Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Avaliação do potencial de interações medicamentosas em pacientes pediátricos internados em um Hospital Universitário do Sertão da Paraíba

Evaluation of the potential for drug interactions in pediatric patients admitted to a University Hospital in Paraíba

***Daniel Duarte Dantas Moura*[1]**
***Fávilla Vivianne da Silva Pinto*[2]**
***Júlia Duarte Andrade Oliveira*[3]**
***Felipe Vieira de Oliveira*[4]**
***Idrys Henrique Leite Guedes*[5]**
***Felipe Batista*[6]**
***Ruth Avernias Lopes de Avila*[7]**
***Pablo Rodrigo de Almeida*[8]**
***Natália Bitu Pinto*[9]**

RESUMO: Investigar as possíveis interações medicamentosas nos pacientes pediátricos de um hospital é imprescindível, tendo em vista a variabilidade dos fármacos utilizados neste setor, o maior grau de vulnerabilidade que este grupo apresenta inerente às particularidades dos seus processos fisiológicos, como também a escassez de estudos com evidência para uso de medicamentos com faixa de segurança em pediatria. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo avaliar as possíveis interações medicamentosas em prescrições de pacientes pediátricos internados no Hospital Universitário Júlio Bandeira de Mello (HUJB) no período de 2019 a 2020. Trata-se de uma pesquisa transversal, descritiva e quantitativa, a partir da análise documental dos prontuários disponíveis no setor de arquivo do hospital em estudo. Para a coleta de dados foi utilizado um formulário desenvolvido com base nas fichas que constituem o prontuário, para posterior análise estatística das variáveis, discutidas à luz da literatura pertinente à temática abordada. Os dados coletados foram referentes ao período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020. Para a análise de determinados dados foram utilizados os programas virtuais *Up To Date* e *Drug.com.* A partir da análise, observou-se que o potencial de interação medicamentosa esteve presente em uma considerável parcela da amostra em estudo, o que permite afirmar uma alta prevalência de interações medicamentosas nas internações pediátricas. Ademais, espera-se que o estudo em questão possa contribuir com a identificação de equívocos nas prescrições hospitalares e, assim, minimizar desfechos nocivos atrelados à terapia medicamentosa inadequada.
Palavras-chave: Interações medicamentosas; Pediatria; Farmacologia.

ABSTRACT: Investigating possible drug interactions in pediatric patients in a hospital is essential, given the variability of drugs used in this sector, the greater degree of vulnerability that this group presents inherent to the particularities of their physiological processes, as well as the scarcity of studies with evidence for the use of drugs with a safety band in pediatrics. In view of this, the present study aims to evaluate the possible drug interactions in prescriptions of pediatric patients hospitalized at the Hospital Universitário Júlio Bandeira de Mello (HUJB) from 2019 to 2020. This is a cross-sectional, descriptive and quantitative research, the from the documentary analysis of the medical records available in the archive sector of the hospital under study. For data collection, a form developed based on the files that make up the medical record was used, for subsequent statistical analysis of the variables, discussed in the light of the literature relevant to the theme addressed. Data were collected from

[1]Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande;
[2]Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande;
[3]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de João Pessoa;
[4]Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande;
[5]Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande;
[6]Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande;
[7]Graduanda em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande;
[8]Graduando em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande;
[9]Docente da UFCG e Doutora em Farmácia.

January 2019 to December 2020. The Up To Date and Drug.com virtual programs will be used for the analysis of certain data. From the analysis, it was observed that the potential for drug interaction was present in a considerable portion of the study sample, which allows us to state a high prevalence of drug interactions in pediatric hospitalizations. Furthermore, it is expected that the study in question can contribute to the identification of mistakes in hospital prescriptions and thus minimize harmful outcomes linked to inadequate drug therapy.
Keywords: Drug interactions; Pediatrics; Pharmacology.

1. INTRODUÇÃO

A utilização de medicamentos é uma das formas de intervenção em saúde amplamente utilizadas, principalmente, por contribuir no tratamento sintomático, curativo ou paliativo de muitas doenças. Entretanto, seu uso de forma inadequada pode acarretar em graves consequências à saúde do paciente, induzindo a tratamentos com baixa eficácia e possíveis efeitos adversos (QUEIROZ *et al.*, 2014; JESUS *et al.,* 2018).

Quando administrados simultaneamente, os medicamentos podem interagir, de modo a interferir no comportamento e na eficácia, fato este que denominamos de interação medicamentosa (IM). Tal processo pode resultar em alterações na farmacocinética ou na farmacodinâmica, acarretando na diminuição da eficácia ou no aumento da toxicidade do fármaco, de modo a afetar a segurança do paciente e ocasionar desfechos graves ou fatais (MORAES *et al.,* 2020).

No ambiente hospitalar, o risco de interações medicamentosas aumenta, uma vez que os pacientes fazem uso de diferentes medicamentos no decorrer do período de hospitalização. Ademais, fatores como prescrição, posologia, forma de diluição, armazenamento, via de administração podem favorecer a ocorrência de interações farmacológicas e, consequentemente, o aumento da probabilidade da evolução da patologia (GARSKE, 2016; OLIVEIRA *et al*., 2017).

É de fundamental importância o reconhecimento da possibilidade de interações entre os medicamentos, sobretudo, para alguns grupos de pacientes, como imunodeprimidos, hospitalizados, idosos e crianças. Em relação a este último, a administração dos medicamentos precisa ser minuciosa, posto que sua maturação fisiológica não é completa, tornando os efeitos dos fármacos mais expressivos (MOURA, 2010).

Diversos fatores podem interferir no tratamento do paciente pediátrico, visto que estão em contínuo desenvolvimento, o que propicia respostas diferentes em cada fase. Pode-se levar em consideração dados como idade, altura, peso, comorbidades, fatores hereditários e medicamentos em uso (PAIVA, MOURA, 2012). Desse modo, as particularidades farmacocinéticas durante a infância influenciam na eficácia e na segurança do fármaco. Por

motivos legais, éticos e econômicos, a investigação farmacológica clínica pediátrica é dificultada ou, até mesmo, não é realizada (MEDEIROS, OLIVEIRA, 2020).

Somado a isso, tendo em vista a escassez de estudos com evidência para uso de medicamentos com faixa de segurança em pediatria, pode-se dizer que o paciente pediátrico tem um maior grau de vulnerabilidade quanto à utilização de medicamentos (GARSKE, 2016; QUEIROZ *et al*., 2014). Com isso, as interações entre os fármacos trazem consigo a possibilidade de prolongar o tempo de internação hospitalar, aumentando o custo da internação e, até mesmo, podendo levar ao óbito do paciente. Dessa forma, faz-se necessária a identificação de tais equívocos nas prescrições hospitalares a fim de minimizar desfechos nocivos atrelados à terapia medicamentosa inadequada (OLIVEIRA *et al*., 2020).

Portanto, é de grande relevância o estudo do perfil das possíveis interações medicamentosas em internações pediátricas, dado a variabilidade dos fármacos utilizados neste setor, como também a vulnerabilidade que este grupo apresenta inerente às particularidades dos seus processos fisiológicos.

Sendo assim, a presente pesquisa objetivou avaliar as possíveis interações medicamentosas por meio da classificação e do grau de severidade, determinando o perfil dos pacientes pediátricos, suas principais comorbidades e uso de medicamentos em um Hospital Universitário localizado no alto Sertão do estado da Paraíba, na cidade de Cajazeiras- PB, no período de 01 de janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2020.

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa trata-se de um estudo de caráter transversal, descritivo, quantitativo, de abordagem documental e de campo (BARBOSA *et al*., 2012). Consiste em um estudo envolvendo seres humanos, através de um levantamento de dados sobre as interações medicamentosas no setor pediátrico do Hospital Universitário Júlio Bandeira de Mello (HUJB), o qual pertence à Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), localizado na cidade de Cajazeiras (PB). A fonte de dados consistiu nos prontuários de internamentos de crianças (0 – 12 anos de idade incompletos no momento da admissão) no período de 01 de janeiro de 2019 a 31 de dezembro de 2020, que apresentaram possíveis interações medicamentosas no decorrer de sua internação.

A coleta das informações foi realizada por meio de análise documental dos prontuários do setor pediátrico disponíveis no banco de dados do HUJB (AGHU). Foi utilizado um instrumento de coleta, o qual foi construído com base nas fichas que compõem

o prontuário, com questões inerentes aos pacientes e ao internamento. Observou-se os seguintes dados: perfil dos pacientes (gênero, peso, idade, cidade de residência, comorbidades), diagnóstico clínico, medicamentos em uso, posologia, via de administração, potencial de interação medicamentosa (mecanismo de ação, classificação e severidade), tempo de internação, desfecho clínico (óbito, alta ou transferência). Os critérios de exclusão foram: pacientes fora da faixa etária em questão, pacientes não internados em leitos do HUJB.

Para a análise da classificação das interações farmacológicas foi utilizado o programa *Up To Date* e complementado com o *Drug.com*, com acesso em rede por meio do portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Após a coleta dos dados, realizou-se uma análise estatística quantitativa com planilhas e gráficos, por meio do programa Microsoft Excel 2016. Para a análise, foi estimado o intervalo de confiança de 95%, erro de 5%, proporção estimada na população de 10% de um total de 1062 prontuários, sendo a amostra estimada mínima de 124 prontuários. Os prontuários foram escolhidos de modo aleatório. A análise da prevalência total foi dada pela frequência de casos em relação ao total de casos nos dois anos em questão.

Em conformidade com a legislação da pesquisa científica envolvendo seres humanos, o estudo foi submetido para avaliação do Comitê de Ética e Pesquisa dia 14/10/2021 e teve seu parecer liberado dia 29/10/2021 sob nº 5.071.935 e CAAE 52574721.4.0000.5575. Atendendo, assim, a Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e demais resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

3. RESULTADOS

A amostra probabilística se deu a partir dos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa e foi disponibilizada em formato de planilha composta por 1062 prontuários. Foram analisados 124 prontuários de internações pediátricas, sendo 81 (65,3%) referente ao ano de 2019 e 43 (34,7%) de 2020, escolhidos de modo aleatório. No tocante ao perfil demográfico encontrado no estudo, observou-se que 54,8% eram do sexo masculino e 45,2% do sexo feminino; houve maior frequência de pacientes entre 0 a 3 anos, com 50% (62), seguido da faixa etária de 4 a 7 anos foi de 41,2% (51) e a de 8 a 12 anos com 8,8% (11).

No que diz respeito à prevalência dos diagnósticos em 2019, foi identificado que a maior frequência de internação hospitalar foi a de pneumonia bacteriana não especificada, com taxa de 14,8% dos casos, seguidamente por pneumonia devido à *Streptococcus pneumoniae* (9,9%)

e por infecção do trato urinário de localização não especificada (8,6%), conforme representado na tabela 1.

Tabela 1 - Prevalência de diagnósticos em 2019.

CID	Diagnóstico	N	Frequência (%)
J15.9	Pneumonia Bacteriana Não Especificada	12	14,8%
J13	Pneumonia Devida A *Streptococcus pneumoniae*	8	9,9%
N39.0	Infecção do Trato Urinário de Localização Não Especificada	7	8,6%
J35.3	Hipertrofia das Amígdalas com Hipertrofia das Adenóides	6	7,4%
J18.0	Broncopneumonia Não Especificada	5	6,2%
	Outros	43	53,1%

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Comparativamente ao ano de 2019, constatou-se que a prevalência dos diagnósticos em 2020 (Tabela 2) foi similar ao ano anterior. Sendo, 16,3% referente à pneumonia bacteriana não especificada, seguidamente por infecção do trato urinário de localização não especificada (13,9%), e por diarreia e gastroenterite de origem infecciosa (11,6%).

Tabela 2 - Prevalência de diagnósticos em 2020.

CID	Diagnóstico	N	Frequência (%)
J15.9	Pneumonia Bacteriana Não Especificada	7	16,3%
N39.0	Infecção do Trato Urinário de Localização Não Especificada	6	13,9%
A09	Diarréia e Gastroenterite de Origem Infecciosa Presumível	5	11,6%
J35.3	Hipertrofia das Amígdalas com Hipertrofia das Adenóides	4	9,3%
J18.0	Broncopneumonia Não Especificada	3	7%
	Outros	18	41,9%

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Em relação às prescrições analisadas durante os anos de 2019 e 2020, foram 982 prescrições ao total e observou-se predominância de tais soluções e medicamentos, conforme mostrado nas tabelas abaixo:

Tabela 3 - Principais soluções prescritas.

Medicamento	N	Frequência (%)
Cloreto de Sódio	73	26,5%
Solução Glicosada 5%	53	19,3%

Cloreto de Potássio	54	19,6%
Solução Fisiológica 0,9%	47	17,0%
Sulfato de Zinco	14	5,0%
Outras	34	12,6%
TOTAL	275	100%

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Tabela 4 - Principais medicamentos prescritos.

Medicamento	Classe	N	Frequência (%)
Dipirona	Anti-inflamatório não esteroidal	112	15,8%
Ondansetrona	Antiemético	78	11,0%
Ceftriaxona	Cefalosporina de terceira geração	51	7,2%
Fenoterol	Beta 2-Agonista	48	6,8%
Hidrocortisona	Corticosteróide	46	6,5%
Simeticona	Agente anti-flatulento	47	6,6%
Ampicilina	Penicilina	30	4,2%
Ipratrópio Brometo	Anticolinérgico	32	4,5%
Azitromicina	Macrolídeo	24	3,4%
Ácido Tranexâmico	Antifibrinolítico	16	2,3%
	Outros	223	31,7%
	TOTAL	707	100%

Fonte: elaborado pelo autor (2023).

A dipirona foi o fármaco mais prescrito, fato que ocorreu também em outros estudos (CAVALCANTE, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2020; PAIVA, MOURA, 2012), e com provável interação com 23 fármacos diferentes (Clonazepam, Omeprazol, Oxcarbazepina, Amicacina, Anlodipino, Cloreto de potássio, Cetamina, Dexametasona, Diazepam, Captopril, Fentanil, Gentamicina, Hidrocortisona, Midazolam, Nifedipino, Prednisolona, Tramadol, Vancomicina, Aspirina, Fosfato de Sódio, Furosemida, Ibuprofeno, Tenoxicam).

Constatou-se que 81,45% (101) das prescrições haviam cinco ou mais medicamentos prescritos. O maior número de medicamentos prescritos foi de 18 (dezoito) e o menor 2 (dois), com média de 8 (oito) medicamentos prescritos por paciente.

No que tange às interações medicamentosas, foram analisadas 363 possíveis IMs, sendo 334 descritas pelo Up To Date, resultando em 109 tipos diferentes. Das tais, a interação do

cloreto de potássio com dipirona apresentou maior frequência, com 14,1% (47), seguidamente por hidrocortisona com dipirona 12,6% (42) e por 10,7% (39) referentes ao fenoterol e ipratrópio com hidrocortisona (Tabela 5).

Desse modo, a classificação com maior frequência foi a C, com 53,4%, como pode ser observado no Gráfico 1. Já em relação à prevalência das possibilidades de interações medicamentosas nas prescrições ao longo de ambos os anos, o período de 2019 totalizou 231 IM (63,6%), conforme apresentado no gráfico 2

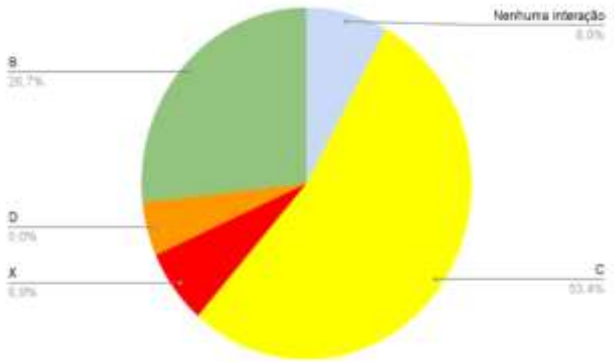
.

Tabela 5 - Interações medicamentosas mais frequentes.

Substância 1	Substância 2	N	Frequência (%)
Cloreto de potássio	Dipirona	47	14,1%
Hidrocortisona	Dipirona	42	12,6%
Fenoterol e Ipratrópio	Hidrocortisona	39	10,7%
Prednisolona	Dipirona	15	4,5%
Cloreto de potássio	Fenoterol e Ipratrópio	14	4,2%

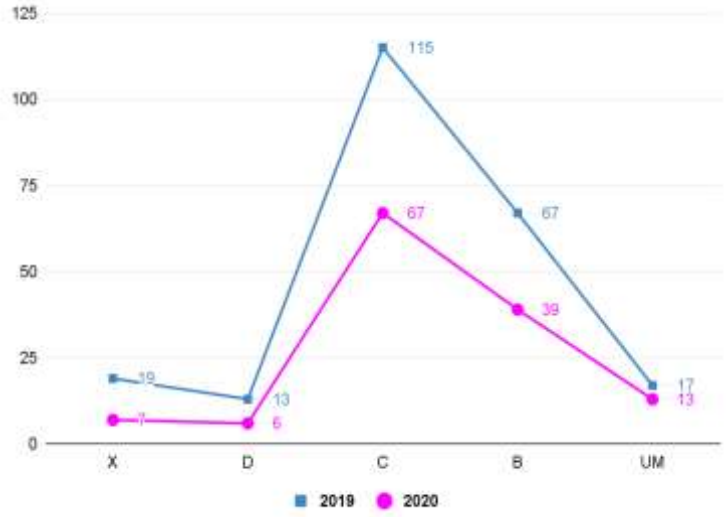
Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Gráfico 1 - Classificação das interações medicamentosas, em: X - Evite a combinação; D - Considerar a modificação; C - Monitorização; B - Pouca ou nenhuma evidência de preocupação clínica do uso concomitante; UM - Nenhuma interação



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Gráfico 2 - Comparativo quantitativo das IM nos anos 2019 e 2020.



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

4. DISCUSSÃO

Interações medicamentosas são fenômenos clínicos que acontecem no momento em que o efeito terapêutico de um fármaco sofre influência por ação de outro fármaco, alimento, bebida ou agente químico. Portanto, com a utilização simultânea de diferentes medicamentos ao paciente, os mesmos podem agir isoladamente ou interagir entre si, potencializando ou diminuindo o efeito terapêutico ou, até mesmo, ocasionando reações adversas (BRASIL, 2012; MORAES *et al.,* 2020).

Nesse contexto, observa-se que fatores como automedicação, desinformação, variações individuais, reações idiossincráticas, idade, doenças associadas, múltiplas consultas e, sobretudo, a polifarmácia são as principais causas que podem ocasionar IM no âmbito hospitalar, o que torna necessário um olhar mais crítico em relação a essa questão (SANTOS *et a*l. 2013).

De acordo com estudos, a prevalência de interações farmacológicas em ambientes hospitalares varia de 5,4% a 69,7% (OLIVEIRA *et al*., 2017; VILAÇA *et al*, 2021). Haja vista que o presente estudo incluiu apenas pacientes hospitalizados, os diagnósticos mais frequentes desse grupo necessitaram fazer uso da polifarmácia, fato este que pode aumentar a probabilidade de ocorrer interação entre os medicamentos. Dessa forma, Vilaça *et al* (2021) e Martocchia *et al*. (2020), em seus estudos retrospectivos com prescrições hospitalares sugerem forte associação entre a polifarmácia e a ocorrência de interação medicamentosa.

Vale enfatizar que tanto as reações adversas a medicamentos, quanto a ineficácia do esquema terapêutico podem ser consequências das interações medicamentosas e, além disso, em pacientes pediátricos, essa probabilidade de reação adversa é aumentada em caso de uma ou mais interação presente (FONTELES et al., 2009). Nos pacientes em estudo, a faixa etária predominante foi a de 0 a 3 anos, sendo a mesma, também, de maior prevalência para a ocorrência de IM.

Os estágios de maturação anatômica, bioquímica e fisiológica do indivíduo consistem em alguns dos principais fatores que refletem na metabolização dos fármacos e, por conseguinte, nos seus efeitos no organismo. Sendo assim, tal período de imaturidade interfere, consideravelmente, nos mecanismos de distribuição, absorção, metabolização e excreção das drogas no paciente pediátrico (TRAVERSI, BOLANÕS, 2019).

No âmbito da pediatria, sabe-se que a imaturidade hepática compromete a metabolização dos medicamentos, tendo em vista que o grau de metabolização depende diretamente da idade do paciente. Em razão disso, os pacientes pediátricos apresentam uma pequena taxa de biotransformação, de modo que tendem a eliminar o fármaco mais lentamente, o que aumenta o potencial toxicológico da substância, sobretudo quando comparado aos que são metabolizados por via renal (MEDEIROS, OLIVEIRA, 2020).

Nesse sentido, o sistema citocromo P450 (CYP) depende do completo desenvolvimento hepático, acarretando em possíveis danos aos pacientes pediátricos. Isso se justifica porque durante a infância os sistemas enzimáticos hepáticos, apesar de presentes desde o nascimento, ainda exercem atividade reduzida durante o processo de maturação infantil (MEDEIROS, OLIVEIRA, 2020). Dessa forma, faz-se necessária a utilização de formulações medicamentosas adequadas, que adequem as concentrações dos princípios ativos e a posologia à taxa de metabolização pelo organismo (TRAVERSI, BOLANÕS, 2019).

Faz-se necessário esclarecer também que a composição corporal é um fator diretamente relacionado à distribuição do fármaco no organismo, de modo que o nível reduzido de proteínas totais no plasma da criança, a exemplo da albumina, é refletido no aumento das frações livres dos fármacos circulantes (FONTELES *et al.*, 2009).

Com relação às diferenças farmacodinâmicas entre pacientes pediátricos e adultos, sabe-se que as crianças são mais vulneráveis aos efeitos adversos frequentes e graves de alguns medicamentos, a exemplo do reflexo do uso das tetraciclinas na formação dentária e óssea e das fluorquinolonas na cartilagem de crescimento (FONTELES *et al.*, 2009; MEDEIROS, OLIVEIRA, 2020).

4.1 Análise das interações medicamentosas

De acordo com o Up To Date (2022), as interações medicamentosas são classificadas em:

a) IM do tipo X

X	Evite a combinação - os riscos associados ao uso concomitante destes agentes, geralmente, superam os benefícios. Esses agentes são considerados contraindicados.

Foram identificados nas prescrições 25 eventos potenciais de interações medicamentosas classificadas como contraindicadas pela base de dados do Up To Date, sendo descritas a seguir:

- **Dipirona - Ibuprofeno**

Grau de severidade: Maior

Conforme o Up to Date (2022), o uso simultâneo de mais de uma droga anti-inflamatória não esteroide (AINES) deve ser evitado, classificando tal tipo de interação medicamentosa na categoria X. Isso se justifica pelo aumento do risco de toxicidade gastrointestinal, tendo em vista que os AINES podem aumentar o efeito adverso de outros agentes anti-inflamatórios da mesma classe. Portanto, o uso simultâneo de mais de um anti-inflamatório, quer seja não seletivo ou quer seja seletivo para cicloxigenase 2, não é recomendado na literatura.

Tais efeitos adversos são justificados pelo mecanismo de ação característico dos AINES, que é a inibição das enzimas ciclooxigenases (COX), do tipo COX-1 e COX-2. Nesse contexto, os efeitos indesejáveis, particularmente os que afetam o trato gastrintestinal, resultam predominantemente da inibição de COX-1 gástrica, que é responsável pela síntese das prostaglandinas, as quais promovem a secreção de ácidos e protegem a mucosa gástrica (AMARAL *et al*., 2020).

- **Dipirona - Tenoxicam**

Grau de severidade: Maior

Tenoxicam e dipirona pertencem à classe dos anti-inflamatórios não esteróides. O uso simultâneo de tais drogas de mesma classe deve ser evitado, tendo em vista as ações sobrepostas relacionadas ao uso de múltiplas drogas anti-inflamatórias não esteróides em conjunto e sua consequente toxicidade aditiva. Tal classe medicamentosa inibe a síntese renal das prostaglandinas e, com isso, podem potencializar a ocorrência de reações indesejáveis sobre a hemodinâmica renal e sobre o equilíbrio hidrossódico. Por esse fator, é preciso monitorar a

função renal e a cardíaca. No que diz respeito à contraindicação do tenoxicam, é sabido que menores de 18 anos não devem fazer uso desse medicamento (EUROFARMA, 2016).

- **Cloreto de potássio - Escopolamina**

Grau de severidade: Moderado

O cloreto de potássio, na maioria das vezes, é administrado por via parenteral mais do que por via oral. O uso de cloreto de potássio por via oral é contraindicado nos pacientes em uso de fármacos anticolinérgicos, como a escopolamina, devido à diminuição da motilidade gástrica resultante do efeito anticolinérgico e, consequentemente, aumento do tempo de contato entre a mucosa gastrointestinal e a dosagem oral sólida do cloreto de potássio. Portanto, aumentam-se os riscos de irritação gastrointestinal e de ulceração associada ao contato prolongado com tal substância. Observa-se no decorrer do tratamento simultâneo dos medicamentos: dor abdominal intensa, edemas, náuseas ou vômitos, que podem vir acompanhados de sangue, disfagia e fezes enegrecidas. Como forma alternativa, tem-se a formulação líquida de potássio ou administração por via parental. Ambas podem ser consideradas nessas situações (CAVALCANTE, 2018).

- **Cloreto de potássio - Fenoterol + Ipratrópio**

Grau de severidade: Moderado

O fenoterol é um broncodilatador utilizado na prevenção e no tratamento sintomático da obstrução crônica das vias respiratórias com limitação reversível do fluxo de ar, como a asma brônquica e a doença pulmonar obstrutiva crônica. O brometo de ipratrópio é um anticolinérgico e o fenoterol é um β2 adrenérgico, ambos broncodilatadores, os quais, ao serem usados simultaneamente, têm efeito potencializado. Sua administração concomitante com cloreto de potássio é contraindicado, devido ao aumento do risco de lesão gastrointestinal, visto que drogas anticolinérgicas reduzem a motilidade gastrointestinal e, com isso, tem-se o prolongamento do tempo de contato entre as substâncias (CAVALCANTE, 2018).

b) IM do tipo D

D	Considerar a modificação - uma avaliação específica deve ser realizada para determinar se os benefícios da terapia superam os riscos. Ações específicas devem ser tomadas, como monitoramento, mudanças na dosagem, escolha de agentes alternativos.

Foram identificados nas prescrições 18 eventos potenciais de interações medicamentosas classificadas como “Considerar a modificação” pela base de dados do Up To Date (2022), sendo as principais delas descritas a seguir:

- **Ceftriaxona - Gluconato de cálcio**

  Grau de severidade: Maior

  A administração concomitante de ceftriaxona e sais de cálcio endovenoso (acetato de cálcio, cloreto de cálcio, gluconato de cálcio) é contraindicada, visto que tais substâncias se ligam formando um precipitado insolúvel. Com isso, a presença do precipitado de ceftriaxona-cálcio nos pulmões e rins pode resultar no óbito do neonato (UP TO DATE, 2022).

  Dessa forma, ressalta-se a contraindicação do uso de ceftriaxona para neonatos (28 dias de idade ou menos) que, por ventura, necessitem de tratamento com soluções endovenosas contendo cálcio. Em outros pacientes, essas soluções podem ser usadas sequencialmente se as linhas de infusão forem lavadas com um líquido compatível entre a infusões da ceftriaxona e da solução contendo cálcio (SOUZA et al., 2020).

  A *Food and Drug Administration* corrobora com esse direcionamento ao enfatizar que a ceftriaxona é contraindicada em bebês prematuros até as 41 semanas de vida e em neonatos a termo menores de 28 dias de vida, sobretudo, se houver hiperbilirrubinemia associada ou se estiver em reposição de cálcio endovenoso (SOUZA et al., 2020).

- **Tramadol - Escopolamina**

  Grau de severidade: Maior

  A escopolamina apresenta propriedades antimuscaríricas periféricas, efeitos sedativos, antieméticos e amnésicos centrais. Ao ser administrado concomitante com o Tramadol, um fármaco analgésico do tipo opióide, o qual atua sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), pode potencializar alguns efeitos adversos, como tontura, sonolência, confusão, dificuldade para urinar, boca seca, cólicas abdominais e prisão de ventre. Ademais, pode-se aumentar o risco de convulsões, coma e até o óbito. É preciso o ajuste posológico de um ou de ambos os medicamentos, além da constante monitorização da função respiratória (DRUG, 2022).

- **Aspirina – Dipirona**

  Grau de severidade: Moderado

  A interação se dá por dois fármacos anti-inflamatórios não esteróides, sendo a aspirina um inibidor de COX irreversível e a dipirona um inibidor reversível com maior afinidade pelo sítio ativo da enzima. Ao serem utilizados, simultaneamente, a resposta farmacodinâmica da aspirina é prejudicada, o que pode acarretar no aumento dos efeitos adversos ou tóxicos dessa substância e na diminuição de sua eficácia, principalmente seu efeito cardioprotetor. Em relação à gestão do paciente, recomenda-se monitorizar o risco de sangramento e considerar a modificação da terapia (CAVALCANTE, 2018; UP TO DATE, 2022).

- **Fentanil - Cetamina ou Midazolam**

Grau de severidade: Maior

O uso concomitante de fentanil e midazolam traz consigo o aumento do risco de depressão do sistema nervoso central (SNC), tendo em vista o sinergismo farmacodinâmico de ambos os fármacos. Nesse sentido, a utilização simultânea de um analgésico opióide e de um depressor do SNC pode resultar em depressão respiratória, hipotensão, sedação profunda, podendo levar a morte do paciente (CARVALHO et al., 2021).

Conforme o Up To Date (2022), em caso de prescrição simultânea entre esses medicamentos deve-se limitar as doses, bem como o tempo de duração de cada droga, de modo que o efeito clínico desejado seja alcançado com a menor dosagem necessária de cada fármaco. Dessa forma, justifica-se o monitoramento e a vigilância de possíveis efeitos adversos.

c) IM do tipo C

C	É preciso a monitorização - demonstra que os agentes podem interagir de modo clinicamente significativo, um plano de monitoramento adequado deve ser implementado para identificar potenciais efeitos negativos. Ajustes de dosagens podem ser necessários.

Classificadas como tipo C, que necessitam de monitorização, foram identificados 194 eventos pela base de dados do Up To Date (2022), sendo as principais delas descritas a seguir:

- **Cloreto de potássio - Dipirona**

Grau de severidade: Moderado

Segundo o Up To Date (2022), os AINES podem aumentar o efeito hipercalêmico dos sais de potássio. Nesse sentido, recomenda-se monitorar possíveis sinais e sintomas relacionados à hipercalemia durante o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides e suplementos de potássio.

O mecanismo dessa interação é descrito a partir da inibição da enzima ciclo-oxigenase pelos AINES, o que interfere na conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas E2, prostaciclinas e tromboxanos. Nos rins, as prostaglandinas e prostaciclinas atuam como vasodilatadores na arteríola aferente, aumentando a perfusão renal, com distribuição do fluxo do córtex para os néfrons na região medular renal. Nesse contexto, os AINEs atenuam a liberação de renina mediada pelas prostaglandinas, reduzem a formação de aldosterona e, em consequência, diminuem a excreção de potássio (LUCAS *et al.*, 2019).

Sendo assim, é evidente que a prevalência de hipercalemia nessa situação é maior em pacientes com fatores de risco adicionais, como insuficiência renal e do uso de diuréticos

poupadores de potássio. Contudo, é sabido que o aumento da retenção de potássio e a consequente hipercalemia podem ocorrer mesmo na ausência de comprometimento renal (UP TO DATE, 2022).

- **Hidrocortisona - Dipirona**

Grau de severidade: Moderado

A dipirona é considerada também como indutor de nível moderado de algumas formas de citocromo, como o CYP3A4. Dessa forma, sabe-se que os indutores CYP3A4 aumentam a metabolização e, consequentemente, reduzem a concentração plasmática de hidrocortisona, o que poderá ser necessitar de aumento de dose do corticosteroide. É preciso a monitorização do paciente, para uma possível redução do efeito do fármaco, bem como a possibilidade do aparecimento de dores abdominais, sintomas gastrointestinais e sangramentos. De modo análogo ocorre com a prednisona combinada com um indutor CYP3A4 (OLIVEIRA *et al*., 2020; UP TO DATE, 2022).

- **Ondansetrona - Azitromicina**

Grau de severidade: Moderado

Sabe-se que a interação entre azitromicina e ondansetrona endovenosa pode causar aumento do prolongamento do intervalo QT, que corresponde, no traçado eletrocardiográfico, ao tempo de ativação e de recuperação do miocárdio ventricular. Desse modo, há registros na literatura de taquicardia ventricular, arritmias ventriculares e fibrilação ventricular resultantes do prolongamento do intervalo QT (LEITE *et al*., 2017).

O risco de prolongamento do intervalo QT, bem como de arritmias ventriculares (incluindo Torsades de Pointes) é alertado sempre que tais drogas estiverem sendo administradas. Ademais, pacientes em uso de maiores concentrações das drogas, bem como com outros fatores de risco como sexo feminino, bradicardia, hipocalemia, hipomagnesemia, doenças cardíacas estão em maior risco para uma interação medicamentosa e toxicidade potencialmente fatal (UP TO DATE, 2022).

d) IM do tipo B

B	Demonstra que os agentes especificados podem interagir uns com os outros, mas há pouca ou nenhuma evidência de preocupação clínica do uso concomitante.

Classificadas como tipo B, com baixa ou sem relevância clínica, foram 97 eventos pela base de dados do Up To Date (2022). Os principais estão descritos a seguir:

- **Fenoterol - Hidrocortisona**

Grau de severidade: Moderado

O fenoterol é um beta 2-agonista e a hidrocortisona um corticosteroide. A interação entre ambos pode promover a hipocalemia. Supõe-se que tal risco é maior com corticosteróide sistêmico, se comparado com o inalatório. Na maioria das vezes, nenhuma ação é necessária. Nos casos de altas doses, é recomendado monitorar os níveis de potássio (UP TO DATE, 2022).

- **Paracetamol - Ondansetrona**

  Grau de severidade: Menor

  A ondansetrona pertence à classe dos antagonistas da serotonina (antagonistas 5-HT3) e pode interagir com o paracetamol, resultando na redução dos efeitos analgésicos. Nenhuma gestão do paciente é necessária (RAMIREZ *et al.*, 2014).

- **Omeprazol - Dipirona**

  Grau de severidade: Menor

  De acordo com o Up To Date (2022), o provável mecanismo dessa interação se dá pela indução da enzima CYP2C19 pela dipirona. Essa enzima é responsável pelo metabolismo do omeprazol, o que acarreta na sua redução plasmática. Nenhuma ação específica é necessária.

- **Azitromicina - Salbutamol**

  Grau de severidade: Menor

  A interação ocorre devido aos medicamentos serem considerados como agentes de prolongamento do intervalo de QT com risco indeterminado. Nesse sentido, não há evidência suficiente para incluí-los com agentes de risco de moderado a alto de prolongamento do intervalo QT. A combinação das substâncias não requer uma ação sobre o paciente, exceto nos casos de pacientes com alto risco (por exemplo, idade mais avançada, sexo feminino, bradicardia, hipocalemia, hipomagnesemia, doenças cardíacas e maiores concentrações de medicamentos). Nesses casos, é recomendado monitoramento com eletrocardiograma (MATSUO *et al.*, 2021; UP TO DATE, 2022).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos, percebeu-se que o potencial de interação medicamentosa esteve presente em uma considerável parcela da amostra em estudo, o que permite afirmar uma alta prevalência de IM nas internações pediátricas. Dessa forma, evidencia-se a relação entre a quantidade de medicamentos prescritos e o maior número de IM, bem como a severidade entre a combinação de determinadas classes farmacológicas. Assim, quanto maior o número de fármacos por prescrição, maior o potencial de interações.

Nesse estudo, a dipirona foi o fármaco mais prescrito e um dos que mais se envolveu em interações farmacológicas.

Diante disso, é fundamental que o profissional médico considere o estado clínico geral do paciente pediátrico, com a finalidade de minimizar a quantidade de fármacos administrados e, consequentemente, reduzir o potencial de interação medicamentosa e seus efeitos adversos. Ademais, insere-se a importância da atuação da equipe multidisciplinar, sobretudo do profissional farmacêutico no sentido de promover uma análise racional das prescrições médicas, a fim de fomentar a dispensação consciente de medicamentos que diminuam substancialmente os riscos de interação diante de uma terapia farmacológica.

Portanto, é essencial que haja uma abordagem mais crítica nesse contexto, a fim de solucionar os problemas advindos do uso farmacológico inadequado e, consequentemente, da prevalência de reações adversas presentes nas prescrições a nível hospitalar na área pediátrica.

Por fim, é válido destacar que as limitações da pesquisa se deram, principalmente, pela escassez de documentação bibliográfica na área da pediatria, como também pela falta de informação de alguns fármacos. Fato este que precisa ser revisto, pois é um público vulnerável a interações medicamentosas.

REFERÊNCIAS

AMARAL, J. F. *et al.* Interações Medicamentosas Potenciais em pacientes internados em um hospital filantrópico: Potential Drug Interactions in patients hospitalized in a philantropic hospital. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 92, n. 30, 2020.

BARBOSA, A. S. *et al.* Importância Atribuída ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). **Revista de Bioética y Derecho**, nº 26, setembro, 2012, p. 31- 43. ISSN: 1886-5887. Disponível em: <www.bioeticayderecho.ub.es>

BRASIL. **Uso racional de medicamentos: temas selecionados**. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Brasília: Ministério da Saúde. 2012. 156 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN 978-85-334-1897-4

CARVALHO, T. S. *et al*. Análise de interações medicamentosas potenciais na UTI neonatal de um hospital público da Bahia. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 628-636, 15 jun. 2021. Revista Brasileira de Farmacia Hospitalar e Servicos de Saude. http://dx.doi.org/10.30968/rbfhss.2021.122.0628.

CAVALCANTE, A. L. da S. **Interações medicamentosas potenciais em pacientes cardiopatas admitidos em um hospital universitário**. Monografia (Graduação - Farmácia). Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Brasília, 2018.

DRUGS.COM. **Prescription Drug Information, Interactions e Side Effects Online**. Disponível em: <http://www.drugs.com/drug_interactions.php> Acesso em: 05/11/2022.

EUROFARMA LABORATÓRIOS S. A. **Tenoxicam. [informações prescritas] Bula foi aprovada pela ANVISA em 13/07/2016**. São Paulo, SP. Disponível em: <https://cdn.eurofarma.com.br//wp-content/uploads/2016/09/Bula_Tenoxicam_Profissional.pdf> Acesso em: 30 de agosto de 2022.

FONTELES, M. *et al.* **O Cuidado Farmacêutico em Pediatria. Centro de Estudos em Atenção Farmacêutica** - Universidade Federal do Ceará (CEATENF/UFC). Nº 10. Fortaleza, CE. Nov., 2009.

GARSKE, C. C. D. Avaliação das interações medicamentosas em prescrição de pacientes em Unidades de Terapia Intensiva. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 9, n. 3, p. 483- 490, 2016.

JESUS, I. S. *et al.* Eventos Adversos Associados A Antimicrobianos Em Pacientes Internados Em Um Hospital Público. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 15, n. e, 2018. DOI: 10.5216/ref.v15ie.45949. Disponível em: https://revistas.ufg.br/REF/article/view/45949. Acesso em: 17 ago. 2023.

LEITE, J. M. da S. *et al*. **Interações Medicamentosas Relacionadas Ao Uso De Antibióticos No Setor De Infectologia De Um Hospital Universitário**. II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde. Anais Conbracis - Editora Realize. 2017. ISSN: 2525-6696

LUCAS, G. N. C. *et al*. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 124-130, mar. 2019. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0107. https://www.scielo.br/j/jbn/a/MbxwF9ZHqk4rfcK3VN7N6Nz/?lang=pt&format=pdf)

MARTOCCHIA, A. *et al.* **Using INTERCheck® to Evaluate the Incidence of Adverse Events and Drug-Drug Interactions in Out- and Inpatients Exposed to Polypharmacy**. Drugs Real World Outcomes, 7 (3), 243–249. 2020.

MATSUO, J. *et al*. Detecting drug-drug interactions that increase the incidence of long QT syndrome using a spontaneous reporting system. **Journal Of Clinical Pharmacy And Therapeutics**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 70-80, 19 out. 2021. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.13539.

MEDEIROS, I. A. dos A.; OLIVEIRA, F. S. Farmacoterapia Pediátrica: As Particularidades Da Utilização De Fármacos Em Pediatria. **Revista Saúde & Ciência online**, v.9 , n. 3, (setembro a dezembro de 2020). p. 117-133. ISSN 2317-8469. DOI: https://doi.org/10.35572/rsc.v9i3.468

MORAES, J. T. *et al.* **Fatores associados para potenciais interações medicamentosas clinicamente significantes em terapia intensiva adulto**. Medicina (Ribeirão Preto), *[S. l.]*, v. 53, n. 4, p. 379-388, 2020. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v53i4p379-388.Disponível em: https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/172186. Acesso em: 17 ago. 2023.

MOURA, C. S. **Interações medicamentosas em pacientes hospitalizados: exposição, relação com indicadores de internação e intervenção.** Tese (doutorado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Minas Gerais - Faculdade de Farmácia. Belo Horizonte, MG. Dez., 2010.

OLIVEIRA, P. S. *et al.* Interações medicamentosas e sua importância em pacientes críticos pediátricos. **Rev. Educação Ciência e Saúde.** v. 7, nº 1, p. 85 – 100. Jun., 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20438/ecs.v7i1.196>

OLIVEIRA, P. S. *et al*. **Interações medicamentosas em uti pediátrica.** II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde. Campina Grande, PB. 2017. ISSN: 2525-6696

PAIVA, N. A.; MOURA, C. S. Interações Medicamentosas Potenciais nas Prescrições de Pacientes Pediátricos Hospitalizados. **Rev. Brasileira de Farmácia.** v. 93, n. 4, p. 463-468, 2012.

QUEIROZ, K. C. B. *et al*. Análise de Interações Medicamentosas identificadas em Prescrições da UTI Neonatal da ICV-HGV. **UNOPAR Cient. Ciências Biológicas e Saúde.** v. 16, n. 3, p. 203- 207, 2014.

RAMIREZ, L. *et al*. Analgesic interaction between ondansetron and acetaminophen after tonsillectomy in children: the paratron randomized, controlled trial. **European Journal Of Pain**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 661-668, 2 set. 2014. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/ejp.587.

SANTOS, L. *et al.* **Medicamentos na prática da Farmácia Clínica**. Porto Alegre: Artmed. 2013

SOUZA, M. G. da C. *et al.* **Ceftriaxona: uso racional pelo departamento de Pediatria do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte/MG**. Residência Pediátrica. Sociedade Brasileira de Pediatria. 10(3):1-6; 2020. DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n3-103

TRAVERSI, L.; BOLAÑOS, R. **Análisis sobre ensayos de farmacología clínica en pediatría, en comparación con ensayos de farmacología clínica en adultos, en Argentina**. Arch Argent Pediatr 2019;117(1):34-40).
UpToDate. Drug interaction. Disponível em: <https://www.uptodate.com/login> Acesso em 10 de dezembro de 2022.

VILAÇA, S. de O. *et al*. Avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrições de antimicrobianos em um hospital no Estado do Pará. Research, Society And Development, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 1-10, 8 maio 2021. **Research, Society and Development**. http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i5.15055.