conhecimento e conscientização da equipe multidisciplinar sobre a necessidade de mudanças, bem como, de se viabilizar estratégias que garantam a segurança do paciente na utilização de medicamentos, nas Unidades de Terapia Intensiva.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, S. M. de; GAMA, C. S.; AKAMINE, N. Prevalência e classificação de interações entre medicamentos dispensados para pacientes em terapia intensiva. **Hospital Israelita Albert Einstein**, São Paulo, v. 5, n. 4, p. 347-351, nov. 2007.
- ANTI, S. M. A; GIORGI, R. D. N.; CHAHADE, W. H. **Anti-inflamatórios hormonais: Glicocorticoides**, **Einstein**, v.6, n.1, p.S159-S165, 2008.
- ARANDAS, F. S.; SENA, E. P. Drogas antiepilépticas. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 43, p. 416-423.
- ARAÚJO, R. Q.; ALMEIDA, S. M. Farmácia clínica na unidade de terapia intensiva. **Pharmacia Brasileira**, São Paulo, Ano XI, n. 68, p.S2-S4, nov./dez. 2008.
- BALDESSARINI, R. J.; TARAZI, F. I. Fármacos e o tratamento dos Transtornos Psiquiátricos: psicose e mania. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E; GILMAN, A. G. **As Bases farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. Cap. 20, p. 365-390.
- BARTOLOMÉ, S. M; CID, J. L; FREDDI, N. Sedação e analgesia em crianças: uma abordagem prática para as situações mais frequentes. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 2 (supl.0), p.S71-S82, maio 2007.
- BATISTA, M. A. O. Dor e Sedação: Ante o Quinto Sinal Vital. In: VIANA, R. A. P. P.; Whitaker, I. Y. **Enfermagem em Terapia Intensiva: Práticas e Vivências**. Porto Alegre: Artmed, 2011, Cap. 15, p. 167-178.
- BENNETT, J. E. Antimicrobianos: Agentes antifúngicos urinário. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E; GILMAN, A. G. **As Bases farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. Cap. 49, p.971-984.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional**. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional**. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
- BUENO, C. S. *et al.* Utilização de medicamentos e risco de interações medicamentosas em idosos atendidos pelo Programa de Atenção ao Idoso da Unijuí. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Rio Grande do Sul, v. 30, n. 3, p. 331-338, 2009.
- BUSTAMANTE, G. *et al.* Detección de interacciones medicamentosas, en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (Serie Clínica). **VITAE Academia Biomédica Digital**, v. 7, n. 25, p. 1-16, 2005.

CARVALHO, W. A. Fluoroquinolonas. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, Cap. 103, p. 1022-1035.

CEIA, F. Interações medicamentosas na prática clínica. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, Lisboa, v. 23, p. 197-207, 2007.

CHAMBERS, H. F. Antimicrobianos: Considerações gerais. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E; GILMAN, A. G. **As Bases farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. Cap. 43, p. 859-876.

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

FARIAS, A. M. C.; SANTANA, E. G.; TELES, J. M. M. Farmacologia em Terapia Intensiva. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006 , Cap. 115, p. 1141-1153.

FARIA, L. M. P.; CASSIANI, S. H. B. Interação medicamentosa: conhecimento de enfermeiros das unidades de terapia intensiva. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 264-270, 2010.

FREITAS, O. et al. Acidentes com medicamentos: como minimizá-los? **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 487-495, out./dez. 2006.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 1998.

GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas**: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2001. 560 p.

GOMES, A. M. Desenvolvimento histórico da Prática Assistencial em cuidados Intensivos no Brasil. In: VIANA, R. A. P. P.; Whitaker, I. Y. **Enfermagem em Terapia Intensiva**: Práticas e Vivências. Porto Alegre: Artmed, 2011. Cap. 1, p. 21-36.

GREGHI, C. M. **Mecanismos farmacocinéticos das interações medicamentosas**. 2000. 131f. Monografia (Especialização em Ciências Fisiológicas) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Pr., 2000.

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

HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. Goodman & Gilman: **As bases farmacológicas da terapêutica**. México: MacGraw Hill, 1996, p. 31-54.

HOFFMAN, B. B. Catecolaminas, Fármacos Simpatomiméticos e Antagonistas dos Receptores Adrenérgicos. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E; GILMAN, A. G. **As**

Bases farmacológicas da Terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. Cap. 10, p. 163-203.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, 854p.

LOPES, A. A.; MARTINELLI, R. Farmacologia dos Diuréticos. In: SILVA, P. **Farmacologia.** 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, Cap. 71, p. 717-727.

LYRA JÚNIOR, D. P. *et al.* Impacto of pharmaceutical care interventions in the identification and resolution of drug-related problems and on quality of life in a group of elderly outpatients in Ribeirão Preto (SP), Brazil. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 3, n. 6, p. 989-998, 2007.

MACEDO, J. M. S. de; OLIVEIRA, I. R. de. Corticosteróides. In: SILVA, P. **Farmacologia.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 82, p. 824-839.

MAZZOLA, P. G. *et al.* **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 15-19, 2011.

MCNAMARA, J. O. Fármacos Eficazes no Tratamento das Epilepsias in HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E; GILMAN, A. G. **As Bases farmacológicas da Terapêutica.** 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. Cap. 21, p. 391-426.

MELO, D. O. **Avaliação das interações medicamentosas potenciais para pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da USP visando a elaboração de instrumento para verificação de eventos adversos a medicamentos evitáveis.** Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, São Paulo, S.P., 2010.

MIZIARA, L. J. Adrenérgicos e Antiadrenérgicos. In: SILVA, P. **Farmacologia.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, Cap. 31, p. 253-275.

MORAIS, R. M. O.; OLIVEIRA, I. R. Antipsicóticos. In: SILVA, P. **Farmacologia.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, Cap. 34, p. 313-328.

MOURA C. S., RIBEIRO A. Q.; MAGALHÃES S. M. S. Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil), **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 596-601, 2007.

NÉRI, E. D. R. **Determinação do perfil dos erros de prescrição de medicamentos em um hospital universitário.** 2004. 230 f. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ce., 2004.

NASCIMENTO, L. C. D. Vancomicina. Teicoplanina. Quinupristina e Dalfopristina. Bacitracina. Gramicidina. Polimixinas. In: SILVA, P. **Farmacologia.** 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, Cap. 101, p. 1002-1008.

PEREIRA, G. J. S. *et al.* Estudo de utilização de medicamentos na clínica médica. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 3, p. 267-271, abr. 2008.

PETRI, W. A. J. Antimicrobianos: sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprim, quinolonas e agentes para infecções do trato urinário. In: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. **As Bases farmacológicas da Terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. Cap. 44, p. 877-890.

PIETRO, A.; VIANA, R. A. P. P. Cuidados na aplicação de fármacos vasoativos e antibióticos. In: VIANA, R. A. P. P.; WHITAKER, I. Y. **Enfermagem em Terapia Intensiva: Práticas e Vivências**, Porto Alegre: Artmed, 2011. Cap. 25, p. 278-287.

PORTO, A. C. P. M. M. *et al.* Corticoterapia no choque séptico e sepse grave. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 9, n. 1, p. 50-53, jan./fev. 2011.

RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2004.

RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829p.

ROCHA JÚNIOR, M. A. Histamina e Anti-histamínicos. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 56, p. 553-565.

ROSSIGNOLI, P. S.; GUARIDO, C. F.; CESTARI, I. M. Ocorrência de Interações medicamentosas em Unidade de Terapia Intensiva: avaliação de prescrições médicas. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 4, p.104-107, 2006.

SANTANA, O. O. Antiarrítmicos. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, Cap. 64, p. 653-661.

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

SILVA, N. M. O. *et al.* Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de pacientes internadas, em hospital público universitário especializado em saúde da mulher, em Campinas-SP. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 2, p.171-176, 2010.

SILVA, L. D.; SANTOS, M. M. Interações Medicamentosas em Unidade de Terapia Intensiva: uma revisão que fundamenta o cuidado do enfermeiro. **Revista Enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p.134-139, 2011.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1369 p.

SLULLITEL, A.; SOUSA, A. M. Analgesia, sedação e bloqueio neuromuscular em UTI. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 31, p. 507-516, out./dez. 1998.

STORPIRTIS, S.; RIBEIRO, E.; MARCOLONGO, R. Novas diretrizes para assistência farmacêutica hospitalar: atenção farmacêutica/farmácia clínica. In:

GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas**: uma abordagem em farmácia hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2001. Cap. 29, p. 521-533.

TATRO, D. S. **Drug Interactions Facts**: The Authority on Drug Interactions. St. Louis, Missouri: Facts & Comparisons, 2011. 2154 p.

TRIPATHI, K. D. **Farmacologia Médica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 774 p.

VIANA, R. A. P. P. *et al.* **Enfermagem em terapia intensiva**: práticas e vivências. Porto Alegre: Artmed, 2011. 546 p.

WANNMACHER L. **Inibidores da bomba de prótons**: indicações racionais. Uso racional de medicamentos: temas relacionados. v. 2, p. 1-6, 2004 .

WHITAKER, I. Y. ; ZANEI S. S. V.; YOSHITOME, A. Y. Idoso na Unidade de Terapia Intensiva in VIANA, R. A. P. P.; WHITAKER, I. Y. **Enfermagem em Terapia Intensiva**: Práticas e Vivências. Porto Alegre: Artmed, 2011. Cap. 45, p. 529-546.