



Avaliação das incompatibilidades medicamentosas em pacientes com COVID-19 internados em uma UTI de um hospital universitário

Celwane Alves Moura¹, Gisele Araújo Rodrigues², Mylena Félix de Lira³, Artur Vinícius de Lima Montenegro Costa⁴, Jordan Carlos Silva de Medeiros⁵, Eliane Leite de Sousa Magalhães⁶, Carolina Barbosa Brito da Matta⁷, Francisca Sueli Monte Moreira⁸, Rosalí Maria Ferreira da Silva⁹

Resumo

A COVID-19 configura-se como causa de emergência de saúde pública mundial. Em virtude das suas complicações, alguns pacientes cursam com necessidade de hospitalização em unidade de terapia intensiva (UTI), e conseqüentemente, precisam utilizar um elevado número de medicamentos via intravenosa, aumentando a suscetibilidade ao aparecimento das incompatibilidades medicamentosas. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi descrever as principais incompatibilidades medicamentosas entre as drogas intravenosas prescritas para pacientes portadores da COVID-19. Para tanto, esse estudo seguiu delineamento transversal retrospectivo com abordagem quantitativa, sendo constituído por 86 pacientes internados no período de abril a julho de 2020 na UTI específica para COVID-19 de um hospital universitário. Os dados foram coletados a partir das prescrições médicas disponíveis no Master Tools® e a análise das incompatibilidades foi realizada através da base de dados Micromedex®. Foram avaliadas 3.470 prescrições totalizando 1.482 medicamentos prescritos com 86 princípios ativos distintos. O medicamento mais prescrito foi o omeprazol (n=73; 4,9%), o majoritariamente envolvido em incompatibilidades potenciais foi o midazolam (n=142,0; 24,1%) e a combinação incompatível mais prevalente foi a do midazolam com o omeprazol (n=58,0; 9,9%). O estudo evidenciou a suscetibilidade que portadores de COVID-19 apresentam ao surgimento de incompatibilidades medicamentosas e demonstrou a importância da análise farmacoterapêutica para garantir segurança na administração de medicamentos intravenosos.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus, Unidades de Terapia Intensiva, Administração Intravenosa, Incompatibilidade de Medicamentos.

Evaluation of drug incompatibilities in patients with COVID-19 admitted to an ICU of a university hospital. COVID-19 is a cause of global public health emergency. Due to its complications, some patients are in need of hospitalization in the intensive care unit (ICU), and consequently, they need to use a high number of intravenous medications, increasing

¹ Farmacêutica Residente, PRMIS/HC/UFPE, Recife, PE, Brasil, ce-lu93@hotmail.com

² Farmacêutica Residente, PRMIS/HC/UFPE, Recife, PE, Brasil, giaraujo208@gmail.com

³ Acadêmica de Farmácia, UFPE, Recife, PE, Brasil, mylenalira.ml@gmail.com

⁴ Acadêmico de Farmácia, UFPE, Recife, PE, Brasil, artur.vinicius@ufpe.br

⁵ Mestrando, PPGCF/UFPE, Recife, PE, jordan_medeirosrn@hotmail.com

⁶ Farmacêutica, EBSEH/HC/UFPE, Recife, PE, Brasil, elianeleite22@gmail.com

⁷ Farmacêutica Clínica, EBSEH/HC/UFPE, Recife, PE, Brasil, carolinadamatta.hc@gmail.com

⁸ Profa Depto Ciências Farmacêuticas, UFPE, Recife, PE, Brasil, suelimonte@yahoo.com.br

⁹ Profa Depto Ciências Farmacêuticas, UFPE, Recife, PE, Brasil, rosaliltm@gmail.com

susceptibility to the appearance of drug incompatibilities. Thus, the objective of this study was to describe the main drug incompatibilities between intravenous drugs prescribed for patients with COVID-19. Therefore, this study followed a retrospective cross-sectional design with a quantitative approach, consisting of 86 patients hospitalized from April to July 2020 in the SPECIFIC ICU for COVID-19 of a university hospital. Data were collected from the medical prescriptions available in Master Tools® and the analysis of incompatibilities was performed through the Micromedex ®. A total of 3,470 prescriptions were evaluated, totaling 1,482 drugs prescribed with 86 distinct active ingredients. The most prescribed drug was omeprazole (n=73; 4.9%), the majority involved in potential incompatibilities was midazolam (n=142.0; 24.1%) and the most prevalent incompatible combination was midazolam with omeprazole (n=58.0; 9.9%). The study showed the susceptibility that COVID-19 carriers have to the emergence of drug incompatibilities and demonstrated the importance of pharmacotherapeutic analysis to ensure safety in the administration of intravenous drugs.

Keywords: Coronavirus Infections, Intensive Care Units, Administration Intravenous, Drug Incompatibility.

1. Introdução

Em dezembro de 2019, foi identificado o primeiro caso de síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) em Wuhan, na China, sendo posteriormente designada de COVID-19 (doença de coronavírus 2019), pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Desde então, mais de 27 países verificaram casos da COVID-19, inclusive o Brasil; e, em virtude da sua acelerada disseminação, em março de 2020, a OMS declarou uma pandemia (OLIVEIRA; MORAIS, 2020).

Quanto a apresentação clínica dessa doença pode ser ocorrer desde uma pneumonia assintomática a muito grave, com síndrome da angústia respiratória aguda, choque séptico e falência múltipla de órgãos, com consequente morte do doente (GUNER; HASANOGLU; AKTAS, 2020). Dessa forma, embora grande parte dos acometidos pela COVID-19 apresentem progressão favorável, cerca de 5% a 32% dos pacientes hospitalizados necessitam de internamento em unidade de terapia intensiva (UTI) (PLOTNIKOW et al., 2020).

Pacientes admitidos em UTI são considerados de alto risco por conta da

criticidade das suas patologias, uso de medicamentos de alto risco, polifarmácia e alterações frequentes da farmacoterapia (GOMES et al., 2019). Comumente esses pacientes fazem uso de diversas drogas intravenosas (IV), administradas através de um acesso venoso central, sendo essa infusão dificultada pelo número de medicamentos administrados simultaneamente exceder o número de acessos disponíveis (BENLABED et al., 2019).

Nesse sentido, um evento bastante comum decorrente da administração de medicamentos por via parenteral, é a incompatibilidade físico-química, definida como uma reação entre drogas intravenosas que resultam em soluções inadequadas para administrar ao paciente, por conta da alteração da estrutura química/estabilidade. É de conhecimento que a maioria dessas incompatibilidades químicas medicamento-medicamento e medicamento-diluyente resultam de reações ácido-base, embora existam diversas outras causas químicas que justificam a formação visível de precipitado. No que tange à ocorrência



Ciências da Saúde

de incompatibilidades físicas, podem ser visualizadas precipitações, mudanças de cor, consistência ou opalescência, craqueamento de emulsão ou produção de gás (MACHOTKA et al., 2015; MAISON et al., 2019).

Entretanto, percebe-se uma escassez de estudos que documentam as reais consequências clínicas envolvendo incompatibilidades físico-químicas entre drogas intravenosas. Acredita-se que as repercussões clínicas decorrentes desse evento estejam intimamente ligadas ao tipo de medicamento administrado e a condições do paciente como peso, idade, natureza e gravidade da doença (MACHOTKA et al., 2015; MAISON et al., 2019).

Dessa forma, levando em consideração a alta complexidade farmacoterapêutica para tratamento da COVID-19 (VALLE et al., 2020), a criticidade dos pacientes em UTI (GOMES et al., 2019) e a quantidade insuficiente de estudos desenvolvidos acerca das incompatibilidades físico-químicas entre drogas intravenosas (MAISON et al., 2018), elucida-se a importância da verificação das principais incompatibilidades medicamentosas entre os medicamentos intravenosos prescritos em uma UTI específica para pacientes portadores da COVID-19, com o intuito de fornecer subsídios aos profissionais de saúde para tomada de melhores condutas clínicas, e consequentemente, para contribuir com melhores desfechos clínicos promovendo a segurança do paciente.

2. Material e Métodos

2.1 Tipo e Período de Estudo

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, com uma abordagem quantitativa, realizado no período de abril a julho de 2020.

2.2 Local de Estudo

A pesquisa foi realizada numa Unidade de Terapia Intensiva (UTI) específica para COVID-19 de um hospital universitário localizado em Recife – PE.

2.3 População de Estudo e Amostra

A população estudada foi constituída por pacientes internados na UTI específica para COVID-19 de um hospital universitário, e a amostra foi obtida, por conveniência, pelos pacientes que obedeceram aos critérios de elegibilidade. Reinternamentos foram contabilizados como novos pacientes.

2.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico de COVID-19, que estiveram internados na UTI específica para a respectiva doença, de um hospital universitário, e que fizeram uso de dois ou mais medicamentos via intravenosa. Foram incluídos nas análises de incompatibilidades os medicamentos intravenosos prescritos “se necessário” e “a critério médico”. Foram excluídos os pacientes que apresentaram RT-PCR ou teste rápido negativo para COVID-19.

2.5 Riscos

A realização da pesquisa teve apenas os riscos de quebra de sigilo e privacidade inerentes a qualquer pesquisa que utilize o preenchimento de fichas de dados dos pacientes. Para garantir o não extravio das informações, as fichas foram guardadas em armário do Serviço de Farmácia, fechado com cadeado no endereço profissional do pesquisador principal. Não estiveram envolvidos outros riscos adicionais para os incluídos nesta pesquisa.

2.6 Benefícios

Identificados os medicamentos que foram mais prescritos e as principais



Ciências da Saúde

incompatibilidades medicamentosas entre as drogas intravenosas utilizadas pelos pacientes portadores da COVID-19.

2.7 Coleta de Dados

Inicialmente, foram coletados dados sociodemográficos e clínicos, e subsequentemente, obtidos os dados referentes aos medicamentos prescritos e incompatibilidades medicamentosas.

Foi utilizado um instrumento próprio, semiestruturado, contendo variáveis divididas em dois blocos: sociodemográficas/clínicas e medicamentosas. No bloco de variáveis sociodemográficas/clínicas foram coletadas as seguintes informações: sexo biológico (masculino e feminino), faixa etária (anos), raça (branco, preto, amarelo, pardo, indígena e sem informação), estado civil (solteiro, casado, viúvo, divorciado, união estável e não informado), escolaridade (fundamental incompleto, fundamental, médio incompleto, ensino médio, superior incompleto, superior, não alfabetizado), residência (rural ou urbana), tempo de internamento (dias), desfecho após internação (alta ou óbito); enquanto no bloco de variáveis medicamentosas foram coletados dados relativos ao uso de medicamentos intravenosos (sim ou não), número de medicamentos intravenosos prescritos, incompatibilidades medicamentosas (sim ou não), número de incompatibilidades medicamentosas, número de incompatibilidades medicamentosas variáveis/incertas, medicamentos prescritos e incompatibilidades medicamentosas considerando a prescrição diária do internamento.

Os medicamentos intravenosos prescritos identificados foram classificados de acordo com a Classificação Anatômica Terapêutica Química (*Anatomic Therapeutic Chemical Code* - ATC) sendo excluídos os

fármacos sem classificação ATC da análise das incompatibilidades medicamentosas. A base oficial consultada para a classificação dos fármacos foi a WHOCC - ATC/DDD Index 2017, reconhecida pela Organização Mundial de Saúde como padrão internacional para os estudos de utilização de drogas. As incompatibilidades medicamentosas foram obtidas através de análise utilizando a base de dados Micromedex®, sendo classificadas como potenciais ou variáveis/incertas.

Os dados sociodemográficos foram obtidos através do programa Master Tools, que é um software utilizado como Sistema Integrado de Gestão de Saúde e funciona em uma plataforma web, adotado pela instituição na qual foi realizada a pesquisa. Os dados clínicos foram obtidos pelo Master Tools conjuntamente com informações fornecidas pelo Núcleo de Epidemiologia do hospital universitário.

2.8 Considerações éticas e legais

A coleta de dados foi realizada após a aprovação do projeto pelo CEP do HC/UFPE, com o número do parecer: 4.191.767. CAAE: 35328820.0.0000.8807. O estudo respeitou a declaração de Helsinque, bem como os princípios éticos da Resolução no 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

2.9 Análise dos dados

Os dados coletados foram tabulados em um banco elaborado para este fim com o Microsoft Office Excel® e analisados com o SPSS Statistics® versão 20.0.

3. Resultados

Participaram do estudo 86 pacientes com média de idade de $59,0 \pm 15,0$ anos (Tabela 1). A maioria dos participantes pertenciam ao sexo masculino (n=46;



Ciências da Saúde

53,5%), de etnia parda (n=62; 72,1%), eram casados (n=44; 51,2%), possuíam ensino médio (n=27; 31,4%) e residiam em zona urbana (n=84; 97,7%).

Tabela 1: Perfil demográfico dos pacientes internados na UTI específica para COVID-19 de um Hospital Universitário (n=86), 2020.

Características		n	%
Sexo	Masculino	46	53,5
	Feminino	40	46,5
Raça	Branco	18	20,9
	Preto	2	2,3
	Pardo	62	72,1
	Não informado	4	4,7
Estado civil	Solteiro	23	26,7
	Casado	44	51,2
	Viúvo	4	4,7
	Divorciado	6	7,0
	União estável	5	5,8
Escolaridade	Não informado	4	4,7
	Fundamental	20	23,3
	incompleto	9	10,5
	Fundamental	3	3,5
	Médio incompleto	27	31,4
	Ensino médio	1	1,1
	Superior incompleto	3	3,5
Superior	23	26,7	
Residência	Não alfabetizado		
	Rural	2	2,3
Urbana	84	97,7	
Idade	≤ 59 anos	43	50,0
	> 60 anos	43	50,0

Na tabela 2, estão descritos os desfechos clínicos de acordo com a idade dos pacientes. Dos doentes com até 59 anos de idade, 72,1% (n=31) receberam alta e 27,9% (n=12) foram a óbito, enquanto, os pacientes com mais de 60 anos de idade, quase 70% (n=30; 69,8%) foram a óbito e somente 30,2% (n=13) tiveram alta.

Os participantes do estudo tiveram uma média de duração do internamento de 12,7±13,1 dias (Tabela 3). Somente dois

pacientes (2,3%) reiteraram no período de tempo analisado.

Tabela 2: Desfecho clínico de acordo com a idade dos pacientes internados em UTI específica para COVID-19 de um Hospital Universitário (n=86), 2020.

Características	Alta		Óbito		
	n	%	n	%	
Idade	≤ 59 anos	31	72,1	12	27,9
	> 60 anos	13	30,2	30	69,8
Total		44	51,2	42	48,8

Tabela 3: Tempo de internamento dos pacientes em UTI específica para COVID-19 de um Hospital Universitário (n=86), 2020.

Características	n	%	
Tempo de Internamento	≤ 13 dias	54	62,8
	> 13 dias	32	37,2
Reinternamentos	Sim	2	2,3
	Não	84	97,7

Através da análise de 3470 prescrições, foram elencados um total de 1482 medicamentos prescritos, com 86 princípios ativos distintos, pertencentes a 10 classes de grupos terapêuticos de acordo com a Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC) (Tabela 4). As classes medicamentosas mais representativas foram compostas por fármacos que atuam no sistema nervoso (n=379; 26%), seguida de medicamentos anti-infecciosos para uso sistêmico (n=280; 19,2%), trato alimentar e metabolismo (n=259; 17,7%) e sistema cardiovascular (n=210; 14,4%). A dextrocetamina (n=24; 1,6%) não possui código ATC sendo automaticamente excluída dessa classificação.

Tabela 4: Classificação dos medicamentos intravenosos prescritos para pacientes internados em UTI específica para COVID-19 de um Hospital Universitário segundo o primeiro nível da classificação ATC (n=1458).

	Parâmetros	n	%
Classificação dos medicamentos segundo o primeiro nível da classificação ATC	Sistema nervoso	379	26,0
	Anti-infecciosos para uso sistêmico	280	19,2
	Trato alimentar e metabolismo	259	17,7
	Sistema cardiovascular	210	14,4
	Preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulinas	122	8,4
	Sistema músculo-esquelético	102	7,0
	Sangue e órgãos hematopoiéticos	93	6,4
	Sistema respiratório	7	0,5
	Dermatológicos	5	0,3
	Antineoplásicos e agentes imunomoduladores	1	0,1

Todos os participantes do estudo fizeram uso de medicamento via parenteral (n=86; 100%) e utilizaram em média $17,9 \pm 9,3$ medicamentos intravenosos. Na tabela 5, estão descritos os medicamentos endovenosos mais prescritos no intervalo de tempo analisado, sendo eles o omeprazol (n=73; 4,9%), dipirona (n=70; 4,7%), glicose (n=60; 4,0%) e midazolam (n=60; 4,0%). Além disso estão elencados os medicamentos mais envolvidos em incompatibilidades medicamentosas, em destaque o midazolam (n=142,0; 24,1%) e o rocurônio (n=136,0; 23,1%).

Foram identificadas 588 incompatibilidades medicamentosas potenciais que permaneceram em média $3,7 \pm 3,3$ dias nas prescrições dos pacientes. Na tabela 6, estão elencadas as 10 principais incompatibilidades físico-químicas entre os fármacos intravenosos prescritos, bem como estão descritas mudanças visíveis resultantes da ocorrência de reações físicas entre pares de medicamentos, tais quais: formação de precipitado, produção de gás e "quebra" de emulsões (separação de fases).

Além disso, foram encontradas 933 incompatibilidades medicamentosas variáveis/incertas, que permaneceram em média $3,2 \pm 3,0$ dias na prescrição dos pacientes. Na tabela 7, estão listadas as 10 principais combinações de incompatibilidades variáveis/incertas, não sendo possível descrever as mudanças físicas, decorrentes de reações físicas, pela dependência da concentração/diluyente específicos para ocorrência.

4. Discussão

Os resultados obtidos através deste estudo permitiram a caracterização sociodemográfica dos pacientes incluídos e evidenciaram um elevado grau de complexidade farmacoterapêutica para portadores da COVID-19, que comumente utilizam diversos medicamentos intravenosos, e consequentemente, estão fortemente suscetíveis ao acontecimento de incompatibilidades físico-químicas entre as drogas administradas.



Ciências da Saúde

Tabela 5: Descrição dos medicamentos intravenosos mais prescritos para pacientes internados em UTI específica para COVID-19 de um Hospital Universitário (n= 1482), 2020.

	Princípio Ativo	Código ATC	n	%
Medicamentos intravenosos mais prescritos	Omeprazol	A02BC01	73	4,9
	Dipirona	N02BB02	70	4,7
	Glicose	B05CX01	60	4,0
	Midazolam	N05CD08	60	4,0
	Insulina regular	A10AB01	59	3,9
	Fentanila	N01AH01	58	3,9
	Norepinefrina	C01CA03	57	3,8
	Ceftriaxona	J01DD04	55	3,7
	Metilprednisolona	H02AB04	53	3,6
	Rocurônio	M03AC09	50	3,4
	Hidrocortisona	H02AB09	46	3,1
	Meropeném	J01DH02	44	3,0
	Piperacilina + tazobactam	J01CR05	43	2,9
	Azitromicina	J01FA10	39	2,6
	Epinefrina	C01CA24	39	2,6
Propofol	N01AX10	39	2,6	
Medicamentos intravenosos mais envolvidos em incompatibilidades potenciais	Midazolam	N05CD08	142	24,1
	Rocurônio	M03AC09	136	23,1
	Piperacilina + tazobactam	J01CR05	101	17,2
	Insulina regular	A10AB01	91	15,5
	Metilprednisolona	H02AB04	81	13,8
	Omeprazol	A02BC01	74	12,6
	Propofol	N01AX10	74	12,6
	Furosemida	C03CA01	42	7,1
Hidrocortisona	H02AB09	38	6,5	
Azitromicina	J01FA10	33	5,6	

Tabela 6: Descrição das principais incompatibilidades medicamentosas potenciais entre medicamentos intravenosos prescritos para pacientes internados em UTI específica para COVID-19 de um Hospital Universitário (n=588), 2020.

Incompatibilidades medicamentosas potenciais	n	%	Descrição da Incompatibilidade
Midazolam x Omeprazol	58	9,9	Formação de precipitado marrom.
Insulina regular x Rocurônio	35	6,0	-
Midazolam x Piperacilina + tazobactam	32	5,4	Formação de névoa branca.
Metilprednisolona x Rocurônio	30	5,1	Formação de precipitado branco.
Metilprednisolona x Propofol	30	5,1	Formação de precipitado branco.
Azitromicina x Midazolam	29	4,9	Formação de precipitado branco.
Piperacilina + tazobactam x Rocurônio	27	4,6	Formação de precipitado branco.
Insulina regular x Piperacilina + tazobactam	26	4,4	Formação de gás/micropartículas.
Hidrocortisona x Rocurônio			
Furosemida x Rocurônio	21	3,6	Formação de micropartículas.
Cisatracurio x Propofol	18	3,1	Formação de precipitado branco.
	18	3,1	Disrupção de emulsão.

Fonte: Dados da pesquisa; Micromedex®.

Ciências da Saúde

Tabela 7: Descrição das principais incompatibilidades medicamentosas variáveis/incertas entre medicamentos intravenosos prescritos para pacientes internados em UTI específica para COVID-19 de um Hospital Universitário (n=933), 2020.

Incompatibilidades medicamentosas variáveis/incertas	n	%	Descrição da Incompatibilidade
Insulina regular x Norepinefrina	47	5,0	
Insulina regular x Midazolam	44	4,7	
Metilprednisolona x Midazolam	40	4,3	
Azitromicina x Ceftriaxona	35	3,8	
Midazolam x Propofol	29	3,1	
Hidrocortisona x Midazolam	28	3,0	
Meropeném x Propofol*	28	3,0	
Azitromicina x Fentanila	26	2,8	
Furosemida x Insulina regular	25	2,7	
Furosemida x Norepinefrina	22	2,4	
Cisatracurio x Metilprednisolona	22	2,4	

Fonte: Dados da pesquisa; Micromedex®. *incerta.

Embora o quantitativo de pacientes elegíveis para pesquisa apresente equivalência quanto à faixa etária categórica, foram verificados piores desfechos clínicos para pacientes com mais de 60 anos de idade, resultando em óbito o internamento de cerca de 70% desses doentes. Sabe-se que, apesar de grande parte dos casos de COVID-19 não serem graves, alguns infectados cursam com necessidade de internamento e consequente óbito, sobretudo pacientes idosos e com comorbidades pré-existentes como doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* 2 e obesidade (MODERBACHER et al., 2020).

Diversas pesquisas vêm reportando a associação da idade avançada com a necessidade de internamento dos infectados pelo SARS-Cov-2 (KILLERBY et al., 2020; PETRILLI et al., 2020). Sabe-se que esses pacientes tendem a necessitar de período prolongado de internamento ou de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI), passando em média 21 dias sob cuidados intensivos (ROMERO; BARROS, 2020). Entretanto, neste trabalho, verificou-se uma média de 13 dias de internamento, não representando fidedignamente a amostra total por conta da presença de valores extremos

para tempo mínimo e tempo máximo de internação (1 e 61 dias, respectivamente), justificando assim a discrepância desse dado com a maioria dos estudos encontrados.

Além disso, segundo estudo desenvolvido por LEIJTE et al. (2020) a taxa de reinternação hospitalar foi de 11,7% (n=70), enquanto esse estudo evidenciou uma taxa de 2,3% (n=86) de readmissão após alta. Essa diferença pode ser decorrente do surgimento ou não de complicações da COVID-19 após descontinuação dos cuidados intensivos, trata-se de um dado clínico imprevisível e variável que demanda pelo aprofundamento das pesquisas científicas.

Quanto à avaliação farmacoterapêutica das prescrições, os insumos farmacêuticos ativos (IFAs) identificados pertenciam a 10 classes de grupos terapêuticos de acordo com a Classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC), onde as mais prevalentes foram fármacos que atuam no sistema nervoso, anti-infecciosos para uso sistêmico, medicamentos que atuam no trato alimentar e metabolismo e sistema cardiovascular, respectivamente.



Ciências da Saúde

Sabe-se que pacientes que apresentaram formas mais graves da COVID-19 necessitaram de cuidados intensivos, devido principalmente aos quadros de insuficiência respiratória hipoxêmica aguda, que exige sedação e paralisia muscular que requer ventilação mecânica prolongada (DEANA et al., 2020). Esses agravos decorrentes da infecção grave pelo SARS-Cov-2 justificam o emprego de elevado número de fármacos que atuam no sistema nervoso, sobretudo hipnótico-sedativos e bloqueadores neuromusculares, fornecendo dessa forma consistência ao resultado obtido nesse estudo, que apresentou a fentanila, midazolam, rocurônio e propofol listados entre os fármacos mais prescritos.

Além disso, verificou-se o uso de um número elevado de antimicrobianos para manejo clínico dos doentes, fato que muito tem preocupado profissionais de saúde devido à possibilidade de surgimento de cepas bacterianas multirresistentes. Segundo Paumgarten e Oliveira (2020), a utilização de antimicrobianos para tratamento de infecções virais constitui uma estratégia de uso irracional de medicamentos visto que antibióticos não são ativos contra infecções respiratórias virais.

É de conhecimento que a prescrição de antimicrobianos deve considerar alguns parâmetros como a incerteza sobre a etiologia viral da pneumonia e a impossibilidade de afirmação de coexistência de infecção viral e bacteriana. Dentre os mais prescritos merecem destaque os macrolídeos, a exemplo da azitromicina, que muito tem sido associada ao prolongamento do intervalo QT dos pacientes em uso e assim, recomenda-se evitar o uso ou utilizar com mais cautela principalmente nos pacientes com insuficiência renal ou hepática grave (PAUMGARTEN; OLIVEIRA, 2020).

Outra classe de medicamentos, bastante prescrita, inclui os que atuam no trato alimentar e metabolismo, inclusive o fármaco mais prescrito para os doentes elegidos neste estudo foi o omeprazol. Sabe-se que pacientes críticos possuem um elevado risco para a ocorrência de sangramento gastrointestinal superior devido ao desenvolvimento comum de úlcera por estresse, sendo considerados fatores de risco independentes para esse agravo nas UTIs a ventilação mecânica e coagulopatias, comuns em pacientes graves infectados pelo SARS-Cov-2, justificando os resultados dessa pesquisa (SULAIMAN et al., 2020).

Assim como outras doenças graves, a COVID-19 pode causar disfunção ou falha múltipla de órgãos, sendo importante ressaltar as complicações cardíacas que acometem cerca de 23% dos doentes gravemente enfermos, sendo as arritmias cardíacas, isquemia miocárdica (com aumento de troponina) e parada cardíaca frequentemente reportadas (STRINGER et al., 2020). Dessa forma, esses relatos reafirmam a necessidade de uso de fármacos que atuam no sistema cardiovascular, corroborando com os resultados deste estudo que indicou a norepinefrina e epinefrina como alguns dos medicamentos mais prescritos para os infectados.

Por conseguinte, conforme dito anteriormente, os pacientes infectados pelo SARS-Cov-2 podem cursar com necessidade de cuidados intensivos, aumentando consideravelmente a suscetibilidade destes a ocorrência de problemas relacionados a medicamentos (PRMs), dentre os quais merecem destaque as incompatibilidades medicamentosas, visto que comumente utilizam diversos medicamentos intravenosos num contexto de impossibilidade de uso da via oral ou pela



Ciências da Saúde

necessidade de efeito farmacológico rápido (MARSILIO; SILVA; BUENO, 2016).

Embora seja fundamental no manejo de pacientes críticos, a terapia intravenosa possui um elevado grau de complexidade e os dados da literatura sugerem que os erros são corriqueiros (WHEELER et al., 2020). A quantidade de medicamentos e a frequência de utilização desta via estão diretamente relacionados ao surgimento de danos ao paciente (LEAL et al., 2016).

Dessa forma, foram então listados os medicamentos mais envolvidos em incompatibilidades e as principais incompatibilidades medicamentosas potenciais/variáveis/incertas, entre drogas intravenosas prescritas na UTI para COVID-19 objeto desse estudo, visando ampliar os conhecimentos especialmente sobre esse evento adverso que interfere diretamente nos desfechos clínicos, e que pode ser evitado a fim de minimizar os riscos de agravo desses pacientes.

O midazolam foi o medicamento mais envolvido em incompatibilidades. Por se tratar de um fármaco de primeira escolha para sedação contínua de pacientes que precisam ser submetidos a procedimentos invasivos, o midazolam é largamente utilizado em UTIs. Levando em consideração sua comum associação a eventos adversos graves, evidencia-se uma necessidade de maior cautela no preparo e administração dessa droga (MARSILIO; SILVA; BUENO, 2016).

Dessa forma, alguns estudos também apontam o midazolam como medicamento mais envolvido nas incompatibilidades medicamentosas identificadas, corroborando os resultados obtidos neste trabalho e fornecendo evidência para contribuir com melhores prognósticos de pacientes críticos com a COVID-19 (MORAES; SILVA; BUENO, 2011; GARCIA, 2015; MARSILIO; SILVA; BUENO, 2016).

É importante ressaltar que, embora a dipirona tenha sido amplamente prescrita, não foi possível indicar o seu grau de envolvimento em incompatibilidades medicamentosas devido à problemática das potenciais incompatibilidades não testadas. Devido a não comercialização desse fármaco em diversos países, como os Estados Unidos, nações com maior tradição científica não possuem interesse na publicação de estudos referentes a esse medicamento (LEAL et al., 2016). Esse fato resultou na identificação de um elevado número de incompatibilidades não testadas neste estudo.

Em relação às combinações de medicamentos foram encontradas 588 incompatibilidades medicamentosas potenciais (IP) e 933 incompatibilidades variáveis/incertas. Essa quantidade se deve ao elevado número de medicamentos prescritos, por necessidade, de acordo com as condições clínicas do paciente. Apenas 4,6% (n=4) dos doentes não apresentaram incompatibilidades medicamentosas entre as drogas intravenosas prescritas.

Quanto às IPs, verificou-se a prevalência da combinação do midazolam com omeprazol (n=58, 9,9%). Sabe-se que dentre as numerosas causas químicas de precipitações visivelmente observáveis, as reações ácido-base são responsáveis pela maioria das incompatibilidades droga-droga e droga-diluyente, visto que os medicamentos são majoritariamente ácidos ou bases fracas (LEAL et al., 2016; MAISON et al., 2019). Dessa forma, essa combinação mencionada é contraindicada, devido ao midazolam possuir um pH ácido (pH 3,0) e ao omeprazol possuir pH mais básico (pH 7,1) convergindo para formação de precipitado podendo ocasionar dano ao paciente. A frequência dessa IP também foi elevada



Ciências da Saúde

em outros trabalhos (MORAES; SILVA; BUENO, 2011; MACHOTKA et al., 2015).

Além disso, analisando as principais combinações incompatíveis identificadas neste trabalho, verificou-se que o midazolam esteve envolvido também com piperacilina + tazobactam (n=32, 5,4%) e azitromicina (n=29, 4,9%). Alguns estudos demonstraram que piperacilina + tazobactam (pH 1,8-3,0), quando administrado concomitantemente com outros produtos farmacêuticos, acarretam em impacto negativo nas UTIs, corroborando nossos dados (BERTSCHE et al., 2008; MORAES; SILVA; BUENO, 2011).

Neste trabalho, foram identificadas diversas incompatibilidades variáveis, que podem ser compatíveis ou não de acordo com a concentração e solvente utilizados, assim como foram encontradas muitas incompatibilidades incertas, que não possuem resultados de pesquisas consistentes para afirmar compatibilidade ou não entre as drogas. Optou-se por contabilizar separadamente das IPs, para evitar uma superestimativa da frequência de incompatibilidades, e também para viabilizar o uso desses resultados obtidos na prática clínica.

Na prática clínica, existe uma maior possibilidade de ocorrência de incompatibilidades físicas. As incompatibilidades, de um modo geral, podem provocar desde uma simples obstrução do catéter até o óbito de pacientes críticos, sendo importante alertar toda a equipe multiprofissional sobre esse problema, sobretudo por conta da escassa literatura disponível, ou mesmo pelo desconhecimento/capacitação limitada dos profissionais de saúde (LEAL et al., 2016).

Como limitações deste estudo, podemos citar que, por ser um estudo de caráter retrospectivo, tornou-se inviável a realização de intervenções farmacêuticas e observação prática da

ocorrência real de incompatibilidades. Outra relevante limitação deste trabalho reside no fato de não terem sido avaliadas incompatibilidades entre medicamentos e adjuvantes, medicamentos e diluentes ou entre medicamentos e materiais dos cateteres venosos. E por fim, a escassez de dados na literatura, e frequentemente a inadequação dos dados à prática clínica, constituíram fatores limitantes importantes para o nosso estudo.

Até o momento, não foram publicados estudos acerca das potenciais incompatibilidades medicamentosas em pacientes com COVID-19. Portanto, esse trabalho apresenta resultados inéditos acerca da análise farmacoterapêutica de prescrições desses doentes críticos, que servirão para auxiliar a equipe multiprofissional de saúde na tomada de melhores condutas clínicas.

5. Conclusões

Diante do exposto, evidencia-se elevada suscetibilidade que pacientes críticos apresentam ao aparecimento de incompatibilidades medicamentosas, devido à utilização de uma significativa quantidade de drogas intravenosas.

Esse estudo possibilitou a identificação do midazolam (n=142,0; 24,1%) como o maior envolvido em combinações incompatíveis, assim como, permitiu a descrição das principais incompatibilidades medicamentosas potenciais, sendo a mais prevalente a do midazolam com o omeprazol (n=58,0; 9,9%).

Levando em consideração as inúmeras consequências atreladas ao uso concomitante de medicamentos incompatíveis entre si, bem como os dados alarmantes evidenciados nesse estudo, recomenda-se a realização de capacitações contínuas das equipes de saúde para garantir a segurança na



Ciências da Saúde

administração de medicamentos intravenosos.

A inserção do profissional farmacêutico na equipe multidisciplinar assegura a análise farmacoterapêutica das prescrições médicas, identificando inadequações, repercutindo numa menor ocorrência de danos aos pacientes, relacionados a medicamentos, assim como contribui para a segurança, durante o internamento, dos doentes críticos.

Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor(es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação deste artigo, por meio eletrônico.

Referências

BENLABED, M. et al. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. *Anesthesia Critical Care e Pain Medicine*, v. 38, n. 2, p. 173-180, 2019.

BERTSCHE, T. et al. Prevention of intravenous drugs incompatibilities in an intensive care unit. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 65, n. 19, p. 1834-1840, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Painel coronavírus. Disponível em: [Coronavírus Brasil \(saude.gov.br\)](http://saude.gov.br). Acesso em: 19 de março de 2021.

COVID-19 — Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, v. 69, n. 25, p. 790–794, 2020.

DEANA, C. et al. Insights into neurological dysfunction of critically ill COVID-19 patients. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 2020.

GARCIA, J. H. Incompatibilidade de medicamentos intravenosos e fatores de risco em pacientes críticos: coorte histórica. 115p. Dissertação (Mestrado). Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo. 2015.

GOMES, R. S. et al. Perfil farmacoterapêutico dos pacientes críticos de um hospital privado de alta complexidade. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences*, v. 6, p. 159-167, 2019.

GUNER, R.; HASANOĞLU, I.; AKTAS, F. COVID-19: Prevention and control measures in community. *Turkish Journal of Medical Sciences*, v. 50, n. 3, p. 571–577, 2020.

JARDIM, V. C.; BUCKERIDGE, M. S. Análise sistêmica do município de São Paulo e suas implicações para o avanço dos casos de COVID-19. *Estudos Avançados*, v. 34, n. 99, 2020.

KASINATHAN, G.; SATHAR, J. Haematological manifestations, mechanisms of thrombosis and anti-coagulation in COVID-19 disease: A review. *Annals of Medicine and Surgery*, v. 56, p. 173–177, 2020.

KILLERBY, M. E. et al. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with

LEAL, K. D. B. et al. Potencial de Incompatibilidade de Medicamentos Intravenosos em uma Unidade Pediátrica. *Einstein*, v. 14, n. 2, p. 185-189, 2016.

LEIJTE, W. T. et al. Mortalidade e readmissão após hospitalização com COVID-19. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, v. 164, 2020.

MACHOTKA, O. et al. Incidence of intravenous drug incompatibilities in intensive care units. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky*, v. 159, n. 4, p. 652-656, 2015.

MAISON, O. et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 75, p. 179–187, 2019.

MARSILIO, N. R.; SILVA, D.; BUENO, D. Incompatibilidades medicamentosas em centro de tratamento intensivo adulto de um hospital universitário. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 28, n. 2, p. 147-153, 2016.

MODERBACHER, C. R. et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*, v. 183, n. 4, p. 996-1012, 2020.

MORAES, C. G.; SILVA, D.; BUENO, D. Análise de incompatibilidades de medicamentos intravenosos no centro de Tratamento intensivo adulto do



Ciências da Saúde

hospital de clínicas de porto alegre. Rev HCPA, v. 31, n. 1, p. 31-38, 2011.

muscular em idosos. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 23, 8715, 2020.

OLIVEIRA, E. S.; MORAIS, A. C. L. N. COVID-19: uma pandemia que alerta a população. *Inter-American Journal of Medicine and Health*, v. 3, 2020.

PAUMGARTTEN, F. J. R.; OLIVEIRA, A. C. A. X. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. *Ciência e Saúde Coletiva*, v. 25, n. 9, 2020.

PETRILLI, C. M. et al. Fatores associados à internação hospitalar e doença crítica entre 5.279 pessoas com doença coronavírus 2019 na cidade de Nova York: estudo de coorte prospectivo. *BMJ*, v. 369, 2020.

PLOTNIKOW, G. A. et al. Características e resultados de pacientes infectados com NCoV 19 que requerem ventilação mecânica invasiva na

Argentina. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 32, n. 3, 2020.

ROMERO, L. S.; BARROS, A. V. COVID-19: Efeitos de curto e longo prazo da hospitalização na fraqueza

STRINGER, K. A. et al. COVID-19: The Uninvited Guest in the Intensive Care Unit — Implications for Pharmacotherapy. *Pharmacotherapy*, v. 40, n. 5, p. 382–386, 2020.

SULAIMAN, K. A. et al. Comparação entre esomeprazol 20 mg Vs 40 mgs como profilaxia da úlcera de estresse (SUP) em pacientes gravemente doentes: Estudo retrospectivo de coorte. *Pharmacology Research e Perspectives*, v. 8, n. 4, 2020.

VALLE, M. C. D. et al. Contribuições da Farmácia, Fisioterapia e Psicologia a pacientes com COVID-19 em Unidades de Terapia Intensiva. *Health Residencies Journal*, v. 1, n. 5, 2020.

WHEELER, C. et al. Patients Perspectives on the Quality and Safety of Intravenous Infusions: A Qualitative Study. *Journal of Patient Experience*, v. 7, n. 3, p. 380–385, 2020.