

POLIFARMACOTERAPIA E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: PERFIL DE PRESCRIÇÕES PEDIÁTRICAS DE UM HOSPITAL DE ENSINO¹

POLYPHARMACY AND DRUG INTERACTIONS: PROFILE OF PEDIATRIC PRESCRIPTIONS OF A TEACHING HOSPITAL

POLIFARMACOTERAPIA Y LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: PERFIL DE LAS PRESCRIPCIONES PEDIÁTRICAS DE UN HOSPITAL DE ENSEÑANZA

Maria Cristina Soares Rodrigues²
Diana Lucia Moura Pinho³

RESUMO: Acontecimentos adversos por medicamentos (AAM) constituem problema de saúde pública em todo o mundo, muitos são em decorrência de interações medicamentosas indesejáveis e de natureza prevenível. Estudo descritivo que objetivou caracterizar o perfil farmacoterápico e identificar interações medicamentosas (IMs). Analisaram-se 110 prescrições de pacientes na faixa etária de um a 12 anos de idade, em um hospital de ensino de Brasília, Distrito Federal, no período de outubro de 2005 a fevereiro de 2006. Constatou-se o registro de 292 medicamentos, predominantemente da classe do sistema nervoso (37,7%), preponderando prescrições com até cinco medicamentos (67,3%). Constatou-se a prescrição de medicamentos não aprovados e não autorizados para uso em pediatria. Foram identificadas seis IMs potenciais e grau de severidade moderada (66,7%). O horário de administração de medicamentos segue um padrão às 6, 12, 18 e 22 horas, desconsiderando-se possíveis IMs. Conhecer o perfil farmacoterápico envolvendo o paciente pediátrico é de extrema relevância para a prevenção de AAM evitáveis, como as IMs indesejáveis.

Descritores: Enfermagem pediátrica. Interações de medicamentos. Segurança do paciente.

¹ Este artigo integra parte de trabalho desenvolvido no Projeto de Pesquisa "Segurança do Paciente na Administração de Medicamentos" do Grupo de Pesquisa "Laboratório de Estudos e Pesquisas Multidisciplinares em Segurança do Paciente" e no âmbito do Programa de Iniciação Científica (ProIC) da Universidade de Brasília (UnB).

² Enfermeira e Farmacêutica Bioquímica. Doutora em Ciências da Saúde. Professora Adjunta no Departamento de Enfermagem e no Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (PPGEnf) da UnB. Líder do Grupo de Pesquisa Laboratório de Estudos e Pesquisas Multidisciplinares em Segurança do Paciente.. E-mail: mcoares@unb.br

³ Enfermeira. Doutora em Psicologia. Professora Adjunta na Faculdade de Ciências da Saúde, Faculdade de Ceilândia, e no PPGEnf e Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UnB. Líder do Núcleo de Estudos em Enfermagem, Educação, Processo de Trabalho em Saúde. E-mail: diana@unb.br

ABSTRACT: Adverse events for drugs (AED) is a public health problem worldwide, many are due to undesirable drug interactions and preventable nature. This descriptive study aimed to characterize the profile pharmacotherapy and to identify drug interactions (DIs). It was analyzed 110 prescriptions of the patients with age of one to 12 years, in a teaching hospital of Brasilia, Federal District, from October 2005 to February 2006. It found the record of 292 medicines, mainly from the class of the nervous system (37.7%), prevailing prescriptions with up to five drugs (67.3%). It found prescription drugs unapproved and unauthorized for pediatric use. We identified six potential DIs and degree of moderate severity (66.7%). The time of drug administration follows a pattern at 6 am, 12 am, 18 pm and 22 pm, disregarding possible DIs. Knowing the profile pharmacotherapy involving the pediatric patient is extremely important for the prevention of avoidable AAM, such as unwanted DIs.

Key words: Pediatric nursing. Drug Interactions. Patient Safety.

RESUMEN: Los acontecimientos adversos con medicamentos (AAM) son un problema de salud pública a nivel mundial, muchos se deben a las interacciones medicamentosas indeseables y de naturaleza prevenible. Este estudio descriptivo tuvo como objetivo caracterizar el perfil farmacoterápico e identificar posibles interacciones medicamentosas (IM). Se analizaron 110 prescripciones de pacientes de uno a 12 años, en un hospital de enseñanza de Brasilia, Distrito Federal, del octubre de 2005 a febrero de 2006. Se encontró el registro de 292 medicamentos, principalmente de la clase del sistema nervioso (37,7%), predominando las prescripciones hasta cinco medicamentos (67,3%). Se encontró medicamentos no aprobados y no autorizados para uso pediátrico. Hemos identificado seis posibles IMs y el grado de severidad moderada (66,7%). El horario de la administración de los medicamentos sigue un padrón a los 6, 12, 18 y 22 horas, sin tener en cuenta las posibles IMs. Conocer el perfil farmacoterápico que envuelve a los pacientes pediátricos es extremadamente importante para la prevención de AAM evitables, tales como las IMs no deseadas.

Descriptores: Enfermería pediátrica. Interacciones de medicamentos. Seguridad del paciente.

INTRODUÇÃO

Acontecimentos adversos por medicamentos (AAM) têm sido motivo de preocupação nas instituições de saúde do mundo, sendo definidos como um dano grave ou leve causado pelo uso (incluindo a falta de uso) de um medicamento. Os AAM são classificados como não preveníveis – aqueles correspondentes às reações adversas aos medicamentos (RAMs); ou

preveníveis – aqueles causados por erros de medicação, supondo, portanto, erro e dano ocorridos na cadeia terapêutica medicamentosa⁽¹⁾.

A magnitude dos AAM ainda não é descrita com exatidão, estimando-se que sejam a causa de morte de 100.000 pessoas por ano em hospitais norte-americanos. Essa incidência representa uma taxa de mortalidade superior àquelas causadas pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), câncer de mama e atropelamentos⁽²⁾.

A problemática dos AAM tem sido objeto de discussão em diferentes segmentos da área da saúde, destacadamente a partir da década de 1990, nos Estados Unidos da América (EUA). Em 1994, três associações norte-americanas – *American Medical Association* (AMA), *American Society of Hospital Pharmacy* (ASHP) e *American Nurses Association* (ANA) – no transcurso de uma conferência multidisciplinar cujo tema central era “*Understanding and Preventing Drug Misadventures*”, estabeleceram como uma das ações prioritárias a realização de estudos sobre AAM a fim de melhor conhecer o perfil epidemiológico desses eventos⁽²⁾.

Informe do *Committee on Quality of Health Care in America* do *Institute of Medicine* (IOM), dos EUA, publicado em novembro de 1999, destacou que erros de medicação foram responsáveis por mais de 7.000 mortes anuais, superando as causas por acidentes de trabalho. No âmbito hospitalar, os acontecimentos adversos ocorreram em 2% dos pacientes, incrementando em 4.700 dólares o custo do tratamento⁽³⁾. Posteriormente no Reino Unido e Austrália, também foram emitidos informes expondo a mesma problemática, propondo iniciativas para solucioná-los.

No Brasil, as discussões acerca dessa problemática tiveram grande avanço com a criação do Projeto de Hospitais Sentinela pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 2001, com o objetivo de obter informações qualificadas acerca dos produtos utilizados nos serviços de saúde. Assim, instituiu-se espaço favorável ao desenvolvimento de ações de vigilância e de gestão de riscos sanitário hospitalar.

Pacientes hospitalizados geralmente são submetidos à polifarmacoterapia, colocando-os em um grupo com risco potencial de AAM, como as interações medicamentosas (IMs). IMs são definidas como tipos especiais de respostas farmacológicas em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros, ou por meio da administração conjunta com alimentos e bebidas. Quando ocorre interação, as propriedades farmacológicas (efeito) de um dos medicamentos ou de ambos são aumentadas ou reduzidas⁽⁴⁾.

As IMs são de natureza previsível e podem ser classificadas como benéficas – quando o resultado diminui os efeitos indesejados e, ainda, amplia a eficácia e reduz a dosagem dos

medicamentos –, ou prejudiciais à terapia – quando há potencialização da toxicidade dos agentes, diminuindo a eficácia terapêutica ou causam reações adversas (RAMs) em diversos níveis de gravidade. Além dessa classificação, as IMs podem ser categorizadas em sinérgica – quando os efeitos combinados dos dois medicamentos são maiores que a soma dos efeitos individuais; e antagônica – quando o efeito resultante é menor que a combinação dos efeitos dos dois medicamentos isolados ou quando a interação resulta em anulação parcial ou completa das propriedades farmacológicas de cada medicamento⁽⁴⁾.

As interações podem ser de natureza farmacêutica, devido às reações físico-químicas e resultam na perda da atividade de um ou de ambos os medicamentos; farmacocinéticas, que envolvem os efeitos de um medicamento sobre a absorção, distribuição ou eliminação de outro medicamento; e farmacodinâmicas, onde o medicamento que precipita a interação altera o efeito do medicamento objeto em seu local de ação⁽⁵⁾.

Na literatura científica brasileira ainda são poucos os estudos que investigam sobre a ocorrência de IMs indesejáveis em pacientes pediátricos nos hospitais, especialmente quanto aos riscos potenciais na polifarmacoterapia. Exemplo é um estudo nacional que investigou prescrições de 56 pacientes, sendo que 24 (42,8%) apresentaram em sua prescrição uma ou mais IM num total de 30 interações potenciais, variando de um a três possíveis interações por paciente⁽⁶⁾.

Outro aspecto relevante da problemática dos AAM está relacionado à prescrição de medicamentos para pacientes pediátricos baseada na extrapolação de doses e modificações de formulações para adultos, o que pode sugerir que estes pacientes podem estar expostos a medicamentos sem eficácia e segurança garantida para sua faixa etária. Em alguns países há relatos de alta prevalência na utilização de medicamentos não aprovados ou não padronizados para a faixa pediátrica, tanto em consultórios quanto em unidades de internação e de tratamento intensivo pediátrico, de forma não justificada, ou, muitas vezes, por desconhecimento dos prescritores⁽⁷⁾.

Considerando-se a relevância da temática, o interesse particular em conhecer o perfil farmacoterápico e o risco potencial de IMs em prescrições pediátricas, determinou-se à realização desta pesquisa, estabelecendo-se como objetivos específicos: traçar o perfil dos pacientes quanto à variável idade, sexo, diagnóstico médico e tempo de permanência hospitalar; verificar a prevalência dos medicamentos prescritos e classificá-los farmacologicamente; conhecer os horários de administração das doses dos medicamentos ministrados pela equipe de enfermagem; identificar medicamentos não aprovados e não

padronizados ou *off label* para uso em pediatria; identificar riscos potenciais de IMs nas prescrições e o nível de severidade das interações.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, com abordagem quantitativa, realizado em Unidade de Pediatria Clínica (UPC) de um hospital de ensino, de nível terciário de atenção à saúde, em Brasília – Distrito Federal, no período entre outubro de 2005 e fevereiro de 2006. O hospital integra a Rede de Hospitais Sentinela da Anvisa. A UPC possui 25 leitos ativos e taxa média de ocupação no período do estudo de 55%.

Para seleção da amostra de prescrições a serem analisadas foram delimitados critérios de inclusão, a saber: prescrições de pacientes com idade entre 29 dias e 18 anos incompletos (faixa etária padronizada para internação na UPC do hospital em foco); ambos os sexos; concordância dos pais ou responsável legal em participar da pesquisa; possuir prescrição de dois ou mais medicamentos. Foram excluídas prescrições com soluções cristaloides, nutrição parenteral, derivados de sangue, oxigênio e medicamentos tópicos (cremes, colírios e unguentos).

Variáveis de interesse à pesquisa foram registradas em formulário próprio, dividido em duas partes: a primeira com informações sociodemográficas e da hospitalização do paciente, coletadas no prontuário clínico; e na segunda parte, informações sobre os medicamentos prescritos/dia – nome do medicamento, responsável pelo aprazamento e horário de administração após checagem pela equipe de enfermagem, coletadas nas prescrições médicas diárias.

Os dados coletados foram organizados em planilhas do aplicativo Excel[®] 2003, constituindo-se um banco de dados. Posteriormente foram construídas tabelas com frequências absoluta e relativa para fins de análise de dados.

A análise da classificação farmacológica dos medicamentos foi realizada com base no *Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC code index)*⁽⁸⁾. No exame dos medicamentos não aprovados e não padronizados ou *off label* para uso em pediatria consultou-se o catálogo de informações de medicamentos *United States Pharmacopeia (USP) Drug Information (DI) 2001*. Segundo esta fonte de consulta, considera-se medicamento não aprovado (NA) aquele sem dosagem especificada para uso na faixa etária de dois a 12 anos incompletos; e medicamento não padronizado (NP) ou *off label* como aquele prescrito de forma diferente da orientada nos compêndios de informação, para uso em pacientes de 12 anos a 18 anos incompletos⁽⁹⁾.

Os riscos potenciais de IM e seu nível de severidade foram analisados considerando-se a checagem dos horários de administração dos medicamentos. Na análise dessa variável, tomou-se como referência a fonte eletrônica *Stockley's Drugs Interactions (2007)*⁽¹⁰⁾ e a base de dados Lista Modelo de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde (*WHO Model Formulary, 2008*)⁽¹¹⁾. O grau de severidade dos efeitos indesejáveis das interações identificadas foi analisado utilizando-se a fonte *Stockley's Interaction Alerts (2007)*, que classifica as interações como severa – quando os efeitos podem afetar a evolução clínica ou promover danos permanentes ao paciente, requerendo intervenções para minimizar ou prevenir efeitos sérios; moderada – quando os efeitos podem produzir agravação ou alterações clínicas, requerendo mudanças na terapia; e, suave – quando os efeitos não têm significância na terapia dos pacientes, uma vez que resultam em efeitos suaves ou inconvenientes, e não requerem uma maior intervenção⁽¹²⁾.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado pelos pais ou representante legal do participante da pesquisa da prescrição selecionada, assegurando-se anonimato e sigilo dos dados coletados, em conformidade com a Portaria nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. O estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (parecer nº. 065/2005).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Perfil dos pacientes pediátricos das prescrições analisadas

No período estudado, foram analisadas 110 prescrições, predominantemente de pacientes que encontravam-se na faixa etária de um a 12 anos de idade (n=70, 63,6%), na fase pré-escolar (n=33, 30%) e escolar (n= 37, 33,6%), e do sexo masculino (n=62, 56,4%).

Quanto aos diagnósticos médicos, preponderaram casos de pacientes com osteogênese imperfeita (n=18, 16,4%), doenças reumáticas (n=16, 14,5%) e pneumonia (n=11, 10%); e quanto ao tempo de hospitalização, predominou entre dois e 14 dias e média de sete dias.

O hospital em foco é centro de referência na região Centro-Oeste brasileira no tratamento da osteogênese imperfeita e doenças reumáticas, prevalentes entre meninos, nas fases pré-escolar e escolar. Nessas condições clínicas é requerida a hospitalização do paciente pediátrico, para tratamento médico e cuidados de enfermagem, o que justifica o perfil encontrado.

Ressalta-se que, pacientes pediátricos constituem grupo vulnerável a riscos potenciais para ocorrência de AAM, uma vez que apresentam variabilidade decorrente das diferentes fases do desenvolvimento e crescimento infantil, notadamente em situações de tratamento clínico crônico, em que é frequente a polifarmacoterapia.

Prevalência dos medicamentos prescritos e classificação farmacológica

Nas 110 prescrições analisadas identificou-se total de 292 medicamentos. O número de medicamentos por paciente/dia variou de dois a 12. Em nove prescrições constataram-se entre 10 e 12 medicamentos (24,3%), em 27 de seis a nove (8,2%) e em 74 havia até cinco medicamentos prescritos (67,3%), destes, predominaram prescrições com dois medicamentos por paciente, correspondendo a 45,9% (n=34), o que caracteriza perfil de polifarmacoterapia. Assim, esse grupo estaria potencialmente exposto ao risco de ocorrência de IM indesejáveis, uma vez que a incidência de interações clinicamente relevantes varia de 0 a 22%⁽¹³⁾, e as chances aumentam à medida que são acrescentados ao tratamento mais medicamentos. Somado a isso, há que se considerar que o tempo pelo qual o paciente permanece hospitalizado e a complexidade da assistência requerida também são fatores contribuintes para o aumento dessa probabilidade.

Quanto à classificação farmacológica, predominaram medicamentos pertencentes à classe do sistema nervoso (n=110, 37,7%), que inclui analgésicos, antipiréticos e antipilépticos. Seguem-se neste ranking, medicamentos pertencentes à classe dos anti-infecciosos para uso sistêmico (n=60, 20,5%), do aparelho digestivo e metabolismo (n=45, 15,4%), do sistema musculoesquelético (n=34, 11,7%), do sistema cardiovascular (n=22, 7,5%) e os preparados hormonais sistêmicos e hormônios sexuais (n=21, 7,2%).

Horários de administração das doses dos medicamentos ministrados pela equipe de enfermagem

Constatou-se predominância de 11 medicamentos identificados no conjunto das 110 prescrições avaliadas. Quanto aos horários de administração, 21,6% das doses estavam concentradas no horário das 12 horas, e representam quatro medicamentos. Dentre os medicamentos prescritos “se necessário” verificou-se maior frequência da dipirona, seguida do paracetamol, como mostrado na Tabela 1. Estes medicamentos são padronizados pelo Serviço de Farmácia do hospital, prescritos no caso em que o paciente apresente temperatura axilar igual ou superior a 37,0°C.

Tabela 1 – Distribuição dos medicamentos nas prescrições e respectivos horários de administração – Brasília – outubro de 2005 a fevereiro de 2006

Medicamentos	n	%	Horários
Dipirona	58	25,6	Se necessário
Paracetamol	54	23,8	Se necessário
Pamidronato dissódico	18	7,9	13 horas
Prednisolona	17	7,5	8 e 16 horas
Metotrexato	16	7,0	13 horas
Ranitidina	16	7,0	8, 12, 18, 20, 22 e 24 horas
Furosemida	14	6,2	6, 12, 16 e 22 horas
Acido Valproico	11	4,8	12 horas
Captopril	8	3,5	4, 12, 20 horas
Dimeticona	8	3,5	Se necessário
Bromoprida	7	3,1	6, 8, 14 horas

No grupo dos antimicrobianos observou-se, predominantemente, prescrição de seis medicamentos dentre os padronizados pelo hospital, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição dos antibióticos nas prescrições e horários de administração das doses – Brasília – outubro de 2005 a fevereiro de 2006

Antibióticos	n	%	Horários
Ceftriaxona	12	27,9	12 horas
Cefalexina	9	20,9	6, 12, 18, e 24 horas
Cefalotina	7	16,3	6, 12, 18 e 24 horas
Cefepime	6	14,0	6, 14 e 22 horas
Clindamicina	5	11,6	6 e 18 horas
Azitromicina	4	9,3	6 e 14 horas

Além disso, constatou-se que alguns pacientes (n=34) possuíam dois medicamentos em suas prescrições, em esquema terapêutico para tratamento para osteogênese imperfeita (pamidronato dissódico e paracetamol ou dipirona) e doenças reumáticas (metotrexato e paracetamol ou dipirona), o que justifica o perfil farmacoterápico.

O aprazamento dos horários dos medicamentos era realizado somente pela enfermeira, no turno da manhã (n=83, 75,5%), após visita médica e emissão escrita da prescrição com cobertura para 24 horas e, em menor frequência, pela enfermeira e equipe médica (n= 27, 24,5%). Observou-se que as enfermeiras, de modo geral, possuíam bom conhecimento sobre os medicamentos prescritos e com experiência em enfermagem pediátrica. No entanto, para esclarecer dúvidas surgidas, recorriam ao farmacêutico clínico hospitalar e a um material impresso não atualizado disponível na UPC.

A maior frequência de horários que as doses dos medicamentos eram ministradas pela equipe de enfermagem estava distribuída às 6 horas, 12 horas, 18 horas e 22 horas. Esta distribuição é considerada “padrão” na maioria das instituições hospitalares brasileiras. Estes horários coincidem com alguns horários críticos na realização das atividades dos enfermeiros e sua equipe, pois acontecem em horários de final de jornada de trabalho e no período noturno. São momentos do dia que requerem da equipe de enfermagem atenção redobrada no preparo e administração dos medicamentos. Nesse contexto, essa prática comum pode levar à inobservância de potenciais riscos, especialmente em prescrições com perfil de polifarmacoterapia, que pode ocasionar erros de medicação, como as IMs preveníveis, com importantes implicações éticas e legais para a equipe de enfermagem, as quais merecem ser consideradas. Portanto, para evitar erros de medicação, como as IMs preveníveis, preconiza-se educação continuada, boas condições de trabalho, uma assistência de enfermagem planejada e a otimização da comunicação interdisciplinar⁽¹⁴⁾.

Outro aspecto importante é quanto ao uso de medicamentos prescritos no esquema “SOS”. Essa prática rotineira, como constatado neste estudo, sugere que a equipe de enfermagem pode, segundo seus critérios de avaliação clínica, administrar medicamentos, podendo, muitas vezes, mascarar evidências que deveriam ser mais investigadas pela equipe médica. Além disso, irritação e choro excessivo em crianças podem ser confundidos com dor ou outras manifestações relevantes, colaborando para o uso indiscriminado desses medicamentos.

Perfil de medicamentos não aprovados (NA) e não padronizados (NP) ou *off label* nas prescrições

Foram identificados nas prescrições sete medicamentos categorizados como NA e dois NP ou *off label* para uso em pediatria. A Tabela 3 apresenta a frequência absoluta de prescrições dos medicamentos. Assim, em 101 prescrições identificou-se medicamentos da classe NA, representando 91,8% das 110 prescrições analisadas, e em 57 havia medicamentos da classe NP ou *off label*, representando 51,8%.

Tabela 3 – Distribuição das prescrições com medicamentos Não Aprovados (NA) e Não Padronizados (NP) ou *off label* para uso em pediatria – Brasília – outubro de 2005 a fevereiro de 2006

Medicamentos	NA	NP ou <i>off label</i>
	n	n
Ácido valproico	11	–
Cefotaxima	1	–
Captopril	8	–
Dipirona	58	–
Metoclopramida	5	–
Nifedipina	2	–
Nistatina	–	3
Paracetamol	–	54
Ranitidina	16	–
Total	101	57

O sério dilema da padronização de medicamentos em pediatria é reconhecido desde 1968 referindo-se como “órfão da terapêutica medicamentosa” devido à utilização de medicamentos cuja informação procede de estudos realizados em adultos.

Estudo prospectivo brasileiro em 15 creches (n=1.382 crianças) do município de São Paulo revelou que 40,8% dos medicamentos prescritos poderiam ser classificados como uso inadequado para crianças, sendo os mais prescritos medicamentos NA ou NP, predominantemente analgésicos⁽¹⁵⁾; e os resultados de um estudo francês que envolveu 1.419 pacientes pediátricos evidenciou que 42% dos pacientes estavam expostos a pelo menos uma prescrição *off label*⁽¹⁶⁾.

O uso de medicamentos NA ou NP é um recurso mundialmente empregado de forma a possibilitar o acesso de pacientes pediátricos aos tratamentos de gerações mais novas que se adéquem ao seu quadro clínico. No entanto, no processo de desenvolvimento dos medicamentos, os estudos clínicos da fase III – que são conduzidos para produzir dados sobre

sua eficácia (indicação) e segurança (efeitos adversos) – geralmente não incluem pacientes pediátricos, principalmente por razões éticas, mas também por dificuldade de obtenção de amostra homogênea e significativa, devido à estratificação das faixas etárias e dificuldade em conduzir um estudo por longo período⁽¹⁷⁾. Desta forma, a maioria das inovações farmacoterapêuticas e dos medicamentos novos são lançados no mercado sem licença para uso em pediatria. Adicionalmente, formulações específicas para esse grupo de pacientes não são disponíveis. Em face deste contexto, o uso de medicamentos NA e NP em pediatria poderá possibilitar o aumento da morbimortalidade devido a eventos adversos e à toxicidade, e com desconhecido potencial de interações indesejáveis entre as diferentes drogas, podendo incidir nos custos hospitalares e, principalmente, causar danos temporários ou permanentes aos pacientes pediátricos⁽¹⁷⁾.

Risco potencial de IMs e nível de severidade

Foram identificados seis riscos potenciais de IMs, apresentados na Tabela 4, representando total de 1,3% de probabilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis dessas interações.

Os resultados indicam interações indesejáveis, notadamente entre antimicrobianos, o que requer atenção, considerando-se o uso indiscriminado desses medicamentos e a problemática da resistência microbiana, à inativação ou potencialização dos efeitos. As cefalosporinas prevaleceram entre os antimicrobianos prescritos e envolvidos em potencial risco de IM, pois, na maioria dos hospitais brasileiros esta classe farmacológica tem seu uso padronizado.

Tabela 4 – Frequência das interações medicamentosas potenciais identificadas nas prescrições analisadas, segundo evidências clínicas^(10,11) e grau de severidade⁽¹²⁾ – Brasília – outubro de 2005 a fevereiro de 2006

Interações medicamentosas	n	Efeitos indesejáveis	Grau de Severidade
Cefalotina e Furosemida	1	Nefrotoxicidade. Os efeitos nefrotóxicos da cefalotina parecem incrementar-se com o uso concomitante da furosemida.	Moderada
Cefalotina e Gentamicina	1	Nefrotoxicidade. Os efeitos nefrotóxicos da gentamicina podem ser incrementados pela cefalotina.	Moderada
Gentamicina e Cefepime	1	Nefrotoxicidade. Os efeitos nefrotóxicos da gentamicina podem aumentar se administrada conjuntamente com cefalosporinas (cefepime).	Moderada
Gentamicina e Furosemida	1	Nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade. Embora alguns pacientes tenham desenvolvido nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade enquanto ingeriram furosemida com um aminoglicosídeo (gentamicina), não está bem estabelecido que o dano tenha sido resultado desta interação.	Moderada
Isoniazida e Rifampicina	1	Hepatotoxicidade. Seu uso concomitante é habitual e terapêuticamente útil, entretanto, existem indícios de que a incidência de hepatotoxicidade causada pela isoniazida, especialmente em acetiladores lentos, pode aumentar.	Severa
Vancomicina e Anfotericina B	1	Nefrotoxicidade e/ou ototoxicidade A vancomicina é potencialmente nefrotóxica e ototóxica. Recomenda-se utilizar-se com precaução ou evitar-se em pacientes com insuficiência renal ou surdez; evitar o uso com outros fármacos nefrotóxicos, como a anfotericina B, cujos efeitos poderiam ser aditivos.	Severa
Total	6		

Quanto ao grau de severidade das IMs, 66,7% (n=4) foram classificadas como moderadas e 33,3% (n=2) severas. Ressalta-se que não foram observados quaisquer efeitos durante o período de hospitalização dos pacientes.

Estudo farmacoepidemiológico⁽¹⁸⁾ demonstrou a taxa e o perfil de IMs em 11.181 prescrições médicas de pacientes pediátricos de um hospital escola brasileiro em dois anos de investigação, e constataram 6.857 IMs, 1,9 IM/prescrição e, aproximadamente, sete interações/paciente, frequentemente entre ampicilina e gentamicina (3,2%), diazepam e hidrato de cloral (3,1%) e ácido valproico e fenobarbital (3,1%). Em sua maioria tinham nível de severidade moderado (56%). Assim, no contexto da farmacoterapia pediátrica, a farmacocinética e a farmacodinâmica entre pacientes adultos e pediátricos são diferentes, e estão relacionadas com o dinâmico processo de maturação, que geram mudanças na fisiologia dos medicamentos influenciando na eficácia, toxicidade e regime posológico⁽¹⁷⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo reforça o consenso que o uso de múltiplos medicamentos em pediatria requer tomada de decisão criteriosa e segura, considerando-se as características próprias dessa fase da vida e o risco potencial para ocorrência de AAM no contexto hospitalar, portanto, a vulnerabilidade a que estão expostos. Assim, a segurança do paciente deve ser considerada prioritária, uma vez que, na assistência se entrelaçam processos, tecnologias e interações humanas que, a cada dia, estão mais complexas e envolvem riscos adicionais e potenciais tanto para os pacientes como para os trabalhadores em saúde. Nesse sentido, a gestão de riscos indica à necessidade de detecção e análise de erros para que os processos sejam redesenhados e, desta maneira, se assegure a qualidade da assistência.

Aspecto relacionado à gestão de riscos, é que o serviço de saúde em tela integra a rede de hospitais sentinela da Anvisa, e possui programa de farmacovigilância. Assim, quando AAM ocorrem é premissa que os profissionais notifiquem a Gerência de Risco Sanitário Hospitalar, que encaminhará a Anvisa, via Sistema Nacional de Notificações para Vigilância Sanitária (NOTIVISA), a ocorrência dos casos que poderão servir como fonte para planejamentos frente a situações de risco.

Ademais, destaca-se quanto à importância de as agências financiadoras fomentarem pesquisas que forneçam evidências documentadas de eficácia e segurança de formulações adequadas para uso em pediatria. Na prática clínica, isto se expressará em uma maior compreensão da problemática, refletindo na segurança dos pacientes, ou seja, livre de riscos ou danos não intencionais.

Finalizando, a temática polifarmacoterapia *versus* IMs deve ser permanentemente abordada na assistência cotidiana da equipe multiprofissional de saúde, considerando-se a constante evolução do conhecimento, e a aplicação de aspectos técnicos e científicos no gerenciamento do processo de administrar medicamentos, como garantia de promoção de segurança clínica ao paciente pediátrico.

REFERÊNCIAS

1. Leape LL, Kabacoff A, Berwick DM, Roessner J. Breakthrough series guide: reducing adverse drug events. Boston: Institute for Healthcare Improvement; 1998.
2. American Society of Health-System Pharmacists. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm.* 1998;55:165-6.
3. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Committee on Health Care in America, Institute of Medicine. To error is human: building a safer health system. Washington (DC): National Academy Press; 2000.
4. Hussar DA. Drug interactions. In: Gennaro AR. Remington: the science and practice of pharmacy. 20th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
5. Grahame-Smith DG, Aronson JK. Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2002.
6. Novaes MRCG, Gomes KLG. Estudo de utilização de medicamentos em pacientes pediátricos. *Infarma.* 2006;18(7/8):18-20.
7. Costa PQ, Lima JES, Coelho HLL. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2009;45(1):57-66.
8. World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo: WHO Collaborating Center for Drugs Statistics Methodology; 2000.
9. USP DI 2001. United States pharmacopeia drug information for the health care professional. 21st ed. Rockville: United States Pharmacopeia Convention; 2001.
10. Baxter K, editor. Shockley's drug interactions [CD-ROM]. London: Pharmaceutical Press; 2007.
11. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. WHO model formulary 2008, appendix 1 – interactions. [acesso em 2008 Jul 15]. Disponível em: <http://www.mednet3.who.int/modelFormulary.asp>.

12. Baxter K, editor. Stockley's drug alerts [CD-ROM]. London: Pharmaceutical Press; 2007.
13. Manasse HR. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, part 1. *Am J Hosp Pharm.* 1989;46(5):929-44.
14. Balbino C, Caramez L, Barbosa M, et al. Medication errors with the aim of patient safety: systematized revision of the literature. *Online Brazilian Journal of Nursing.* [Internet]. 2009; [acesso em 2010 Dec 16]; 8(3). Disponível em: <http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/2599>.
15. Bricks LF, Leone C. Utilização de medicamentos por crianças atendidas em creches. *Rev. Saúde Públ.* 1996;30(6):527-35.
16. Horen B, Montastruc J-L, Mestre ML. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(6):665-70.
17. World Health Organization. Promoting safety of medicines for children. Geneva: World Health Organization; 2007 [acesso em 2012 Mar 20]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_children_s.pdf
18. Martinbiancho J, Zucherman J, Santos L, Silva MM. Profile of drugs interactions in hospitalized children. *Pharmacy Practice.* 2007;5(4):157-61.

As autoras agradecem ao ProIC UnB, ao CNPq e à Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos (FINATEC) pelo apoio à pesquisa. Especialmente aos pais e responsáveis pelos participantes da pesquisa pelo consentimento à participação no estudo.

Sources of funding: No
Conflict of interest: No
Date of first submission: 2012-07-04
Last received: 2012-11-03
Accepted: 2012-11-16
Publishing: 2013-01-31

Corresponding Address

Maria Cristina Soares Rodrigues
Fundação Universidade de Brasília.
Campus Universitário Darcy Ribeiro – Asa Norte.
Faculdade de Ciências da Saúde.
Departamento de Enfermagem. CEP: 70.910-900.
Brasília – DF, Brasil