

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

TÂMARA NATASHA GONZAGA DE ANDRADE SANTOS

**AVALIAÇÃO DA INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA
IDENTIFICAÇÃO E MANEJO DE INTERAÇÕES
MEDICAMENTOSAS EM UMA UNIDADE DE TERAPIA
INTENSIVA**

ARACAJU

2011

TÂMARA NATASHA GONZAGA DE ANDRADE SANTOS

**AVALIAÇÃO DA INTERVENÇÃO
FARMACÊUTICA NA IDENTIFICAÇÃO E
MANEJO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof.Dr. Divaldo Pereira de Lyra Júnior

ARACAJU

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Santos, Tâmara Natasha Gonzaga de Andrade

S237a Avaliação da intervenção farmacêutica na identificação e manejo de interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva / Tâmara Natasha Gonzaga de Andrade Santos. – Aracaju, 2011.

00 f. : il.

Orientador (a): Prof. Dr. Divaldo Pereira de Lyra Júnior.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Núcleo de Pós-Graduação em Medicina.

1. Medicamentos - Utilização 2. Unidade de tratamento intensivo
3. Hospitais 4. Farmácia I. Título

CDU 615.03

TÂMARA NATASHA GONZAGA DE ANDRADE SANTOS

**AVALIAÇÃO DA INTERVENÇÃO
FARMACÊUTICA NA IDENTIFICAÇÃO E
MANEJO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
EM UMA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em: __/__/__

Orientador: Prof.Dr. Divaldo Pereira de Lyra Júnior

1º Examinador: Prof. Dr. Fernando José Malagueño de Santana

2º Examinador: Profa. Dra. Francilene Amaral da Silva

PARECER

AGRADECIMENTOS

A Deus fonte de toda inspiração, justiça, bondade e amor, por permitir que esta sua filha concretizasse mais um sonho.

A dissertação, agora finalizada possui um pouco das pessoas que passaram e permanecem na memória de minha vida. Foi uma longa caminhada desde o desejo inicial de me tornar mestre, até esse momento, várias etapas foram vencidas e sem a presença dessas pessoas, o sonho não seria concluído.

Por isso, agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Divaldo Lyra Junior, por ter orientado o meu caminho na busca do conhecimento, além de sua amizade que certamente levarei para todo sempre. Ao professor Alfredo Dias Filho que, com sabedoria e competência, mostrou-me o universo da farmácia clínica.

Aos meus familiares, especialmente meus pais Erlene e José Wayne, pelo total apoio em todos os momentos, além do exemplo de vida e dedicação; e minhas irmãs- Barbara e Areska, pelo incentivo e motivação; ao meu esposo- Éder pelo carinho e companheirismo durante a minha caminhada.

A minha filha Beatriz, luz da minha vida, pela qual supero todos os obstáculos e que literalmente me ensina a cultivar virtudes como a fé e paciência. Te amo!

Agradeço a Clínica e Hospital São Lucas, por ter permitido o desenvolvimento do projeto de dissertação, e principalmente aos seus pacientes que, de forma anônima, compuseram o bojo do estudo.

Ao Diretor do Hospital São Lucas Mauricio Todt, pelo apoio durante a longa jornada do mestrado que foi fundamental para a concretização dessa etapa. A farmacêutica Flávia Oliveira, pela confiança e fomento ao idealismo de lutar pela utilização de medicamentos de forma mais racional, o que resultou na formação de uma equipe acreditada.

Agradeço a Dr. Sérgio Murilo pelas palavras de entusiasmo, desprendimento, sobretudo por acreditar no serviço de avaliação de prescrições na busca de interações medicamentosas potenciais.

Ao gestor de suprimentos do Hospital São Lucas Cristiano Prado, por acreditar no futuro deste projeto e contribuir para o meu crescimento profissional.

As farmacêuticas Juliana e Daniela pela paciência, incentivo e bom humor que amenizaram momentos difíceis e divertiram momentos leves.

A toda equipe da Unidade de terapia intensiva, em especial a Enfermeira Conceição fontes pela ajuda no monitoramento dos sinais e sintomas das possíveis interações medicamentosas.

Aos amigos do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social-UFS, em especial a, Giselle, Carina, Chiara e Tati pela grande ajuda na minha pesquisa. Adoro vocês!

Em especial também o meu amigo Daniel, que me ensinou sempre que a pesquisa é uma tensão de rascunho e, o rascunho, um instrumento que conspira contra a perfeição.

À minha amiga Monique. Obrigada pela lealdade, incentivo e carinho. Sua amizade foi fundamental na minha caminhada.

A todos, os meus mais sinceros agradecimentos.

RESUMO

Avaliação da intervenção farmacêutica na identificação e manejo de interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva

Tâmara Natasha Gonzaga de Andrade Santos, Aracaju 2011

Introdução: As interações medicamentosas (IM) representam uma crescente preocupação para as unidades de saúde. Por isso, o acompanhamento farmacêutico das prescrições nos hospitais pode racionalizar a farmacoterapia. **Objetivo:** Avaliar o efeito da intervenção farmacêutica na identificação e manejo de interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva (UTI), no nordeste do Brasil. **Métodos:** Inicialmente, foi realizada uma revisão sistemática sobre a qualidade dos estudos que envolvem o papel do farmacêutico na identificação de IM em hospitais, a partir da busca nos bancos de dados eletrônicos, janeiro de 1960 a agosto de 2010. A revisão utilizou como critérios de inclusão: (i) estudos realizados em hospitais; (ii) identificação de IM com a participação do farmacêutico; (ii) texto em língua inglesa. Em seguida, foi realizado um estudo longitudinal, na UTI, em um hospital privado do município de Aracaju-SE, entre 2008 e 2009, no qual foi identificada a prevalência e relevância clínica das IM do tipo fármaco-fármaco. Durante o estudo foram realizadas intervenções farmacêuticas que visavam o manejo da IM. **Resultados:** Na revisão sistemática, apenas seis artigos atenderam a todos os critérios de inclusão específicos e o tamanho das amostras variou de 200 a 1785 pacientes. Quanto ao estudo longitudinal, foram coletadas 6.085 prescrições, sendo que 213 continham IM clinicamente relevantes. Destas 178 apresentaram severidade moderada e 35 grave. As intervenções da farmácia clínica consistiram na elaboração de laudos para os médicos, que possibilitaram a redução de 40% de todas as interações. **Conclusão:** Os dados obtidos permitem inferir que a participação do farmacêutico clínico na identificação e manejo de IM, pode ter sido essencial para promover a segurança de pacientes da UTI.

Palavras-chave: interações medicamentosas, farmacêutico clínico, hospital, unidade de tratamento intensivo.

ABSTRACT

Evaluation of pharmaceutical intervention in identifying and managing drug-drug interactions in an intensive care unit

Tâmara Natasha Gonzaga de Andrade Santos, Aracaju 2011

Introduction: Drug-drug interactions (DDI) represent a growing concern for the health units. Therefore, monitoring of pharmaceutical prescriptions in hospitals can rationalize pharmacotherapy. **Objective:** To evaluate the effect of pharmaceutical intervention in identifying and managing drug interactions in an intensive care unit (ICU), in Northeastern of Brazil. **Methods:** Initially, we performed a systematic review from the search of electronic databases, Jan. 1960 to Aug 2010. After that, we realized a longitudinal study in the ICU, in a private hospital in the city of Aracaju-SE, between 2008 and 2009, which was identified in the prevalence and clinical relevance of the DDI. During the study pharmaceutical interventions were aimed at the management of DDI. **Results:** The systematic review, only seven articles met all inclusion criteria and the specific sample sizes ranged from 200 to 1785 patients. As for the longitudinal study, 6085 prescriptions were collected, of which 213 contained DDI clinically relevant. Of these 178 were moderate and 35 major severity. The clinical pharmacy interventions consisted in the preparation of reports for physicians, allowing the reduction of 40% of all DDI. **Conclusion:** The data obtained allow inferring that the participation of clinical pharmacists in the DDIs' identification and management may have been essential to promote the safety of ICU patients.

Key-words: drug interaction, clinical pharmacist, hospital, intensive care unit.

SUMÁRIO

1.		
INTRODUÇÃO		11
2. OBJETIVOS		16
2.1. Objetivo geral		16
2.2. Objetivos específicos		16
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA - The role of pharmacists in identifying, management and prevention of drug-drug interaction in hospitals: a systematic review		17
4. RESULTADOS		17
4.1. Artigo- Avaliação da intervenção farmacêutica na identificação e manejo de interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva		39
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS		62

1 INTRODUÇÃO

As inovações tecnológicas na área da saúde têm contribuído para o aumento da expectativa de vida da população. Entretanto, os temas relacionados com a segurança dos pacientes frente a estas tecnologias tem recebido crescente atenção na última década, especialmente no que concerne aos medicamentos (ANTOÑANZAS, 2002; ANACLETO et al., 2005; PIPPINS et al., 2008). O aumento da disponibilidade de fármacos trouxe diversas vantagens terapêuticas embora, aliado a isso, houve o surgimento do risco de efeitos indesejados e das interações medicamentosas (SECOLI, 2001). A interação medicamentosa (IM) é um tipo específico de evento adverso que ocorre quando os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro. Ainda que seus resultados possam ser tanto positivos quanto negativos, as IM são comumente imprevisíveis e indesejáveis na farmacoterapia. (HAMMES et al., 2008). Vale ressaltar que apenas a utilização do termo interação não é um indicativo para um efeito negativo ou positivo já que existem IM benéficas (DIAS, 2001).

Nos hospitais, o uso de inúmeros medicamentos pode levar a várias interações, especialmente porque os pacientes apresentam farmacoterapia complexa, e que associados à gravidade e instabilidade clínica podem causar conseqüências danosas (TOFFOLETO; PADILHA, 2006). Neste ambiente, as complicações relacionadas ao uso de medicamentos são consideradas como o tipo de evento adverso mais comum, sendo que 2 a 3% dos pacientes experimentam reações provocadas pelos medicamentos, especificamente por interações (LEAPE et al., 1991; PIRMOHAMED et al., 2004; APARASU et al., 2007). Em unidades de terapia intensiva (UTI) estimam-se que as IM ocorrem em 44,3-95% dos pacientes, porém são escassos os estudos que se referem à medida do real valor clínico destas (HAMMES et al., 2008). Por outro lado, a ocorrência de IM, muitas vezes desnecessárias, encarece o tratamento dos pacientes e, por isso, o acompanhamento farmacêutico das prescrições nos hospitais pode racionalizar a farmacoterapia (DIAS, 2001; LOCATELI et al., 2010).

Ante ao exposto, a farmácia hospitalar pode ser observada sob duas perspectivas: a organizacional que compreende a seleção, programação, aquisição e armazenamento adequado, distribuição e dispensação de medicamentos, e a farmácia clínica que atua junto aos pacientes e a equipe de saúde na racionalização do uso da

farmacoterapia (OSÓRIO-DE-CASTRO; CASTILHO; 2004; BRASIL, 2004). Nesta perspectiva, a presença do farmacêutico clínico também pode auxiliar a equipe nas unidades do hospital, reduzindo significativamente os erros de medicação (KABOLI et al., 2006; AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY, 2008). Entretanto, no Brasil, o trabalho dos farmacêuticos está voltado basicamente para a logística, distribuição de medicamentos e o preparo de nutrição parenteral e quimioterápico (CASSIANI et al., 2004).

Segundo Bisson (2007) e Cruciol-Souza, Thomson (2006), o acompanhamento do uso de medicamentos deve ser parte da rotina do farmacêutico clínico, promovendo à saúde do paciente e prevenindo eventos adversos, como as IM. Para tanto, este profissional deve atuar na análise das prescrições médicas, na supervisão da distribuição pela farmácia hospitalar e na orientação da administração dos medicamentos junto à equipe de enfermagem. Cassiani et al. (2004) afirmam que a revisão das prescrições pelos farmacêuticos clínicos pode ser crucial na prevenção de erros de medicação, assegurando a indicação apropriada de medicamentos, doses, via de administração, frequência e minimização de IM. Contudo, Osório-de-Castro, Castilho (2004) mostram que a farmácia clínica foi um componente pouco presente nos hospitais brasileiros, demonstrando a omissão, pelo menos formal, da garantia do uso seguro e racional dos medicamentos.

Em outros países, estudos tem demonstrado que as atividades do farmacêutico em nível hospitalar devem utilizar estratégia multiprofissional para a prevenção das reações adversas como, a melhoria da educação e o desenvolvimento da prática médica e da enfermagem concernentes aos princípios de farmacoterapia segura (LANE et al., 2004; PATTERSON; HUGHES; LAPANE, 2007). Todavia, poucas investigações mostram a atuação do farmacêutico clínico no país e o efeito da sua intervenção na diminuição das IM.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY. The definition of clinical pharmacy. **Pharmacotherapy**, v. 28, n. 6, p. 816–817, 2008.
- ANACLETO, T. A. et al. Medication errors and drug-dispensing systems in the hospital pharmacy. **Clinics**, v. 60, n. 4, p. 325-332, 2005.
- ANTOÑANZAS, F.V. Tratamiento de las enfermedades: ¿una decisión económica ? **Rev Esp Econ Salud**, v.1, p. 7-16, 2002.
- APARASU, R. et al. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. **Res Social Adm Pharm**, v. 3, n. 4, p. 426-437, 2007.
- BISSON, M.P. **Farmácia Clínica e atenção farmacêutica**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2007.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 559, de 10 de setembro de 2004. **Institui Grupo de Trabalho para Revisão da Legislação em Farmácia Hospitalar, para elaborar proposta de Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas para o Gerenciamento de Medicamentos e Produtos em Serviços de Saúde**, 2004. Disponível em:<<http://www.saude.gov.br/legis/portarias/index.html>>. Acesso em: 19 nov. 2008.
- CASSIANI, S.H.B. et. al. Aspectos gerais e número de etapas do sistema de medicação de quatro hospitais brasileiros. **Rev Lat Am Enfermagem**, v. 12, n. 5, p. 781-789, 2004.

- CRUCIOL-SOUZA, J.M.; THOMSON, J.C. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. **J Pharm Pharmaceut Sci**, v. 9, n. 3, p. 427-433, 2006.
- DIAS, M.F. **Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar**: São Paulo. 2001. Dissertação (Mestrado em farmacologia)- Universidade. Universidade Estadual de Campinas.
- HAMMES, A.J. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 20, n. 4, p. 349-354, 2008.
- KABOLI, P.J. et al. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. **Arch Intern Med**, v. 166, n. 9, p. 955-964, 2006.
- LANE, C.J. et al. Potentially Inappropriate Prescribing in Ontario Community-Dwelling Older Adults and Nursing Home Residents. **J Am Geriatr Soc**. v. 52, n. 6, p. 861-866, 2004.
- LEAPE, L.L. et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. **N Engl J Med**. v. 324, n. 6, p. 377-84, 1991.
- LOCATELLI, J. et al. Interação medicamentosa na UTI: como o farmacêutico pode auxiliar o médico/paciente. **Einstein**, v. 8, n. 4, p. 172-174, 2010.
- OSORIO-DE-CASTRO C; CASTILHO S.R. **Diagnóstico da farmácia hospitalar no Brasil**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2004.
- PATTERSON, S.M. et al. Assessment of a United States pharmaceutical care model for nursing homes in the United Kingdom. **Pharm World Sci**, v. 29, n. 5, p. 517-525, 2007.

- PIPPINS, J.R. et al. Errors of Inpatient Medication Reconciliation. **J Gen Intern Med**, v. 23, n. 9, p. 1414–1422, 2008.
- PIRMOHAMED, M. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients. **BMJ**, v. 329, p. 15–19, 2004.
- SECOLI, S.R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Rev Esc Enf USP**, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001.
- TATRO, D.S. Drug Interactions Facts. St. Louis (United States): A Wolters Kluwer Company, 2009.
- TOFFOLETO, M.C.; PADILHA, K.G. Conseqüências de medicação em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva. **Rev Esc Enf USP**, v. 40, n. 2, p. 247-252, 2006.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- avaliar o impacto da intervenção farmacêutica na identificação e manejo de IM de uma unidade de terapia intensiva de um hospital privado no município de Aracaju-SE.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- realizar uma revisão sistemática sobre intervenções farmacêuticas nas interações fármaco-fármaco em hospitais;
- descrever o perfil demográfico e clínico dos pacientes internados em UTI que apresentaram IM;
- caracterizar os padrões de prescrição dos pacientes em UTI com IM;
- analisar a prevalência e relevância clínica das IM;
- avaliar a aceitação e o efeito das IM antes e após as intervenções farmacêuticas.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEORICA

Nome do artigo: Analysis of research quality regarding role of pharmacists in identification of drug-drug interactions in hospitals: a systematic review

Nome da revista: The American Journal Managed Care

Normas de publicação: Formatting Manuscripts in *AJMC* Style

Manuscript components (cover letter, text, tables, figures, related papers, etc) must be blinded and uploaded through our Web-based tracking system. Log on to <http://mc.manuscriptcentral.com/ajmc> to register and begin the online submission process. All manuscripts should include the following components:

1. General

_____ **Titles.** Titles should be concise (fewer than 10 words) and stimulate reader interest. Provide a brief running title in addition to the main article title. To facilitate our blinded review process, each manuscript must include two separate title pages. The *blinded title page* should exclude all identifying author information (ie, names, institutional affiliations, etc), but still retain other components, such as the précis, take-away points, funding source, etc. The *unblinded title page* should include the following information:

_____ the complete manuscript title and subtitle, if any

_____ the full names of each author, followed by their highest academic degree

_____ the name, address, telephone, fax, and e-mail information of the corresponding author

_____ the institutional affiliations for each author at the time the work was completed

_____ a précis to appear in the table of contents (ie, a concise (<25 words) summary of the article)

_____ Take-away Points (ie, a summary statement that demonstrates the real-world impact of your work to managed care decision makers)

_____ indication of the source of funding (including grant numbers, grant agencies, corporations, or sponsors)

_____ the number of pages, references, figures, and tables

_____ a word count (excluding references, tables, and figures)

_____ **Abstract.** An abstract is required for all manuscript submissions. The abstract should not exceed 250 words and should consist of 5 paragraphs entitled: Objective, Study Design, Methods, Results, and Conclusions. The abstract should briefly describe the purpose of the study or investigation; how the data were obtained and how the study was conducted; the analytical methods; the salient results; and the principal conclusion. Authors must also select 3 to 5 key words that best describe or classify the article.

_____ **Text.** All text should be double-spaced, including the acknowledgments, references, tables, and legends. Cite references, tables, and figures in sequential order in the body of the paper. Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units. Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressures should be listed in millimeters of mercury. Except for units of measure,

abbreviations are discouraged. Any abbreviation or acronym must be spelled out in full when it first appears in the text, followed by its abbreviation in parentheses. State the generic name (not the trade name) for all pharmaceutical products.

_____ **Take-Away Points.** Include a summary statement that demonstrates the real-world impact of your work to the managed care decision makers in our audience. Your “take-away points” (no more than 100 words) should briefly state (in a summary sentence followed by a few concise bulleted points) how your research adds to the existing literature and how it can advance/inform clinical and policy decisions regarding healthcare reform.

_____ **Acknowledgments.** Include a list of acknowledgments, if appropriate. Refer to the “Authorship” section for an explanation of what constitutes authorship and for guidance in distinguishing contributions that warrant an acknowledgment. The corresponding author must affirm that he/she has received permission to list the individuals in the acknowledgment section (see bottom of Authorship Form).

_____ **References.** Begin the reference section on a new page and double-space both within and between reference citations. Number references sequentially in the order cited in the text—do not alphabetize. Provide the names of all authors when there are 6 or fewer; if there are more than 6 authors, list only the first 3 authors followed by “et al.” All references must be verified by the authors and should conform to the *AMA Manual of Style*.² References cited only in table or figure legends should be numbered in accordance with the sequence established by the first mention of the particular table or figure in the text.

_____ References to papers accepted but not yet published should be designated as “in press” and included in the reference section. Information from manuscripts submitted

but not accepted should be cited in the text as “unpublished observations” with written permission from the source. (Include copies of any “in press” and “submitted” manuscripts [ie, papers under consideration at other journals] for the editors’ evaluation as part of your submission.) Avoid citing “personal communication” unless it provides essential information not available from a public source, in which case the name of the person, his or her degree, and the date of communication should be cited in parentheses in the text. Authors should obtain written permission and confirmation of accuracy from the source of a personal communication (see “Permissions” section). Note the format and punctuation in the following sample references:

1. **Garber A, Goldman DP, Jena AB.** The promise of health care cost containment. *Health Aff.* 2007;26(6):1545-1547.
2. **Wynia MK, Schwab AP.** The value equation: the decision-making process should be sensitive to value. In: *Ensuring Fairness in Health Care Coverage: An Employer’s Guide to Making Good Decisions on Tough Issues*. New York, NY: AMACOM; 2007:131-149.
3. **The Commonwealth Fund Commission on a High Performance Health System.** Why not the best? Results from a national scorecard on U.S. health system performance. September 2006.
http://www.cmwf.org/publications/publications_show.htm?doc_id=401577.
Accessed November 13, 2006.

_____ **Graphic Elements.** Judicious use of graphic elements is strongly encouraged, as space in the Journal is limited. The Journal will print only essential tables and figures—no more than 5 graphic elements. All supplemental data (eg, appendices and lengthy tables) will be posted on the Journal’s Web site at the time of publication. Authors

should indicate what material is intended for Web-exclusive content and include the appropriate reference or callout in the text to these Web-exclusive elements.

_____ **Tables.** Place each table on a new page. Number tables sequentially in the order they are cited in the text. Include a title for each table. Special characters, abbreviations, and symbols must be explained in a footnote to the table.

_____ **Figures.** Figures are generally redrawn by our production team. Avoid the use of shading in bar graphs or pie charts—use color or crosshatch patterns instead. Number all figures in the order they are mentioned in the text. Any previously published figures must be accompanied by written permission from the publisher and/or copyright holder (see “Permissions” section).

_____ **Legends.** Legends should be double-spaced and include the figure number and a brief description of the illustration. Identify all abbreviations used in the figure at the end of each legend.

**ANALYSIS OF RESEARCH QUALITY REGARDING ROLE OF
PHARMACISTS IN IDENTIFICATION OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN
HOSPITALS: A SYSTEMATIC REVIEW**

TÂMARA NATASHA GONZAGA DE ANDRADE (MSc Student) ^a,

CARINA CARVALHO SILVESTRE (Pharmacy Student) ^a,

DANIEL TENORIO DA SILVA (MSc Student) ^a,

LUCIANA BASTOS ALMEIDA (MSc Student) ^a,

EMÍLIA VITORIA SILVA (PhD)^b

DIVALDO P. LYRA-JUNIOR^a (PhD),

^a Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS), Faculty of Pharmacy, Federal University of Sergipe, Brazil

^b Brazilian Drug Information Center, Federal Council of Pharmacy

Details of corresponding author

Prof. Divaldo Pereira Lyra Junior

Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy (LEPFS), Federal University of Sergipe, Address: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, CEP: 49100-000, Brazil

E-mail: tamara_farmacia@hotmail.com, lepfs.ufs@gmail.com, and
lyra_jr@hotmail.com

Phone/ Fax: 552107921056844

Tables: 2

Pages: 16

References: 38

Figures: 2

ANALYSIS OF RESEARCH QUALITY REGARDING ROLE OF PHARMACISTS IN IDENTIFICATION OF DRUG-DRUG INTERACTIONS IN HOSPITALS: A SYSTEMATIC REVIEW

Andrade TNG, Silvestre CC, Silva DT, Almeida LB, Silva EV, Lyra-Junior DP

Laboratory of Teaching and Research in Social Pharmacy, Federal University of Sergipe, Brazil

ABSTRACT

Introduction: Patients who were prescribed more than five medications were over three times more likely to have an adverse drug event, such as polypharmacy and drug-drug interactions (DDI). **Objective:** To analyze the quality of studies that involving the role of the pharmacist in identifying DDIs at hospitals. **Methods:** Articles from the databases Medline, Scopus, Ebsco, and Web of science were reviewed from January 1990 until August 2010. The analysis of the articles was performed by three examiners for three steps of screening: (i) assessment of potentially relevant evidence, (ii) evaluation of abstracts, and (iii) assessment of full texts. In the present study, we established the following criteria for article selection: (i) studies performed at a hospital, (ii) involvement of a pharmacist in the process of identification of DDIs, and (iii) article written in English. **Results:** After all three steps of screening, only six articles met all the inclusion criteria. The samples size of the studies varied with respect to different parameters, such as the number of patients (200–2,266), prescriptions (1,785), and DDI override reasons (291,890). In all the studies, the pharmacist was directly involved in the identification process of DDIs. Three studies classified DDIs according to the degree of relevance. However, only four studies mentioned some type of intervention to reduce DDIs. **Conclusion:** In this review, most studies evidenced that a significant quantity of literature often do not compare the quantity of DDIs identified and resolved, as well as, do not associate the impact of these resolutions on clinical outcomes. These

associations are very important to prove the effectiveness of pharmacist interventions to minimize DDI.

Keywords: Drug interaction, Pharmacist, Hospital

INTRODUCTION

The concern with patient safety has become a priority in health care services, because the use of medication remains the most common intervention in clinical practice ¹. The use of multiple medications or polypharmacy is defined as excessive or unnecessary use of prescription or nonprescription medications and there is a clear relationship exists between polypharmacy and adverse health outcomes ^{2,3}. Patients who were prescribed more than five medications were over three times more likely to have an adverse drug event ⁴. Furthermore, polypharmacy also may result in higher drug costs and an increased risk of drug interactions ³.

A drug-drug interaction (DDI) is defined as two or more drugs interacting in a manner that alters the effectiveness or toxicity of one or more drugs ⁵. In general, DDI increase with the number of medications taken. Rollason and Vogt ⁶ have even been suggested that when the number of drugs prescribed to a patient reaches eight, the risk of DDI approaches 100%. Studies also have found that up to 11% of patients' experience symptoms associated with DDIs, and these are responsible for up to 2.8% of hospital admissions ^{7,8,9}. Besides, the reported clinical relevance of potential interactions can ranges from 0% to 70% ¹⁰.

Although many potential DDIs are discussed in the clinical literature, only limited numbers of these are clinically important ⁹. There are many risk factors for DDIs and they can be related to patient, include people that are more vulnerable to drug

interactions such as the elderly, patients undergoing surgical procedures, those receiving intensive care, and immunosuppressed patients ¹¹. In this context, it is essential that health care professionals, including pharmacists, are able to identify and evaluate clinically a DDI potential, as well as establish strategies for managing cases, considering the characteristics and needs of patients ^{12,13,14}.

According to the literature, the participation of the pharmacist in the identification and prevention of DDIs have reduced the number of clinically relevant DDIs ^{14,15,16}. Thus, the present review aimed to analyze the studies that involving the role of pharmacists in identifying, management and prevention of DDIs in hospitals.

METHODS

Search strategy and selection criteria

We reviewed the scientific literature in order to investigate interventions studies involving the role of pharmacists in identifying, management and prevention of DDIs. Articles from the Medline, Scopus, Ebsco, and Web of Science databases were reviewed from January 1960 to August 2010. The terms used in the searches were *drug interactions*, *pharmacist*, and *interventions*, in various combinations.

The subsequent screening process was performed in three stages (title, abstract, and full text screening) by two researchers (TNGA and DTS); when there was disagreement, a third researcher (DPLJ) analyzed and judged the discrepancy. The degree of concordance between the two researchers was evaluated using Kappa statistic (k) in two first stages. Titles and abstracts were compared with the following predefined inclusion criteria in order to determine the relevance of the theme: (i) if the study was performed in a hospital and (ii) if the study involved the participation of a pharmacist. Studies that focused Studies that focused just a single medication (or medication

group)'s DDI, reviews, and editorials were excluded, as well as those that were not written in English or did not provide the full text.

The papers that satisfied the inclusion criteria for data extraction were carefully examined regarding the following variables: country, professionals participating in the process, site, sample size, duration, type of study, methods used to identify/classify interactions, types of interventions, evaluation of clinical relevance of interaction, and results.

RESULTS

The initial screening using the terms *drug interactions*, *pharmacist*, and *interventions* identified 1,154 titles, of which 20 were considered potentially relevant. Of these, 18 (1.62%) were indexed simultaneously in two databases. After reviewing the abstracts, eight studies were selected for evaluation of the full text. The concordance between the two researchers was substantial, with $k = 0.6145$ in the first stage and $k = 0.7802$ in the second stage. At the end of the article selection process, only six articles met the specific inclusion criteria: two from the United States, two from Switzerland, one from Brazil, and one from Netherlands. The **Figure 1** illustrates the process of selection and the number of articles at each stage.

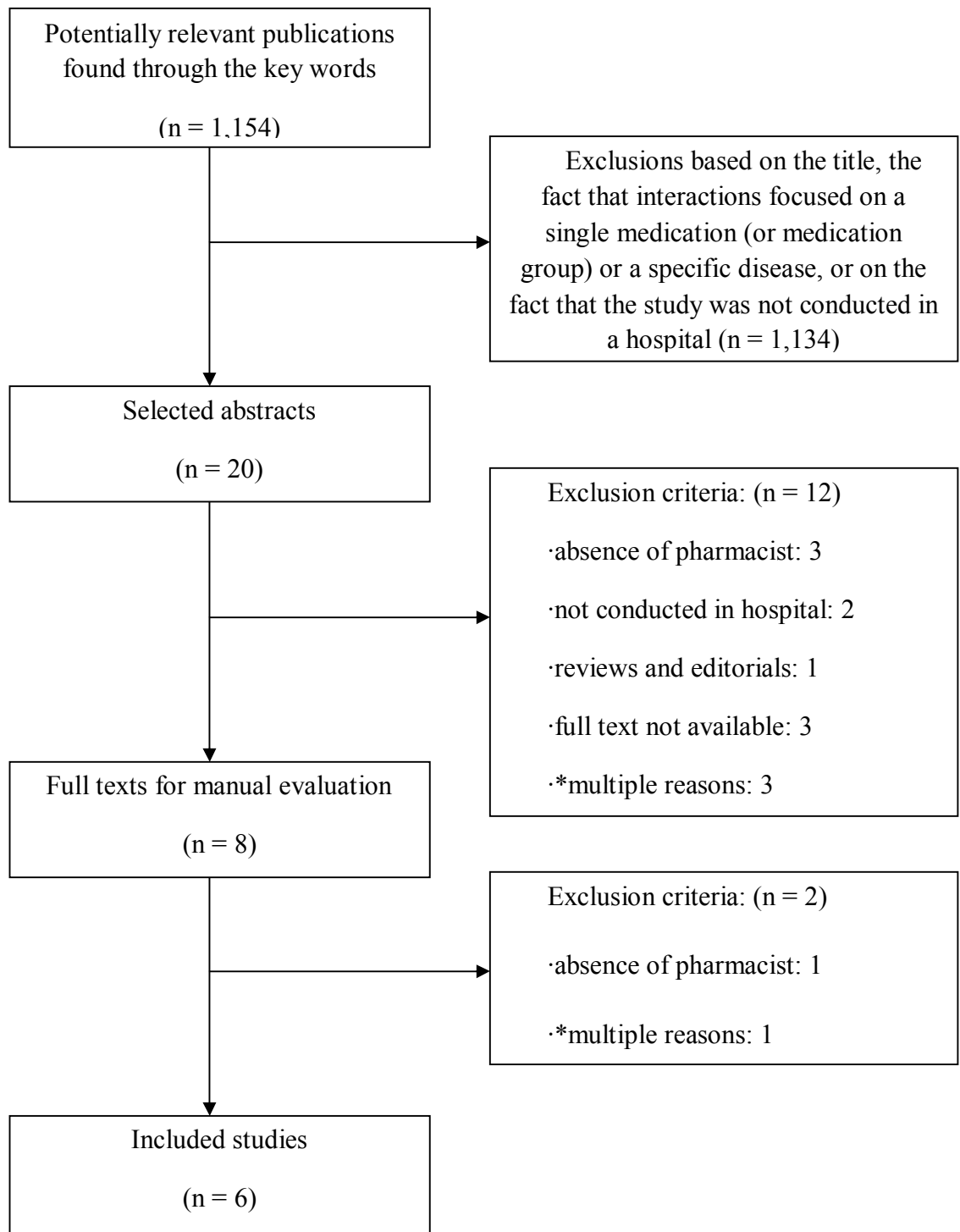


Figure 1. Flowchart showing the process of selection of the study.

*Article excluded for fulfilling more than one exclusion criteria.

In none of the six studies was the pharmacist the only participant in the process; each of the six studies was performed by multidisciplinary teams (physician and nursing staff), all of them included a pharmacist. The minimum number of hospitals involved in the studies was one, and the maximum was six. The samples size of studies were evaluated in different parameters, such as number of patients (200–2,266), prescriptions (1,785), and DDI override reasons (291,890). In terms of duration, the studies included in this review ranged from four months to one year; however, one of the six papers did not described the duration of the study (**Table 1**).

The reports were classified as follows: three retrospective studies ^{17,18,9}, one prospective study ¹⁹ and one intervention study ²⁰. The remaining study ¹⁵ did not describe its methodology. The main information sources used to assess the DDIs were the software Pharmavista® and Stockley's Drug Interactions. Five studies classified the DDIs according to the degree of relevance. However, only one of the six studies mentioned an intervention for reducing the identified DDIs, i.e., recommendations made directly to the physicians (**Table 2**).

Table 1. General characteristics of the studies included in the review

Study	Country	Participants	Site	Sample size	Duration
Bertoli <i>et al.</i> , 2010	Switzerland	2 pharmacists, 1 physician	1 hospital	200 patients	8 months
Aparasu <i>et al.</i> , 2007	United States	Not described	Not described	1,440 female 826 male	Not described
Grizzle <i>et al.</i> , 2007	United States	2 pharmacist, physicians	6 Veterans Affairs medical centers (VAMCs)	291890 DDI override reasons	1 year
Vonbach <i>et al.</i> , 2007	Switzerland	1 pharmacist, physicians	1 teaching hospital	539 patients in the first part of the study and 826 patients in the second part of the study	9 months
Cruciol-Souza and Thomson, 2006	Brazil	1 pharmacist, 1 physician	1 teaching hospital	1,785 drug prescriptions	4 months
Wiltink, 1998	Netherlands	Pharmacist, physician, nursing staff	1 teaching hospital	682 patients	Not described

Table 2. Methodological description of the papers included in this systematic review.

Study	Type	Methodology	Interactions classification	Main results	Main limitations
Bertoli <i>et al.</i> , 2010	Prospective	Prescribed drugs from patients at discharge were analyzed for interactions using commercially available software (Pharmavista®). A written recommendation was given to the physician to provide rapid feedback before discharge.	Major, moderate, minor	At discharge, patients took an average of 7 different drugs. 62.5% of patients had at least one potential DDI. In total, 373 potential DDI were identified: 223 (60%) of minor severity, 143 (38%) of moderate severity and 7 (2%) of major severity.	The sample size. Study did not address the question of how many of the detected potential DDI were known by the physician. Study did not aware of all the reported DDI. The software program used for the detection of DDI.
Aparasu <i>et al.</i> , 2007	Cross-sectional, retrospective	The 2000-2002 National Ambulatory Medical Care Survey and the outpatient department portion of the 2000-2002 National Hospital Ambulatory Medical Care Survey were used to examine 25 clinically important DDIs that are most likely to harm patients if not detected.	List of 25 clinically important DDIs	82% of the prescriptions for potentially interacting medications occurred in visits involving five or more medications. Four of 25 combinations constituted 97% of the visits resulting in prescribing of interacting medications.	The retrospective character of the study. The research probably underestimated the overall prevalence of all drug interactions. Extrapolation of annual visits from some small subsamples could create problems with the reliability and confidence level of these estimates.
Grizzle <i>et al.</i> , 2007	Observational retrospective	Data related to prescribers' reasons for overriding DDI alerts used in the VAMC* system were obtained from ambulatory pharmacy dispensing records. The data included medications involved in the DDI and the reasons provided to override the alerts.	The VAMC classifies 2 levels of severity for DDIs, critical and significant interactions..	Of 291.890 overrides identified, 72% were for critical DDIs. Only 20% of the override reasons for critical DDI alerts were rated as clinically useful for order verification. Despite a mandatory override reason for critical DDI alerts, 53% of the responses were "no reason provided".	Results may not be generalizable to other ambulatory practice sites. The study did not examine the response of pharmacists to specific override reasons and that we did not evaluate the clinical outcomes associated with the potential DDIs reaching patients.

Table 2. Continued.

Vonbach <i>et al.</i> , 2007	Intervention study	In the first period of the study inpatients on three medical wards were screened for major and moderate potential DDIs using the interaction screening program Pharmavista® and Stockley's Drug Interactions. During the second period, patients at discharge were screened similarly. Written recommendations about the potential DDIs were sent to the treating physicians.	Major moderate.	and	In the first part of the study 502 inpatients were exposed to 567 potential DDIs. 349 recommendations were handed out to the physicians. 80% of these were accepted and implemented. During the second period, 792 patients at hospital discharge were exposed to 392 potential DDIs. 247 recommendations were sent to the physicians 73% of these were accepted.	Clinically manifest DDIs were not investigated in this study.
Cruciol-Souza and Thomson, 2006	Retrospective	Prescriptions containing 2 or more drugs were selected once a week. DDI were identified by using Micromedex® DrugReax® System. Patients' records with major DDI were reviewed by a pharmacist and a medical doctor looking for signs, symptoms, and lab tests that could indicate adverse drug reactions due to such interactions.	Onset of adverse drug reactions (rapid, delayed). Severity (minor, moderate, major). Quality of DDI documentation in the literature (excellent, good, fair, poor, unlikely).		At least one DDI was present in 887 (49.7%) prescriptions. The interactions were classified as minor (20; 2.3%), moderate (184; 20.7%), major (30; 3.4%), and undetermined because of an incidence of more than one interaction in a single patient (653; 73.6%). From the 30 patients with major interactions, 17 (56.7%) presented adverse drug reactions induced by exposure to a major DDI.	Type of study. Closely related to the information provided by different sources.
Wiltink, 1998	Not described	The 'Medication justification card' was used. Medication was screened on (pseudo) double medication and DDI. The results were listed and discussed with the physicians in order to determine their clinical relevance.	Moderately severe and severe interactions.		A substantial part of the patients had (pseudo) double medications (31.7-61.5%) and/or interactions (39.2-64.4%). On the pulmonary ward almost 50% of the interactions were found to be clinically relevant by the physicians.	Not described.

*VAMC: Veterans Affairs medical centers

DISCUSSION

In this review, the most of the publications related to drug interactions were from the United States and Europe, probably due to a higher number of advanced pharmaceutical services, and higher investment in research with pharmacotherapy care ^{21,22,23,24,25}. Furthermore, regarding the practice of clinical pharmacy, the United States has been the pioneering country in this field ^{26,27}.

In all the six studies, a multidisciplinary team—including physicians, nursing staff, and pharmacists—were involved in the process of DDI identification. This fact probably allowed better identification of DDIs and relevant clinical results, considering that the literature emphasizes the effectiveness of multidisciplinary healthcare ^{28,29}. In the study by Wiltink et al ¹⁵, the results were listed and discussed with the physicians in order to determine their clinical relevance. Multidisciplinary discussions concerning drug therapy and DDIs may improve communication skills among health professionals, facilitating the care approach of the staff, as well as provide substantial benefits for its rationalization ³⁰. In the literature, other studies have confirmed that multidisciplinary teams improve the treatment provided to hospitalized patients and reduce DDIs ^{21,23,31}.

Sample sizes varied greatly in the studies included in this review. Bertoli et al. ¹⁹ evaluated drug therapy in 200 patients, where the sample size was described as a limitation since it was not large enough to detect significant differences in the subgroups. It is known that small samples may hinder the detection of positive results, especially when the instruments used for their detection are not adequately sensitive ³². In Grizzle et al ¹⁸, the sample of 291,890 DDI override reasons represents a tool to alert prescribers. According to Shah et al ³³ the clinician alerts are useful, but is necessary to

reduce inaccurate alerts and to improve the linkage of patient information from all clinical data repositories.

Despite the fact that the duration of the study was not reported, the short time of execution may have reduced the effectiveness of the identification proposed by Vonbach et al ²⁰. According to these authors, short clinical studies limit direct contact between pharmacists and health staff, minimizing the detection of DDIs. Furthermore, such lack of communication may also lead to errors in the interpretation of signals and clinical symptoms during the identification process of DDIs ³⁴.

In this review, only one study did not describe its type of methodology. In spite of the other five remaining papers had presented the types of studies, they did not described in detail the design of the researches. This may cause comprehension problems to understand the real type of methodologies developed ³⁵. Although the term *intervention* was used in the searched databases included in this review, only one paper met all specific inclusion criteria described as intervention study. In the other hand, the research conducted by Bertoli et al ¹⁹ was described as prospective, but could also be classified as intervention study, considering the similarity with Vonbach et al ²⁰ study which written recommendations about DDIs identified were given to the physicians' participants in the research.

Some studies indicated many possibilities for the identification of drug interactions in prescriptions for hospitalized patients, in order to rationalize pharmacotherapy. Computer programs and drug databases are commonly used to assist pharmacists to recognize drug interactions¹⁴. However, in this review only three for six studies reported the use of software ^{17,19,20}. Vonbach et al ²⁰ and Cruciol-Souza, Thomson ¹⁷ used two different softwares in order to ensure quality information about

DDI. The literature reports that greater sensitivity might occur when two or more investigation programs relating to DDI's are combined ^{15,18,19,20,36}.

Another important aspect is the severity of drug interactions. Studies of Bertoli et al ¹⁹, Grizzle et al ¹⁸, Vonbach et al ²⁰ and Wiltink ¹⁵ considered only moderate and severe interactions. Some studies show a high incidence of DDIs that are not consistent with clinical evidence of interactions and with the association of two variables as grade severity and quality of documentation, in which together may contribute with more clinical information about DDI ^{37,38}.

Conclusion

In this review, most studies evidenced that a significant quantity of literature often do not compare the quantity of DDIs identified and resolved, as well as, do not associate the impact of these resolutions on clinical outcomes. These associations are very important to prove the effectiveness of pharmacist interventions to minimize DDI. Finally, it is need to improve the research quality on the theme and future researchers that intend to investigate pharmacist intervention need to be attempt to the choice of methodologies tested; professional practice process, techniques, tools, and validated interventions; and outcome measures generalizable and also used by other healthcare professionals, and governmental agencies.

REFERENCES

1. **Classen DC, Metzger J.** Improving medication safety: the measurement conundrum and where to start. *Int J Qual Health Care.* 2003;15(1):i41-i47.
2. **Rossi MI, Young A, Maher R et al.** Polypharmacy and health beliefs in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;5(4):317-23.

3. **Slain D, Kincaid SE, Dunsworth TS.** Discrepancies between home medications listed at hospital admission and reported medical conditions. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2008;6(3):161-166.
4. **Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D.** Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing.* 2008;37(1):96-101.
5. **Hartshorn EA, Tatro DS.** Principles of drug interactions. In: Tatro DS, ed. *Drug interaction facts*, 5th ed. St. Louis: Facts and Comparisons; 1996.
6. **Rollason V, Vogt N.** Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging.* 2003;20(11):817-832.
7. **Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR.** Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc.* 1988;36:1092–1098.
8. **Jankel CA, Speedie SM.** Detecting drug interactions: a review of the literature. *DICP.* 1990;24:982-989.
9. **Aparasu R, Baer R, Aparasu A.** Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res Social Adm Pharm.* 2007;3:426-437.
10. **Tulner LR, Frankfort SV, Gijsen GJPT, Campen JPCM, Koks CHW, Beijnen JH.** Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance. *Drugs Aging.* 2008;25(4):343-355.
11. **Lima REF, Cassiani SHB.** Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2009;17(2):222-7.
12. **Abarca J, Malone DC, Armstrong EP et al.** Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc.* 2004;44:136-141.

13. **Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD, Horn JR..** Performance of community pharmacy drug interaction software. *J Am Pharm Assoc.* 2004;41:200–204.
14. **Saverno KR, Malone DC, Kurowsky J.** Pharmacy students' ability to identify potential drug-drug interactions. *Am J Pharm Educ.* 2009;73(2):27.
15. **Wiltink EH.** Medication control in hospitals: a practical approach to the problem of drug–drug interactions. *Pharm World Sci.* 1998;20:173-177.
16. **Mahmood M, Malone DC, Skrepnek GH, et al.** Potential drug-drug interactions within Veterans Affairs medical centers. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007;64(14):1500-5.
17. **Cruciol-Souza JM, Thomson JC.** A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a brazilian teaching hospital. *Clinics.* 2006;61(6):515-20.
18. **Grizzle AJ, Mahmood MH, Ko Y et al.** Reasons provided by prescribers when overriding drug–drug interaction alerts. *Am J Manag Care.* 2007;13:573-580.
19. **Bertoli R, Bissig M, Caronzolo D, Odorico M, Pons M, Bernasconi E.** Assessment of potential drug-drug interactions at hospital discharge. *Swiss Med Wkly.* 2010.
20. **Vonbach P, Dubied A, Beer JH, Krähenbühl S.** Recognition and management of potential drug–drug interactions in patients on internal medicine wards. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:1075-1083.
21. **Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA.** Pharmacist Participation in Medical Rounds Reduces Medication Errors. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002;59(21):2089-2092.
22. **Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR.** Sensitivity of Patient Outcomes to Pharmacist Interventions. Part I: Systematic Review and Meta-Analysis in Diabetes Management. *Ann Pharmacother.* 2007; 1569-1582.

23. **Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A.** Identification of drug interactions in hospitals – computerized screening vs. bedside recording. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33:131-139.
24. **Price L, Billups SJ, Rice MA, Harsfield C.** Investigation of barriers to clinical practice guideline-recommended pharmacotherapy in the treatment of COPD. *Pharm Pract.* 2007;5(2):74-77.
25. **Kicklighter CE, Nelson KM, Humphries TL, Delate T.** An Evaluation of a Clinical Pharmacy-Directed Intervention on Blood Pressure Control. *Pharm Pract.* 2006; 4(3):110-116.
26. **Hepler CD.** Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Care and the Quality of Drug Therapy. *Pharmacotherapy.* 2004;24(11):1491-1498.
27. **Zebroski B.** Clinical Pharmacy in the United States: Transformation of a Profession. *J Hist Med Allied Sci.* 2010;65(4):578-579.
28. **Patterson SM, Hughes CM, Lapane KL.** Assessment of a United States pharmaceutical care model for nursing homes in the United Kingdom. *Pharm World Sci.* 2007;29:517–25
29. **Lane CJ, Bronskill SE, Sykora K et al.** Potentially Inappropriate Prescribing in Ontario Community-Dwelling Older Adults and Nursing Home Residents. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:861–66.
30. **Feldman EL.** The interdisciplinary case conference. *Acad Med* 1999;74:594.
31. **Cahill JA, Jones JK, Curkendall S et al.** Responsibilities of physicians and pharmacists in preventing drug interactions. *JAMA.* 2002;287(5):586-587.
32. **Touchette DR, Shapiro NL.** Medication Compliance, Adherence and Persistence: Current Status of Behavioral and Educational Interventions to Improve Outcomes. *J Manag Care Pharm.* 2008;14(6):(suppl S-d)S2-S10.

33. **Shah NR, Seger AC, Seger DL et al.** Improving acceptance of computerized prescribing alerts in ambulatory care. *J Am Med Inform Assoc.* 2006;13(5):5-11.
34. **Tuckett AG.** On paternalism, autonomy and best interests: telling the (competent) aged-care resident what they want to know. *Int J Nurs Pract.* 2006;12:166-73.
35. **Silva DT, Santos APAL, Aguiar PM et al.** Analysis of research quality regarding pharmaceutical intervention in elderly residents of long-term care facilities: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(7):1404-1406.
36. **Bleich GW, Bleich A, Chiamulera P, Sanches AC, Schneider DS, Teixeira JJ.** Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(4):206-210.
37. **Stockley IH.** *Drug Interactions: a source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management.* 2 ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 2007.
38. **Peng CC, Glassman PA, Marks IR, Fowler C, Castiglione B, Good CB.** Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Managed Care Pharm.* 2003;9(6):513-22.

4. RESULTADOS

Nome do artigo: avaliação da intervenção farmacêutica na identificação e manejo de interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva

Nome da revista: *The Annals of Pharmacotherapy*

Normas de publicação: Formatting Manuscripts in AP Style

Manuscript Preparation: Manuscripts should be prepared using a 12-point font (Times, not Times New Roman, is preferred) on 8.5 x 11.0 inch (216 x 279 mm) paper (ISO A4 also acceptable), with margins of at least 1 inch (25 mm). All copy should be double-spaced, including title page, abstract, text, acknowledgments, references, tables, and figure legends. Pages must be numbered.

_ Article title (concise, but indicating main focus of paper);

_ Name of each author as it should appear in print;

_ Highest academic degree, position title, and/or academic appointment of each author;

_ Names of departments and institutions with which each author is affiliated;

_ Name, address, telephone and fax numbers, and email address of corresponding author;

_ Name, address, fax number, and email address of author to whom reprint requests should be sent, if different from corresponding author;

_ Statement pertaining to funding and conflict of interest

_ Information about presentation of the work as an abstract or poster, if applicable;

_ Separate word counts of abstract and main text; and

_ Key words for purposes of indexing and searching.

_ Authors desiring anonymity during peer review must request this in the cover letter and provide a second copy of the manuscript with all identifying information removed and a title page with only items 1, 7, 8, 9, and 10.

_ **Structured Abstract:** Abstracts should be no more than 300 words

_ **Text:** Appropriate headings and subheadings should be used liberally throughout the text. Abbreviations must be defined upon first use in the text. Use of abbreviations should be limited to, for example, lengthy terms; the majority of drug names should not be abbreviated. USANs or, when appropriate, chemical names, must be used for all drugs. Manufacturers' code numbers should be used only when a generic name is not yet available. Trade names should be included only to distinguish between different trade preparations, for some combination drugs, or in reviews of drugs that have been recently approved by the FDA.

_ **References:** All references, including those related primarily to figures and tables, must appear in the text and be cited consecutively. References in text, tables, and figure legends should be denoted with superscript Arabic numerals. Personal communications (ie, unpublished data) may not be used as numbered references. Information obtained through personal communication must be inserted in parentheses within the text and include the contact person's name, academic degree, affiliation, and date of communication. Signed permission letters from quoted sources indicating the content of the personal communication must be provided to the Editorial Office.

_ **Appendices:** When necessary, appendices should be used to present lengthy or detailed surveys, descriptions of extensive mathematical calculations, and/or itemized lists. They should be placed (with legends as needed) following the reference list in the manuscript. Lengthy appendices, such as algorithms, surveys, and protocols, will be published only online; the URL will be provided in the printed article where the appendix is cited.

_ **Tables:** Each table must be double-spaced on a separate page. A brief title must be provided for each table. Each column requires a brief descriptive heading. Explanations and full terms for abbreviations used should appear alphabetically below the body of table. Statistical measures of variation (ie, standard deviation) should be identified in footnotes (designated as a, b, c, etc.). The units of measure used for all data in a column should be indicated. Internal horizontal or vertical rules should not be used. Duplication of table content within text should be minimized.

_ **Figures:** Figures should be computer generated, photographed, or professionally drawn and submitted as a PDF (photographs 300 dpi; line art 1200 dpi). Original hard copies or electronic files are required; photocopies are not acceptable. Each figure should be provided as a separate page or electronic file. Figures generated in PowerPoint, as well as freehand or with typewritten lettering, are unacceptable. Send an electronic version of each figure or 2 sharp, glossy originals of photographs; sharp laser copies of line art are acceptable. Letters, numbers, and symbols should be clear, uniform in size, and large and dark enough to be legible when the size of the figure is reduced to fit column width in the journal. Titles and detailed explanations should appear in the legends rather than in the figures. Bar graphs or pie charts should be in black and white only and not contain gray shading as filler or background; distinctive fillings should be

used instead (eg, white or solid black; horizontal, vertical, or slanted stripes; cross-hatching; dots). Dotted lines and decimal points should be dark enough to reproduce well. Background horizontal or vertical lines should not be used. Figures should have labels on their margins or backs indicating file number, figure number, and corresponding author's name at top of figure. The top of a figure should also be designated on the back if the figure lacks distinguishing features. Legends should be double-spaced, and each abbreviation and symbol used must be defined. Duplication of figure content within text should be minimized.

**AVALIAÇÃO DA INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA IDENTIFICAÇÃO E
MANEJO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UMA UNIDADE DE
TERAPIA INTENSIVA**

TÂMARA NATASHA GONZAGA DE ANDRADE^a (MSc Student),

CARINA CARVALHO SILVESTRE ^a (Pharmacy Student),

DANIEL TENORIO DA SILVA^a (MSc Student),

TATIANE CRISTINA MARQUES ^a (PhD Student),

ALFREDO DIAS DE OLIVEIRA-FILHO (PhD Student)^{a,b}

DIVALDO PEREIRA DE LYRA-JUNIOR^a (PhD),

^a Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS), Universidade Federal de Sergipe, Brasil

^b Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Alagoas, Brasil

Detalhes do autor correspondência:

Prof .Dr. Divaldo Pereira Lyra Jr

Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS), Universidade Federal de Sergipe, Endereço: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze, São Cristóvão, CEP: 49100-000 Brasil

E-mail: tamara_farmacia@hotmail.com, lepfs.ufs@gmail.com e lyra_jr@hotmail.com

Fone/ Fax: 5521079-21056844

**AVALIAÇÃO DA INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NA IDENTIFICAÇÃO E
MANEJO DO RISCO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UMA
UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA**

ANDRADE, TÂMARA NATASHA GONZAGA¹; SILVESTRE, CARINA CARVALHO¹; SILVA, DANIEL TENÓRIO¹, MARQUES, TATIANE CRISTINA¹ DIAS ALFREDO DE OLIVEIRA-FILHO², LYRA-JUNIOR, DIVALDO PEREIRA¹.

¹ Laboratório de Ensino de Pesquisa de Farmácia Social- LEPFS, Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe, Brasil

² Faculdade de Farmácia Universidade Federal de Alagoas, Brasil

RESUMO

Estima-se que haja milhares de combinações de fármacos, as quais podem gerar diversos eventos adversos a medicamentos, incluindo interações medicamentosas. As IM podem ser benéficas, mas em geral podem causar danos ao paciente. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da intervenção farmacêutica na identificação e manejo do risco de IM em uma unidade de terapia intensiva (UTI). Para tanto foi realizado um estudo longitudinal, na UTI de um hospital privado do município de Aracaju-SE, entre os anos de 2008 e 2009, no qual foi avaliada a prevalência e relevância clínica das IM do tipo fármaco-fármaco. Os dados sócio-demográficos e as informações clínicas dos pacientes internados no período em questão foram obtidos a partir dos prontuários. Todas as prescrições foram coletadas e posteriormente avaliadas quanto à presença de IM clinicamente relevantes. Ao final do estudo foram analisados 137 prontuários, com predominância de pacientes do gênero feminino (55,4%) e média de idade de 66 anos $\pm 7,0$. Foram coletadas 6.085 prescrições durante o período do

estudo. previamente estabelecido, nas quais 2.455 medicamentos foram prescritos. A média de medicamentos por prescrição foi de $14,0 \pm 3,8$. Destas prescrições coletadas, 213 continham IM clinicamente relevantes, sendo 178 de severidade moderada e 35 de severidade grave. Bromoprida + ipratrópio (38; 29,5%) foi a interação mais encontrada na amostra do estudo, seguida por insulina + hidrocortizona (17; 13,2%) e dexametasona + fenitoína (17; 13,2%). As intervenções da farmácia clínica consistiram na elaboração de laudos para os médicos, que possibilitaram a redução de 40% de todas as interações. Os dados obtidos neste estudo sugerem que as intervenções farmacêuticas podem ter reduzido as IM identificadas, proporcionado maior familiarização dos médicos quanto às interações clinicamente relevantes e otimizando a qualidade das prescrições na UTI.

INTRODUÇÃO

No último século, os eventos adversos associados ao uso de medicamentos se tornaram um importante problema de saúde pública que envolve pacientes e profissionais de saúde ^[1]. Dentre os eventos adversos, 30% correspondem às interações medicamentosas (IM) ^[2], que são responsáveis por aproximadamente 3% das admissões hospitalares nos Estados Unidos ^[3,4]. No mesmo país, o estudo de Aparasus et al. ^[5] demonstrou que mais de 11% dos pacientes experimentam sintomas associados à IM, o que levou ao aumento dos custos com saúde. Segundo Lapi et al. ^[6], estima-se que há mais de 100.000 combinações de fármacos, as quais podem ser responsáveis por diversos eventos adversos a medicamentos.

Hammes et al. ^[7] definiram IM como um tipo específico de evento adverso que ocorre quando os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro. Ainda que

seus resultados possam ser tanto positivos quanto negativos, as IM são comumente imprevisíveis e indesejáveis na farmacoterapia. Apesar dos avanços em tecnologia e das informações fornecidas pelos órgãos sanitários para evitar IM clinicamente significativas, centenas de milhões destas ocorrem anualmente, afetando milhões de pacientes ^[1]. Quanto à prevalência das IM, destaca-se sua ocorrência dentro do ambiente hospitalar, visto que os pacientes estão geralmente sob regime de múltiplos fármacos ^[8]. No âmbito hospitalar, a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) elege fatores que criam uma situação favorável para a ocorrência de IM ^[9,10]. Dentre esses fatores podemos destacar o uso de fármacos com índice terapêutico estreito, a presença de pacientes que apresentam insuficiência de órgãos, principalmente rins e fígado, além disso, nas UTI's de adultos há alta frequência de pacientes idosos com alterações farmacocinéticas peculiares da idade ^[11].

O estudo das IM torna-se importante ferramenta para otimização do esquema terapêutico, podendo contribuir na busca da segurança, efetividade e qualidade da farmacoterapia em UTI ^[9,10]. Dessa forma, é essencial que os profissionais de saúde, como os farmacêuticos, sejam capazes de avaliar clinicamente as possíveis IM, colaborando com a equipe de saúde e elaborando estratégias para o manejo dos casos ^[12-14]. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da intervenção farmacêutica na identificação e manejo de IM em uma UTI, do município de Aracaju, Brasil.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo longitudinal com intervenção, de maio de 2008 a dezembro de 2009. Foram avaliadas todas as prescrições da unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital privado do município de Aracaju (SE), Brasil. É relevante

ênfatizar que o hospital estudado atende cerca de 9.500 pacientes/ ano que representa 0.5% da população total do Estado.

A UTI possui 20 leitos com atuação de 127 colaboradores, dentre eles 36 médicos e 12 enfermeiros. Nesta unidade encontram-se, em sua maioria, pacientes que necessitam de cuidados intensivos como: pós-cirúrgicos e portadores de doenças crônicas degenerativas que, usualmente, fazem uso de uma grande variedade de medicamentos por um longo período de tempo.

Os dados demográficos de cada um dos pacientes (nome, idade, gênero) foram coletados dos prontuários bem como as informações clínicas (data e motivo da admissão). As identidades dos pacientes e prescritores foram mantidas confidenciais. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe.

Os padrões de caracterização das prescrições foram analisados quanto ao número total de medicamentos, bem como os medicamentos mais utilizados e a presença de polifarmácia. A polifarmácia foi definida como uso múltiplo de cinco ou mais medicamentos ^[15,16]. Para identificar as substâncias e as dosagens a partir dos nomes comerciais foi empregado o Dicionário Terapêutico Guanabara ^[17]. Os princípios ativos presentes em cada especialidade farmacêutica foram listados e classificados de acordo o *Anatomical-Therapeutical-Chemical Classification System* (ATC) ^[18].

Os dados coletados foram avaliados de acordo com as combinações de fármacos observadas no período de 24 horas. Foram excluídos os medicamentos de uso tópico, medicamentos oftálmicos, fitoterápicos, oxigênio inalatório, nutrição parenteral, nutrição enteral e enemas.

Neste estudo, as prescrições foram avaliadas por quatro fontes de informação de referência: Stockley ^[19] e as bases de dados Medscape® ^[20], Epocrates® ^[21] e

Micromedex[®] [22]. Estas bases foram selecionadas principalmente pela disponibilização de dados sobre a qualidade de informações (excelente, boa, regular e fraca) e a severidade da interação (grave moderada e leve). Todas essas variáveis foram indispensáveis para o cálculo utilizado para o sistema de classificação das IM sugerido neste estudo.

As IM foram classificadas por dois avaliadores (TNGA e CCS) quanto ao seu grau de importância, de acordo com o método descrito por Tatro [23]. De acordo com as informações contidas nas bases de dados sobre a severidade e a qualidade da documentação encontrada, foi atribuído um valor numérico, decrescente pelo valor da importância clínica. Neste estudo foram consideradas IM potenciais significativas aquelas com valor clínico de um a três sendo altamente significativas as que atendiam a condição de valor clínico um ou dois, correspondente a intensidade grave ou moderada e evidência estabelecida ou provável.

Todas as interações identificadas e classificadas como clinicamente relevantes em pelo menos três bases de dados utilizadas foram avaliadas pela pesquisadora quanto à presença de sinais e sintomas na prática clínica. Para isso, os prontuários dos pacientes (evolução de enfermagem e evolução médica) e os exames laboratoriais foram analisados, a fim de obter as informações necessárias para realizar as intervenções. Quando se identificava uma IM clinicamente relevante, era gerado um aviso por escrito na forma de laudo, destinado ao médico prescritor e ou equipe de enfermagem. Os laudos eram intervenções desenvolvidas pela farmacêutica clínica, que descreviam o efeito, mecanismo, severidade das IM, bem como referia um caso clínico prévio descrito na literatura, propondo uma conduta baseado em evidência.

Para avaliação do efeito das intervenções todos os pacientes foram acompanhados, observando se as recomendações fornecidas nos laudos foram acatadas

e ou monitorizados quanto às reações provenientes das interações, até alta da unidade de internação. Caso necessário, o médico ou a coordenação de Enfermagem da UTI foi contatado para informar a necessidade de cuidados mais específicos para aquele paciente.

As análises estatísticas foram efetuadas utilizando o programa Statistical Package for Social SciencesTM (SPSS) versão 15.0 for Windows, sendo do tipo descritiva e comparativa pelo uso do teste qui-quadrado. O intervalo de confiança de 95% foi utilizado para mensurar a força de associação entre as variáveis e um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

No estudo foram analisadas 6.085 prescrições, das quais 175(2,9%) apresentaram pelo menos uma IM clinicamente relevante. Nesta análise houve maior predominância de pacientes do gênero feminino ($n=73$, 55,4%), embora não tenha havido associação estatisticamente significativa entre IM e a frequência de mulheres ($\chi^2 = 61,01$, $p>0,1$). No grupo em estudo, a média de idade, foi de $66 \pm 7,0$ (Tabela 1), sendo que foi encontrada associação entre o número de interações e o aumento da idade ($\chi^2 = 532,55$, $p<0,05$).

Tabela 1. Distribuição da população de estudo, segundo os aspectos sócio-demográficos e farmacoterapêuticos na UTI de um hospital privado (Aracaju –SE), de maio de 2008 a dezembro de 2009.

<i>Caracterização sócio-demográfica</i>	<i>f (%)</i>	
	2008	2009
<i>Gênero</i>		
Feminino	73 (55,4)	45 (56,3)
Masculino	60 (44,6)	35 (43,7)
<i>Idade</i>		
≥60	83 (62,4)	54 (67,5)
<60	50 (37,6)	26 (32,5)
<i>Número de Prescrições</i>		
Prescrições avaliadas	2.379 (100)	3.706 (100)
Prescrições com interação	106 (4,5)	69 (1,9)
<i>Número de medicamentos por prescrição</i>		
1-4	1 (0,9)	0 (0,0)
5-8	11 (10,4)	3 (4,3)
9-12	23 (21,7)	18 (26,1)
13-16	39 (36,8)	28 (40,6)
17-20	29 (27,4)	18 (26,1)
21-24	3 (2,8)	2 (3,0)
<i>Número de interações</i>		
Total	133 (100)	80 (100)
<i>Mecanismo das interações</i>		
Farmacocinético	64 (48,1)	38 (47,5)
Farmacodinâmico	66 (49,6)	37 (46,3)
Desconhecido	3 (2,3)	5 (6,3)
<i>Severidade das interações</i>		
Moderada	112 (84,2)	66 (82,5)
Grave	21 (15,8)	14 (17,5)
<i>Número de intervenções</i>		
Aceitas	71 (53,4)	58 (72,5)
Não aceitas	62 (46,6)	22 (27,5)

Embora tenha havido redução da frequência simples de prescrições com polifarmácia de 2008 para 2009, o percentual destas receitas com múltiplos medicamentos se manteve elevado. Entretanto, foi observada redução no número de IM de 2008 (133) para 2009 (80), em torno de 40%. Além disso, foi encontrada associação significativa ($\chi^2 = 209,36$, $p < 0,005$) entre o número de medicamentos e o grau de

severidade entre as IM observadas. Por fim, foi notado o aumento de 19% de intervenções aceitas pelos médicos de 2008 para 2009, com associação significativa ($\chi^2 = 7,64$, $p < 0,005$) entre as interações identificadas e resolvidas pelo farmacêutico clínico. Os principais manejos clínicos identificados foram: monitorar os sinais e sintomas das IM (92; 43,2%), monitorar a resposta terapêutica (86; 40,3%), ajustar o tempo de administração (08; 3,7%), evitar a combinação de medicamentos (22; 10,3%) e a substituição por outro fármaco (05; 2,3%).

A média de medicamentos diferentes por prescrição foi de $14,0 \pm 3,8$. A Tabela 2 traz a descrição detalhada dos fármacos mais utilizados, segundo a classificação anatômica (Nível 1) e terapêutica (Nível 2) da ATC. Entre as classes terapêuticas mais prescritas destacam-se os fármacos que atuam no trato alimentar e metabolismo (23,22% - antiácidos/antiulcerosos/ antiflatulentos); sistema nervoso (19,80% - analgésicos) e no sistema cardiovascular (18,09 % - cardioterápicos e diuréticos).

Tabela 2. Distribuição dos medicamentos utilizados pela população de estudo, segundo a classificação ATC, na UTI de um hospital privado (Aracaju -SE), de maio de 2008 a dezembro de 2009.

Classes e subgrupos principais	Código ATC	f (%)		
		2008	2009	Total
Trato alimentar e metabolismo	A	320 (21,8%)	250	570 (23,22%)
Antiácidos/Antiulcerosos/ Antiflatulentos	A02	103	68	171
Agentes Antiespasmódicos, Anticolinérgicos e Propulsivos	A03	92	77	169
Medicamentos usados no Diabetes	A10	76	66	142
Vitaminas	A11	22	14	36
Sistema nervoso	N	275 (18,7%)	211	486 (19,80%)
Anestésicos	N01	52	24	76
Analgésicos	N02	86	96	182
Antiepiléticos	N03	47	33	80
Psicolépticos	N05	81	47	128
Sistema cardiovascular	C	262 (17,8%)	182	444 (18,09%)
Cardioterápicos	C01	83	58	141
Diuréticos	C03	88	48	136
Inibidores do Sistema Renina-	C09	36	41	77
Hipolipemiantes	C10	21	11	32
Aparelho respiratório	R	205 (14%)	108	313 (12,75%)
Preparações nasais	R01	79	47	126
Anti-asmáticos	R03	120	51	171
Antiinfeciosos Gerais para uso Sistêmico	J	169 (11,5%)	119 (12 %)	288 (11,72%)
Antibacterianos para uso	J01	150	103	253
Antimicóticos para uso sistêmico	J02	19	15	34
Sangue e órgãos formadores de	B	140 (9,5%)	53 (5,4%)	193 (7,85%)
Agentes Antitrombóticos	B01	94	37	131
Substitutos do sangue e solução	B05	41	16	57
Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas	H	76 (5,2%)	54 (5,5%)	130 (5,30%)
Sistema músculo esquelético	M	8 (0,6%)	5 (0,5%)	13 (0,53%)
Dermatológicos	D	8 (0,6%)	-	8 (0,83%)
Sistema genito urinário e hormônios sexuais	G	2 (0,1%)	3 (0,3%)	5 (0,21%)
Antineoplásicos e agentes Imunomoduladores	L	2 (0,1%)	1 (0,1%)	3 (0,12%)
Vários	V	2 (0,1%)	-	2 (0,08%)
Total		1469	986 (100%)	2455 (100%)

A Tabela 3 traz a descrição detalhada das IM identificadas quanto ao mecanismo e grau de severidade. O número de IM clinicamente relevantes por prescrição variou de um a cinco com uma média de 1,22. Destas, as IM mais encontradas na amostra do estudo foram *Bromoprida x ipratrópio* (38; 29,5%), *insulina x hidrocortisona* (17; 13,2%) e *dexametasona x fenitoína* (17; 13,2%).

Tabela 3. Principais interações medicamentosas clinicamente relevantes medicamentos utilizados pela população de estudo, na UTI de um hospital privado (Aracaju -SE), de maio de 2008 a dezembro de 2009.

Interações	Repetições	Severidade	Mecanismo	Intervenção	Significância*
Bromoprida x ipratrópio	38 (29,5%)	Moderada	Dinâmico	Aceita (20) Não aceita (18)	NC
Insulina x hidrocortisona	17 (13,2%)	Moderada	Dinâmico	Aceita (11) Não aceita (6)	NC
Dexametasona x fenitoína	17 (13,2%)	Moderada	Cinético	Aceita (8) Não aceita (9)	Grau 2
Furosemida x hidrocortisona	11 (8,5%)	Moderada	Cinético	Aceita (7) Não aceita (4)	NC
Moxifloxacino x amiodarona	9 (7,0%)	Grave	Dinâmico	Aceita (7) Não aceita (2)	Grau 1
AAS x furosemida	8 (6,2%)	Moderada	Cinético	Aceita (4) Não aceita (4)	Grau 2
Dexametasona x insulina	8 (6,2%)	Moderada	Dinâmico	Aceita (3) Não aceita (5)	NC
Domperidona x ipratrópio	8 (6,2%)	Moderada	Dinâmico	Aceita (7) Não aceita (1)	NC
Fluconazol x fenitoína	7 (5,4%)	Moderada	Cinético	Aceita (4) Não aceita (3)	Grau 2
Amiodarona x fentanil	6 (4,7%)	Grave	Cinético	Aceita (5) Não aceita (1)	Grau 1

* critério de classificação TATRO, 2009. Observar que quanto menor o valor maior a importância clínica da interação.

* NC = quando o grau de significância não consta na referência.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou maior predominância de pacientes do gênero feminino, este dado é corroborado pela literatura que demonstra a feminilização no envelhecimento da população brasileira ^[15,24]. Embora Lima e Cassiani ^[11] afirmem que o gênero feminino recebe mais medicamentos e está mais sujeito a IM, neste estudo não foi encontrada associação entre a frequência de mulheres e IM.

No Brasil tem havido crescimento considerável do contingente populacional de brasileiros com mais de 60 anos ^[25]. Neste estudo foi encontrada associação entre idosos e a presença de IM ^[11, 26,27]. De acordo com a literatura, a idade é fator de risco para IM, visto que os idosos apresentam mais alterações fisiológicas e condições crônicas de saúde que favorece o maior tempo de internação na UTI e o aumento no consumo de medicamentos/dia, possibilitando a prescrição de combinações farmacoterapêuticas mais complexas ^[7,11].

No presente estudo, a média de medicamentos por prescrição foi semelhante à encontrada por Hammes e colaboradores^[7] e Ibáñez ^[28]. A existência de múltiplas doenças nos pacientes internados nas UTIs tem contribuído de forma relevante para o aumento do uso da polifarmácia nos últimos anos, o que favorece a maior incidência de IM e redundâncias ^[25, 26, 29]. Logo, a análise e o monitoramento das prescrições pelo farmacêutico clínico, nas UTIs, poderia ser um relevante indicador de segurança ao paciente.

Diferentemente dos resultados encontrados em estudos internacionais realizados em hospitais ^[27, 30], a maioria dos medicamentos prescritos atuava no trato alimentar e metabolismo, seguidos dos fármacos para o sistema nervoso e cardiovascular. Todavia, os dados são semelhantes a outros estudos realizados em UTI no Brasil ^[7,11]. O uso de medicamentos que atuam no trato alimentar e metabolismo tem sido uma prática

comum na profilaxia de úlcera por stress em pacientes críticos uma vez que diversas doenças que necessitam de internamento em UTI estão diretamente associadas às lesões da mucosa gástrica ^[31, 32]. Tal fato pode justificar os achados deste estudo.

O número de IM identificadas neste estudo foi inferior ao observado em estudos similares ^[9, 11, 25]. De acordo com Saverno ^[14] e Abarca ^[12] os pesquisadores costumam registrar todas as IM detectadas pelos softwares, sem se preocupar com a relevância clínica das mesmas. Em consequência, ocorre a superestimação na identificação de IM teoricamente encontradas, sem refletir a realidade da prática clínica. Tatro^[23] afirma que as diferenças entre os resultados obtidos e os dados da literatura podem estar associadas aos distintos conceitos de relevância clínica utilizadas por cada membro do grupo de avaliação e às bases de dados usados pelos *softwares* de identificação de IM.

Estudos prévios confirmam que a maioria das IM identificadas também foi de severidade moderada ^[11, 26, 33]. Após as intervenções farmacêuticas, o número de IM moderadas diminuiu pela metade neste estudo. Porém, foi observada a manutenção do percentual de IM com severidade moderada de um ano para o outro, dado semelhante a outros estudos encontrados na literatura ^[9, 34]. Portanto, é fundamental que o farmacêutico clínico realize o monitoramento dos casos específicos das IM, manejando a farmacoterapia, quando necessário, e minimizando o agravamento da condição clínica do paciente.

No primeiro ano deste estudo a maior parte das IM obtidas foi farmacodinâmica, dado corroborado pelo estudo de Dinish ^[34], em ambulatório de um hospital de ensino de atenção terciária no Nepal. Após as intervenções farmacêuticas houve inversão do mecanismo das IM encontradas, com maior frequência de interações farmacocinéticas. Em estudo realizado por Lima ^[11], na UTI de um hospital de ensino do Brasil, também foi encontrada maior frequência desse mecanismo. Segundo Reis ^[9], os eventos

adversos podem ser determinados pelo potencial de interações farmacocinéticas que inibem o metabolismo dos fármacos. Considerando este perfil das interações, as medidas de prevenção na UTI devem incluir estratégias como, por exemplo, ajuste de dose dos medicamentos e observação e acompanhamento clínico do paciente para detecção e ou prevenção de eventos adversos.

Nesta investigação foi notado o aumento no número de intervenções farmacêuticas aceitas pelo médico prescritor, contribuindo para diminuição das IM de um ano para o outro. No estudo de Grizzle et al.^[2] foi observada que a maioria das intervenções também foram aceitas e 89,4% da IM clinicamente significativas foram substituídas pelo prescritor. Segundo Bleich^[26], a avaliação das IM, realizadas pelo farmacêutico clínico, parece melhorar a qualidade das prescrições em hospitais. Desse modo, é fundamental que os fatores de risco e relevância clínica das IM sejam identificadas e divulgadas entre os profissionais de saúde, proporcionando a escolha de esquemas terapêuticos mais seguros e melhor qualidade dos cuidados e prevenção de danos para o paciente.

Quanto ao manejo clínico, à intervenção mais freqüente foi o monitoramento de sinais e sintomas, este dado é corroborado pela literatura^[11,35]. Para Locateli^[29], a maioria das IM pode ser controlada por outros meios que não a suspensão da combinação de fármacos, como por exemplo, ajuste de dose e monitoramento dos possíveis eventos adversos, ou seja, a avaliação individualizada de risco e benefício para cada IM. Nesse sentido, o profissional farmacêutico pode difundir as informações sobre medicamentos junto à equipe multidisciplinar, monitorando os possíveis efeitos das IM e auxiliando os médicos da UTI na busca da efetividade e segurança da farmacoterapia.

Neste estudo foram observadas vantagens e limitações. Entre as vantagens podemos ser citar o tamanho amostral e a padronização do método utilizado para detecção de IM, com a utilização de quatro fontes de informação de referência, aumentando a sensibilidade da informação e o grau de documentação, características importantes para relevância clínica. Outra vantagem adicional foi a investigação clínica das IM junto aos pacientes, o que contribuiu para o efeito e aceitação das intervenções farmacêuticas realizadas durante a avaliação.

Por outro lado, o presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, deve-se ressaltar que as IM de severidade leve não foram consideradas, por não apresentarem relevância na prática clínica. Tal fato pode ter contribuído para a subestimação no número de IM identificadas. Outra limitação está relacionada ao desenvolvimento do estudo em uma única UTI, o que impede a generalização dos resultados.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que as intervenções farmacêuticas podem ter reduzido as IM identificadas. Além disso, o manejo farmacêutico pode ter proporcionado maior familiarização dos médicos quanto às IM clinicamente relevantes, otimizando a qualidade das prescrições, sobretudo na UTI. Nesse contexto, o efeito das intervenções do farmacêutico clínico na equipe multiprofissional pode promover a saúde, prevenindo e monitorando eventos adversos, intervindo e contribuindo para efetividade da farmacoterapia e segurança do paciente.

REFERÊNCIAS

- 1-Almeida SM, Gama CS, Akamine N. Prevalence and classification of drug-drug interactions in intensive care patients. *Einstein* 2007;5(4):347-351.
- 2-Grizzle AJ, Mahmood MH, Ko Y, et al. Reasons Provided by prescribers when overriding drug-drug interaction alerts. *Am J Manag Care* 2007;13:573-580.
- 3-Mcdonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002;36:1331-1336.
- 4-Peyriere H, Cassan S, Floutard E, et al. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann pharmacother* 2003;37:5-11.
- 5-Aparasu R, Baer R, Aparasu A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. *Res Social Adm Pharm* 2007;3:426-437.
- 6-Lapi F, Vietri M, Moschini M, et al. Potential drudrug interactions and radiodiagnostic procedures: an in-hospital survey. *Pharm World Sci* 2010;10:9370-9374.
- 7-Hamms AJ, Pfuetzenreiter F, Silveira AK, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008;20:349-354.
- 8-Becker ML, Kallewaard M, Caspers PWJ, Visser LE, Leufkens HGM, Stricker BHC. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidem DRS* 2006;16:641-651.
- 9-Reis AMM, Cassiani SHB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics* 2011;66:9-15.
- 10-Rossignoli PS, Guarido CF, Cestari IM. Ocorrência de drug interactions in intensive care unit: evaluation of medical prescriptions. *Rev. Bras. Farm* 2006;87:104-107.

- 11-Lima REF, Cassiani SHB. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev. Latino-am Enfermagem* 2009;17:222-227.
- 12-Abarca J, Malone DC, Armstrong EP et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. *J Am Pharm Assoc* 2004;44:136-141.
- 13-Hazlet TK, Lee TA, Hansten PD, Horn JR. Performance of community pharmacy drug interaction software. *J Am Pharm Assoc* 2004;41:200–204.
- 14-Saverno KR, Malone DC, Kurowsky J. Pharmacy students' ability to identify potential drug-drug interactions. *Am J Pharm Educ* 2009;73(2):27.
- 15-Flores LM, Mengue SS. Uso de Medicamentos por idosos em região do sul do Brasil. *Rev Saude Pública* 2005;39:924-929.
- 16-Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivela SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin epidemiol* 2002;55:809-817.
- 17-Korolkovas A, Ferrira EI. *Dicionário Terapêutico Guanabara* 14.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2007.
- 18-WHO. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) [base de dados na internet]. Oslo (Noruega): Norwegian. Institute of Public Health, 2010. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd>.
- 19-Stockley IH. *Drug Interactions: a source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. 2ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 2007.
- 20-Drug interactions Checker. Disponível em: [http:// www.medscape.com](http://www.medscape.com). Acesso em 2 março de 2010.

- 21-Drug interactions Checker. Disponível em: [http:// www.epocrates.com](http://www.epocrates.com). Acesso em 2 março de 2010.
- 22-Drugdex[®] System. Micromedex, Inc. Greenwood Village, 2009. Disponível em [http:// www.portaldapesquisa.com.br](http://www.portaldapesquisa.com.br). Acesso em 2 março de 2010.
- 23-Tatro DS. Drug Interactions Facts. St. Louis (United States): Facts and Comparisons[®]. A Wolters Kluwer Company, 2009.
- 24- Dias Junior CS, Costa CS, Lacerda MA. Aging of the Brazilian population: a content analysis of REBEP's issues. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol* 2006; 9: 07-24.
- 25-Cruciol-Souza JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a brazilian teaching hospital. *Clinics* 2006; 61:515-520.
- 26-Bleich GW, Bleich A, Chiamulera P, Sanches ACC, Schneider DSLG, Teixeira JJV. Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil. *Sao Paulo Med J* 2009;127 (4):206-210.
- 27- Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Identification of drug interactions in hospitals – computerized screening vs. bedside recording. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:131-139.
- 28-Ibáñez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. *Farm Hosp* 2009;32:293-297.
- 29-Locatelli J, Almeida SM, Ferracine T, Filho WMB. Interação medicamentosa na UTI: como o farmacêutico pode auxiliar o médico/paciente. *Einstein* 2010;8:172-174.
- 30-Cremades J, Gonzalo M, Arrebola I. Relationship between drug interactions and drug-related negative clinical outcomes. *Pharmacy Practice* 2009;7:34-39.
- 31-Araujo TE, Vieira SMG, Carvalho PRA. Stress ulcer prophylaxis in pediatric intensive care units. *J Pediatr* 2010;86:525-530.

- 32- Pompilio CE, Cerconello I. Prophylaxis of ulcers associated with stress. *Arq Bras Cir Dig* 2010; 23:114-117.
- 33-Aspinall S, Sevick M, Donohue J, Maher R, Hanlon J. Medication errors in older adults: A review of recent publications. *Am. J Geriatr Pharmacother* 2007;5:75-84.
- 34-Dinesh KU, Subish P, Pranaya M, et al. Pattern of potential drug-drug interactions in diabetic outpatients in a tertiary care teaching hospital in Nepal. *Med J Malaysia* 2007; 62:294-298.
- 35- Vonbach P, Dubied A, Beer JH, Krahenbuhl S. Recognition and management of potential drug–drug interactions in patients on internal medicine wards. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:1075-1083.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conjunto dos resultados apresentados permitiu visualizar que intervenções da farmacêutica clínica podem ter reduzido as IM identificadas. Assim, o estudo mostra que a inserção de farmacêuticos clínicos pode contribuir para a qualidade das prescrições e a consolidação do novo paradigma de cuidado multiprofissional que está emergindo no país. Além disso, os resultados específicos demonstraram que:

- a revisão sistemática evidenciou a escassez de estudos na literatura que comparam a quantidade de IM identificadas e resolvidas, bem como não associam o impacto dessas intervenções nos resultados clínicos dos pacientes;

- o manejo do farmacêutico clínico pode ter otimizado a qualidade das prescrições e reduzido às IM clinicamente relevantes, contribuindo para efetividade da farmacoterapia e segurança do paciente.

Ante ao exposto, novos estudos podem ser realizados para ampliar os conhecimentos nesta área e modificar as condutas de farmácia clínica, incorporando na prática estratégias capazes de detectar as IM e contribuir para maior efetividade e segurança da farmacoterapia, sobretudo nas UTIs.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.