

Artigo original

UTI COVID-19: Perfil dos pacientes internados e possíveis interações medicamentosas descritas para os medicamentos mais prescritos

COVID-19 ICU: Inpatients profile and possible drug interactions described for the most prescribed drugs

Adriano Gomes Monteiro¹, Virginia Freitas Rodrigues²

¹ Acadêmico no Curso de Graduação em Farmácia – Faculdade de Medicina de Campos

² Professora no Curso de Graduação em Farmácia – Faculdade de Medicina de Campos

Autor correspondente: Adriano Gomes Monteiro

Contato: a.monteyro@hotmail.com

Palavras-chave:

COVID-19.
Interações
Medicamentosas.
Polimedicação.
Unidade de Terapia
Intensiva.

Keywords:

COVID-19.
Drug
Interactions.
Polypharmacy.
Intensive Care
Unit.

Recebido em:

17/11/2022

Aprovado em:

26/01/2023

Publicado em:

30/06/2023

RESUMO

No fim do ano de 2019, o mundo foi surpreendido por um surto viral provocado pelo vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, reconhecido como pandemia pela OMS no início de 2020. Em alguns casos, a COVID-19 evolui com prognóstico insatisfatório, causando síndrome respiratória grave e distúrbios da coagulação, necessitando o paciente, muitas vezes, de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e uso de politerapia. Nesse contexto, o presente estudo objetivou identificar os medicamentos mais prevalentes nas prescrições e levantar as possíveis interações medicamentosas (farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas) associadas a eles, considerando a base de dados Micromedex®. Trata-se de um estudo observacional transversal retrospectivo, com dados coletados de prontuários de pacientes internados, no período de 25 de junho a 25 de agosto de 2021, em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), de um hospital particular em Campos dos Goytacazes. Os dados levantados revelaram uma maior taxa de internação de pacientes do sexo masculino, com idade acima de 60 anos e acometidos, principalmente, por DM e HAS. As interações medicamentosas potenciais mais frequentes encontradas foram as classificadas como de gravidade importante, estando estas associadas aos medicamentos fentanila, midazolam, omeprazol, dipirona e insulina, sendo prevalentes as interações do tipo farmacocinética.

ABSTRACT

At the end of 2019, the world was surprised by a viral outbreak caused by the SARS-CoV-2 virus causing COVID-19, recognized as a pandemic by the WHO in early 2020. In some cases, COVID-19 evolves with an unsatisfactory prognosis, causing severe respiratory syndrome and coagulation disorders, often requiring the patient to be admitted to the intensive care unit (ICU) and use polytherapy. In this context, the present study aimed to identify the most prevalent drugs in prescriptions and to survey the possible drug interactions (pharmacokinetic and/or pharmacodynamic) associated with them, considering the Micromedex® database. This is a retrospective cross-sectional observational study, with data collected from the medical registers of patients admitted from June 25 to August 25, 2021, in the intensive care unit



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com, propositos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

(ICU) of a private hospital in Campos dos Goytacazes. The data collected revealed a higher rate of hospitalization of male patients, aged over 60 years and affected mainly by DM and SAH. The most frequent potential drug interactions found were those classified as being of important severity, and these were associated with the drugs fentanyl, midazolam, omeprazole, dipyrone, and insulin, with pharmacokinetic-type interactions being the most prevalent.

INTRODUÇÃO

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde decretou pandemia, uma das maiores do mundo, logo após o aparecimento de um surto de pneumonia viral provocada pelo SARS-CoV-2, em Wuhan, na China^{1,2}.

O vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, penetra na célula hospedeira, utilizando a ECA-2, e, ao ligar-se à enzima, é capaz de utilizar todas as suas proteínas³. Como a ECA-2 está presente em vários órgãos, pode ocorrer o acometimento múltiplo desses órgãos e causar o agravamento da condição clínica do paciente.

O material genético (RNA) do novo coronavírus é encapsulado por uma membrana, o vírus tem aparência característica de coroa devido a sua superfície externa apresentar grande quantidade de uma proteína S (de spike, espícula). A penetração do vírus na célula se dá pelo reconhecimento e interação da proteína S com o receptor da enzima conversora da angiotensina 2. A proteína S possui um receptor secundário chamado neuropilina 1 (NRP1) que, ao ligar-se às células, facilita a entrada do coronavírus. O SARS-CoV-2 pode ter acesso ao sistema nervoso central pelo receptor NRP1. Estudos relatam que o bloqueio da NRP1 levou a um menor acometimento de células pelo SARS-CoV-2. Esses achados podem corroborar para o desenvolvimento de vacinas e de moléculas que sejam capazes de interromper a ligação da proteína S com o SARS-COV-2 para utilização no tratamento da COVID-19⁴.

Como forma de evitar e mitigar a propagação do vírus, foram adotadas medidas como: o fechamento de fronteiras, o isolamento social, a lavagem frequente das mãos, a higienização das

mãos com álcool 70%, a higienização de superfícies com mais rigor e o uso obrigatório de máscaras em ambientes públicos. A vacinação, por sua vez, embora inicialmente tenha sido prejudicada por conflitos de opiniões entre instituições, comunidades médicas, relação entre corporações e governos no tangente à fabricação e compra, tem se mostrado uma importante medida no combate ao novo coronavírus, reduzindo ou eliminando drasticamente o risco de adoecimento ou de manifestações graves que podem levar o paciente à internação ou até mesmo ao óbito^{5,6}.

Os pacientes com COVID-19 podem apresentar-se assintomáticos e/ou sintomático com evolução para casos graves, como, por exemplo, síndrome respiratória grave e distúrbios da coagulação. Os principais sintomas da doença apresentados pelos pacientes são: febre, tosse, odinofagia, anosmia, vômito e diarreia⁴.

Fatores como idade, comorbidades preexistentes como asma, doença renal crônica em tratamento de hemodiálise, doença pulmonar crônica, diabetes, condições cardíacas graves, obesidade grave e distúrbios da hemoglobina podem contribuir de forma negativa para o agravamento do quadro clínico do paciente, demandando internação em Unidade de Terapia Intensiva⁷.

Evidências demonstram a interação cruzada entre coagulação e inflamação que ativa a coagulação e aumenta a atividade inflamatória⁸. Os pacientes podem ser acometidos por inflamações vasculares, distúrbios de coagulação, vasculite de pequenos vasos e trombozes. A elevação do Dímero-D de forma progressiva, a exacerbação da infecção e o mau prognóstico dos pacientes vêm sendo observados desde o início da pandemia e têm chamado a atenção dos cirurgiões vasculares

e angiologistas. Em casos graves de hipercoagulabilidade, observa-se o uso da terapia com anti-coagulantes, de forma profilática ou terapia plena, em pacientes internados. Entretanto, alguns autores sinalizam que esse tratamento pode não ser eficaz e que são necessários mais estudos sobre o uso dessa conduta no tratamento desses casos da COVID-19 não só pela ineficácia da terapia, mas também pelo risco de hemorragias graves^{8,9}.

As polipatologias, comorbidades preexistentes, idade e internação em Unidade de Terapia Intensiva possuem relação com a politerapia que, por sua vez, pode desencadear possíveis interações entre medicamentos, interferindo no sucesso da terapia medicamentosa, o que contribui para o agravamento dos casos. Essas interações provocam alterações, variando de leve, moderadas a graves, dependendo dos efeitos farmacológicos esperados durante uma terapia, alterando a farmacocinética e/ou farmacodinâmica, potencializando ou atenuando seus efeitos^{2,10}.

Os casos de tratamento dos pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva são mais delicados, pois, muitas vezes, não é possível substituir o medicamento, fazer alteração de posologia nem suspender o medicamento, medidas que poderiam ser adotadas para atenuar as interações medicamentosas, uma vez que esses medicamentos são imprescindíveis no suporte de vida do paciente nesse momento¹¹.

Até a presente data, no mundo, milhões de pacientes acometidos pela COVID-19 foram a óbito devido à gravidade dos sintomas e, ainda que o avanço da vacinação permita observar uma queda no número de casos e, conseqüentemente, de hospitalização e óbito por COVID-19, alguns especialistas consideram a possibilidade de a doença, futuramente, tornar-se endêmica⁴.

Diante desse fato e, considerando a necessidade de politerapia no tratamento de pacientes acometidos pela COVID-19, internados em Unidade de Terapia Intensiva, o presente trabalho buscou identificar o perfil dos pacientes internados em UTI COVID de um hospital particular de Campos dos Goytacazes e levantar as possíveis

interações medicamentosas referendadas para os medicamentos mais prevalentes nas prescrições, podendo, futuramente, contribuir como fonte de orientação para um atendimento eficaz e seguro por meio do aprimoramento e educação continuada dos profissionais envolvidos no tratamento de pacientes que necessitam de politerapia.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional transversal retrospectivo, com dados coletados nos prontuários de pacientes internados, no período de 25 de junho a 25 de agosto de 2021, em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) destinada a pacientes COVID-19, de um hospital particular em Campos dos Goytacazes, RJ.

Foram excluídos prontuários de pacientes internados em outras UTIs do referido hospital, acometidos ou não pela COVID-19, e pacientes internados em período que anteceda ou exceda o limite estabelecido para o estudo.

A coleta dos dados foi realizada, exclusivamente, no programa interno utilizado pelo hospital, no qual são registradas as informações dos prontuários de pacientes internados na UTI, acometidos pela COVID-19, sendo levantados os seguintes dados: idade, sexo, comorbidade preexistente e medicamentos prescritos. Os dados coletados foram tabulados, filtrados, para permitir agrupamentos, e apresentados em gráficos elaborados no programa Microsoft Excel 2010[®].

Os dados foram avaliados, quantitativamente, quanto ao sexo, idade, preexistência e prevalência de comorbidades e medicamentos prevalentes nas prescrições.

Os medicamentos mais prescritos tiveram suas possíveis interações medicamentosas fármaco/fármaco, gravidade e nível de evidência científica levantados por meio da base de dados on-line Micromedex[®], uma biblioteca eletrônica com conteúdos específicos para profissionais de saúde.

Os medicamentos que apresentaram possíveis interações medicamentosas classificadas como contraindicados e/ou de gravidade im-

portante, cujas existências de interações foram estabelecidas por estudos controlados, tiveram, por meio do levantamento na base de dados Micromedex®, suas respectivas interações avaliadas e classificadas como farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em pesquisa com seres humanos (CEPSH), da Faculdade de Medicina de Campos (FMC), e aprovado conforme protocolo CAAE 54633421.3.0000.5244, com número de parecer 5.201.912.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os dados apurados no presente estudo, o número de pacientes internados na referida UTI, no período de 25 de junho a 25 de agosto de 2021, totalizou 22 pacientes, sendo 12 do sexo masculino (54,5%) e 10 (45,5%), do sexo feminino. Nesse período, o município registrava tendência de aumento na ocupação de leitos de UTI e de casos de infecção pelo SARS-CoV-2, pela variante Delta, mais transmissível que a cepa original¹².

Considerando os dados do IBGE¹³, que indicam que 51,9% da população do município de Campos dos Goytacazes é do sexo feminino, a maior incidência da COVID-19 em homens, identificada neste estudo, não pode ser associada

à prevalência de sexo encontrada na população do município.

O percentual de internação de pacientes do sexo masculino obtida neste estudo (54,5%) é muito próximo ao encontrado no Brasil, em que 53,3% das hospitalizações por COVID-19 são de homens¹⁴. Embora a relação entre o sexo e a COVID-19 ainda não esteja elucidada, fatores como: a maior resposta imune do sexo feminino, vinculada ao estrogênio, e a diferença comportamental quanto à adesão ao isolamento social e medidas preventivas podem ser a explicação para essa prevalência (Figura 1)^{15, 16}.

No que tange à idade, os pacientes internados apresentam média de $71,3 \pm 17,6$ anos, sendo a idade média dos pacientes do sexo masculino $69,8 \pm 18,6$ anos e feminino, $73,1 \pm 17,2$ anos. Embora a faixa etária predominante na população de Campos dos Goytacazes esteja entre 10 e 29 anos de idade (IBGE, 2010), os resultados desse estudo indicam que a maior parte (82%) dos pacientes internados apresentava idade superior a 60 anos (Figura 2).

Esses resultados vão ao encontro de outro estudo¹⁷, que aponta que os idosos têm maior probabilidade de serem acometidos pela COVID-19 e a idade corrobora para o desenvolvimento de formas mais graves da doença devido à vulnerabilidade desses pacientes.

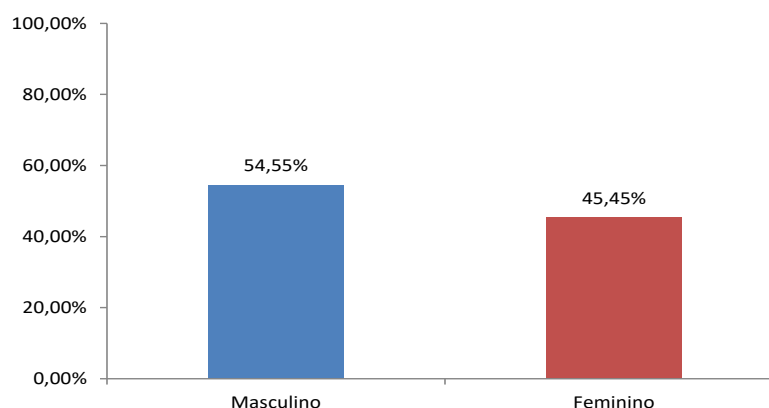


Figura 1 – Perfil dos pacientes quanto ao gênero

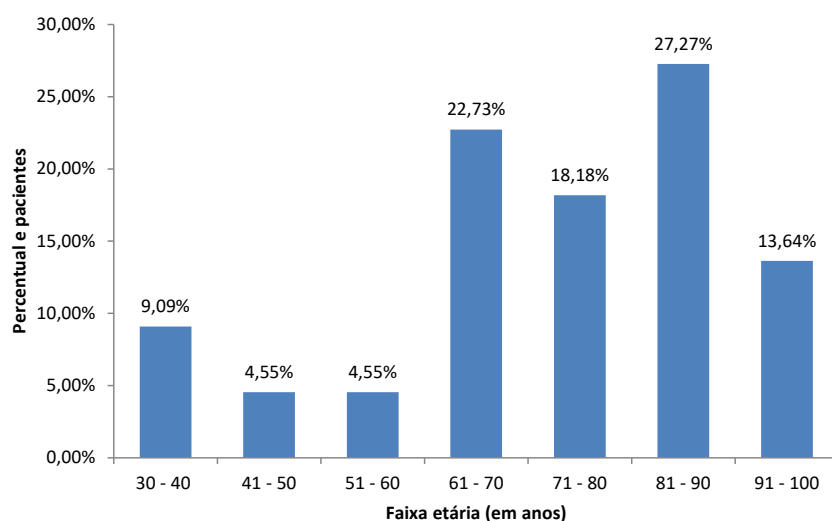


Figura 2 – Perfil dos pacientes quanto à idade, por faixa etária

Esses resultados justificam o fato de a vacinação ter iniciado pelos idosos, juntamente aos profissionais de saúde e pessoas acometidas por comorbidades, considerados grupos de risco.

No Brasil, a vacinação teve início na segunda quinzena de janeiro de 2021¹⁸. Em abril do mesmo ano, o país passou por um aumento significativo no número de novos casos e, paralelamente, no número de novos óbitos. Com o avanço gradativo e desigual da vacinação, em função da disponibilidade de doses, somente em outubro, o país alcançou uma cobertura vacinal na faixa de 70% da população com a primeira dose e, em dezembro, observou-se uma redução significativa no número de novos casos e óbitos, mesmo com o retorno da circulação de pessoas¹⁹.

A vacinação reduz não só a letalidade, mas também o número de internações, o que evita complicações que podem acarretar o agravamento do quadro clínico dos pacientes, levando à necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Isso corrobora para que, em casos de real necessidade de internação tanto em UTI quanto em outras alas dos hospitais, não haja superlotação e, pensando em farmacoeconomia, reduz os custos desnecessários²⁰.

Surge, então, uma preocupação com as crianças e os adolescentes que, a princípio, não

apresentavam grande quantitativo de contaminação e complicações. Após a aprovação da ANVISA para a aplicação da vacina Coronavac nas crianças e adolescentes de 6 a 17 anos, a preocupação se voltou também para as crianças de 3 a 5 anos de idade, devido ao acometimento e agravamento dos quadros clínicos e óbitos provocados por síndrome respiratória aguda (SRAG) e síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), causada pela COVID-19. Com a circulação da variante ômicron, mais transmissível, aumentou a necessidade de vacinação como medida de mitigação da transmissão do coronavírus, também nessa faixa etária. E, neste cenário, a vacina Coronavac se destacou por poder ser aplicada sem necessitar de ajuste de dose, como observado em outras vacinas, e causar poucos e leves efeitos adversos, evidenciando sua segurança e importância na redução da hospitalização e internações em UTI dessa população⁴.

Em relação às comorbidades, os resultados revelaram que 100% dos pacientes analisados já apresentavam doença preexistente e, desses, um percentual elevado (77%) apresentou mais que uma comorbidade. A média geral de comorbidades preexistentes observada foi de 2,9, sendo 3,2 a média de comorbidades em pacientes do sexo masculino e 2,5 femininos, demonstrando um número maior de comorbidades preexistentes em pacientes do sexo masculino.

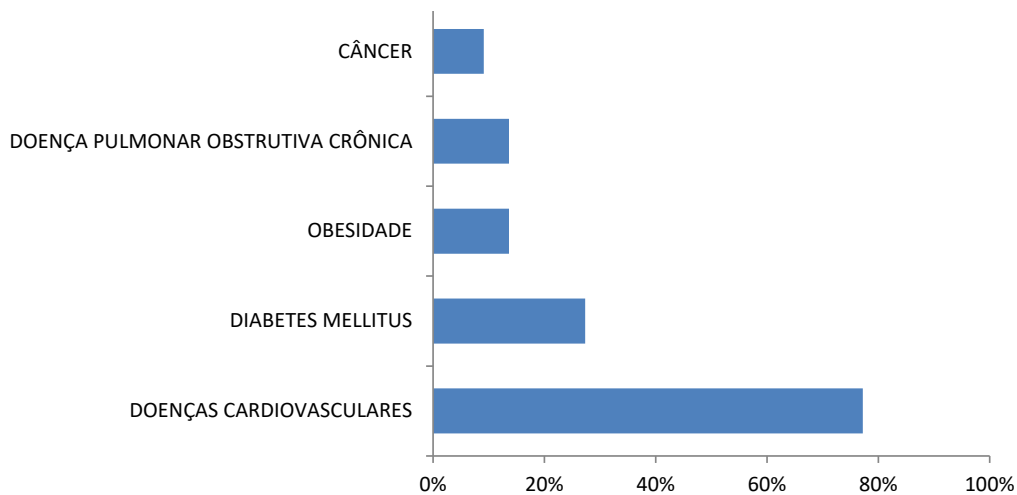


Figura 3 – Prevalência das comorbidades preexistentes em pacientes acometidos pela COVID-19 internados na UTI.

Dentre as comorbidades relatadas nos prontuários, as doenças cardiovasculares são as mais comuns, tendo sido identificadas em 77,3% dos prontuários. Nesse quadro, especificamente, a hipertensão arterial (HAS) foi a mais frequente, sendo identificada em 63,6% dos prontuários analisados. Na sequência, a Diabetes Mellitus (DM) foi observada como a segunda comorbidade mais prevalente, acometendo 27,3% dos pacientes, seguida de obesidade (13,6%), Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (13,6%) e câncer (CA) (9,1%) (Figura 3). Na literatura é apontado que a HAS é a doença crônica mais comum em pacientes diagnosticados com COVID-19²¹. Entretanto, tal incidência é coe-rente com a elevada prevalência a nível mundial dessa comorbidade. Um recorte do perfil de comorbidades da população brasileira, destaca a prevalência de HAS em cerca de 24,0% e de DM em 9,4%, na população geral, alcançando percentuais bem mais expressivos (60,9% e 22,6%, respectivamente) na população idosa^{14, 22}.

Apesar de os dados relacionados aos impactos da HAS em pacientes acometidos pela COVID-19 ainda serem limitados, sabe-se que comorbidades como a HAS alteram o equilíbrio endotelial de vasodilatação e vasoconstricção, o que, associado ao processo de envelhecimento que provoca o enrijecimento de grandes artérias, pode causar alteração da pressão arterial²¹.

O fato de o SARS-CoV-2 provocar a redução da atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA-2), que apresenta função na regulação do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e no sistema imune, estando também presente em vários tecidos do corpo, corrobora para as complicações nos casos de doenças cardiovasculares. Evidências mostram que pacientes que fazem uso de medicações que têm a função de bloquear a SRAA, como inibidores da ECA-1, (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), não têm relação com o aumento da mortalidade da COVID-19, podendo, inclusive, ser considerado fator de proteção²³.

A alteração da pressão arterial, por sua vez, pode levar o paciente a evoluir para complicações como: mortalidade, choque séptico, insuficiência respiratória e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), contribuindo, assim, de forma negativa na evolução da COVID-19. Em muitos casos, a HAS se manifesta de forma assintomática, contribuindo para alterações estruturais e/ou funcionais em órgãos importantes como coração, pulmão e rins e vasos, o que, possivelmente, acarretará complicações clínicas graves, levando o paciente à admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), podendo evoluir para óbito.

Em relação à DM, essa doença é uma das principais comorbidades associadas à COVID-19,

sendo um fator de risco com prognóstico desfavorável, sem, entretanto, ser possível, ainda, concluir sobre os mecanismos e fatores mediadores dessa associação²⁴. Em pacientes com diabetes acometidos pela COVID-19, a resposta inflamatória é de maior intensidade e, em caso de pacientes com mais de uma comorbidade como, por exemplo, HAS e DM, a resposta inflamatória se torna exacerbada, o que provoca agravamento clínico e redução do tempo de sobrevida do paciente¹⁶.

Sabemos que 20% a 50% dos pacientes acometidos pela COVID-19 já eram portadores de alguma comorbidade como, por exemplo, HAS, DM e cardiopatias e que a COVID-19 pode trazer alterações em doenças crônicas estabilizadas, fazendo com que o prognóstico do paciente seja de piora no quadro clínico¹⁰. Essas comorbidades estão relacionadas ao agravamento do quadro clínico dos pacientes, quando comparado a pacientes que não apresentam comorbidades preexistentes, e representam um risco, ainda maior, em pacientes acima de 60 anos¹⁴. Tais informações estão de acordo com os resultados encontrados no presente estudo (Figuras 2 e 3).

Aspectos como internação, evoluções com complicações do quadro clínico, encaminhamento do paciente para Unidade de Terapia Intensiva (UTI), submissão à ventilação mecânica e letalidade

de são mais prevalentes em pacientes hipertensos do que em pacientes normotensos²⁵.

A análise dos dados dos prontuários dos 22 pacientes participantes do presente estudo revelou que não há uma relação direta entre o número de comorbidades preexistentes e o número de medicamentos observados nas prescrições (Figura 4). Organizado em ordem decrescente da quantidade de medicamentos por prescrição, o Figura 4 demonstra que uma das prescrições com menor número de medicamentos (paciente 22) está relacionada a um dos pacientes com maior número de comorbidades preexistentes, enquanto o paciente com maior número de medicamentos prescritos (paciente 1) não é o que apresenta o maior número de comorbidades preexistentes.

Tal resultado pode estar relacionado ao fato de os pacientes internados em UTI requererem monitoramento constante, com avaliação dos sinais vitais, exames laboratoriais e de imagem, bem como avaliação das possíveis interações medicamentosas vinculadas à politerapia, o que, por sua vez, determinam a permanência ou interrupção temporária das terapias crônicas, cujas avaliações individualizadas refletem na prescrição que considera o risco/benefício do tratamento disponibilizado para o paciente na condição em que se apresenta.

Quanto aos medicamentos prescritos, do

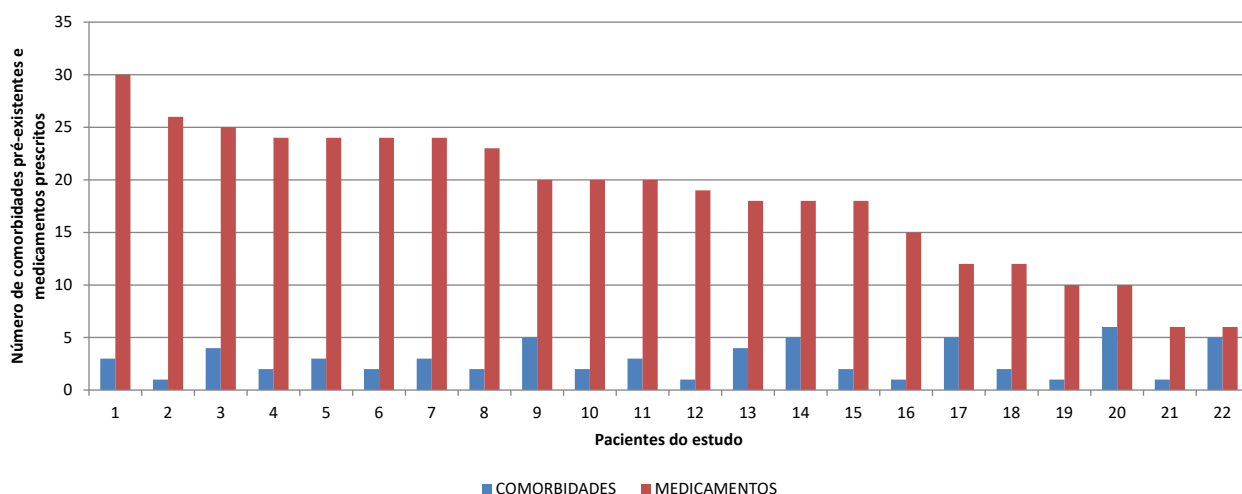


Figura 4 – Relação entre o número de comorbidades preexistentes e a quantidade de medicamentos prescritos. As barras em azul indicam número de comorbidades e as barras vermelhas a quantidade de medicamentos.

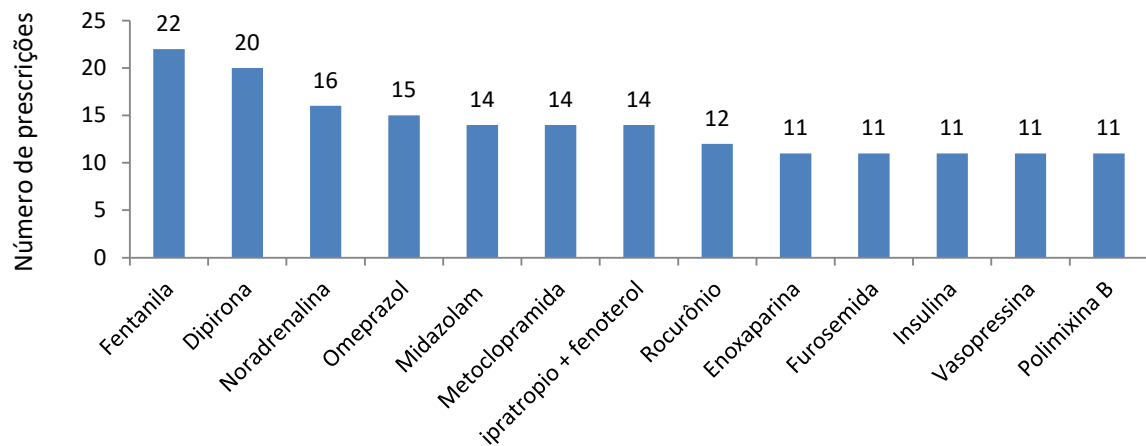


Figura 5 – Medicamentos mais prevalentes nas prescrições de pacientes com COVID-19, internado em UTI, com base nos 22 prontuários dos pacientes participantes do presente estudo.

total de 89 medicamentos, 13 (Figura 5) foram identificados em 50% ou mais das prescrições, tendo suas possíveis interações fármaco/fármaco e gravidade levantadas (Tabela 1 e Quadro 1).

A fentanila, analgésico opioide, usado para sedação, foi o medicamento de maior prevalência nas prescrições. Esse dado é compatível com o fato de que grande parte dos pacientes internados com COVID-19 em UTI necessita de ventilação mecânica invasiva, demandando, portanto, sedação²⁶. Na sequência, incluem-se os medicamentos: com atividade analgésica e antitérmica (dipirona); simpaticomimética (noradrenalina), antiácido (omeprazol), hipnótico e sedativo (midazolam), antiemético (metoclopramida), broncodilatador (ipratrópio e fenoterol), bloqueador neuromuscular (rocurônio), antitrombótico (enoxaparina), diurético (furosemida), hipoglicemiante (insulina), antidiurético e vasoconstritor (vasopressina) e antibiótico (polimixina B) (Figura 5).

Durante a análise dos 22 prontuários do presente estudo, foram observadas apenas 3 prescrições com a presença de corticóides.

O guia apresentado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), em 2021, sobre o manejo de pacientes adultos críticos com COVID-19 atendidos em unidades de terapia intensiva (UTI), aponta para o tratamento farmacológico desses pacientes: a heparina de baixo peso molecular como tromboprofilaxia farmacológica em

pacientes sem restrições ao uso de anticoagulantes, antibiótico em casos específicos e antipirético, não sendo este anti-inflamatório não esteroidal. Já o uso de agentes vasopressores é apontado como boa prática em casos de estado de choque²⁷. Tais recomendações corroboram com os achados deste trabalho.

A insulina, por sua vez, ao ser identificada em 50% (11) dos prontuários, evidencia a hiperglicemia como um desfecho adverso em pacientes com COVID-19, mesmo na ausência de diagnóstico prévio de diabetes, visto que o percentual de pacientes com diabetes preexistentes era inferior (27,3%). A hiperglicemia pode ser fruto de fatores mediados por infecção como: resistência à insulina associada ao excesso de liberação de hormônios do estresse, tempestade inflamatória e alterações morfológicas e funcionais causadas pelo vírus COVID-19 ao infectar as células do pâncreas²⁸. Nas prescrições dos pacientes que participaram do presente estudo, a insulina estava prescrita na forma de SOS (uso quando necessário), já que esse distúrbio na glicemia pode ser transitório.

Considerando os 13 medicamentos mais prevalentes nas prescrições, o levantamento, por meio da base de dados online Micromedex®, revelou um total de 660 possíveis interações medicamentosas relacionadas a eles, sendo essas classificadas como: contraindicado, gravidade importante, gravidade moderada e gravidade secundária (Figura 6).

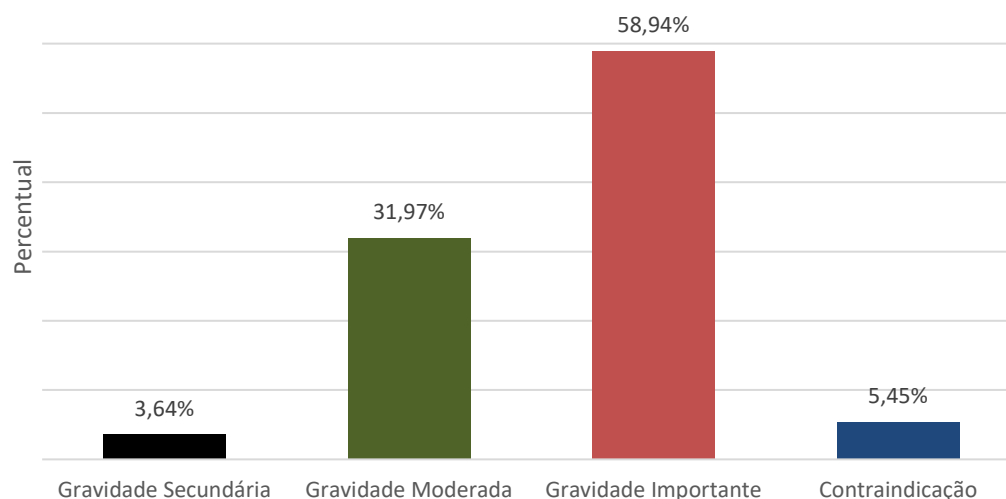


Figura 6 - Classificação das interações medicamentosas, quanto à gravidade, levantadas na base de dados Micromedex®, para os medicamentos mais prevalentes nas prescrições amostradas no estudo.

De acordo com essa classificação, observou-se uma maior prevalência 389 (58,94%) de possíveis interações medicamentosas classificadas como importante, ou seja, cuja interação pode re-

presentar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves. As possíveis interações classificadas como de gravidade importante foram observadas em

Tabela 1. Classificação da gravidade das possíveis interações identificadas em levantamento para os medicamentos de maior prevalência nas prescrições de pacientes COVID-19, internados em UTI, levantada na base de dados Micromedex®

Medicamentos	Gravidade Secundária	Gravidade Moderada	Gravidade Importante	Contra Indicação	Total de Interações
Midazolam	5	41	75	16	137
Fentanila	-	6	88	5	99
Enoxaparina	3	37	49	1	90
Omeprazol	4	26	48	1	79
Furosemida	6	34	29	1	70
Dipirona	-	10	46	1	57
Insulina	-	32	11	-	43
Metoclopramida	4	6	11	4	25
Ipratrópio + Fenoterol	2	4	13	1	20
Rocurônio	-	13	6	-	19
Noradrenalina	-	2	10	4	16
Vasopressina	-	-	3	1	4
Polimixina B	-	-	-	1	1
TOTAL	26	211	389	36	660

maior percentual nos medicamentos fentanila, com 88 (22,62%) ocorrências, e midazolam, com 75 (11%), conforme descrito na Tabela 1. O uso concomitante da fentanila com midazolam provoca uma exacerbação no efeito do midazolam, sendo necessário um ajuste de dose⁴.

As contraindicações, embora numericamente não representem uma classificação de quantitativo relevante, merecem atenção por tratarem de medicamentos que são contraindicados para uso concomitante, pois as reações causadas por esse tipo de interação medicamentosa podem trazer danos graves e irreversíveis à saúde do paciente (Gráfico 5). Das 36 interações classificadas como contraindicações, 44,4% estão associadas ao medicamento midazolam (Tabela 1).

As contraindicações, embora numericamente não representem uma classificação de quantitativo relevante, merecem atenção por tratarem de medicamentos que são contraindicados para uso concomitante, pois as reações causadas por esse tipo de interação medicamentosa podem trazer danos graves e irreversíveis à saúde do paciente (Figura 6). Das 36 interações classificadas como contraindicações, 44,4% estão associadas ao medicamento midazolam (Tabela 1).

Tal classificação exige maior critério na prescrição, pois as possíveis interações medicamentosas apontadas podem levar o paciente a necessitar de uma intervenção médica para antagonizar esses efeitos ou, em casos mais graves, evoluir para óbito.

Sob a ótica do mecanismo de ação e do caminho do fármaco, as interações medicamentosas podem ser classificadas em farmacodinâmicas ou farmacocinéticas. As interações medica-

mentosas farmacocinéticas envolvem processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção, e as interações farmacodinâmicas estudam processos de alteração da sensibilidade do corpo humano a outro medicamento, agindo como agonista ou antagonista a nível de receptor⁴.

Das 660 possíveis interações medicamentosas identificadas, 389 (58,9%) foram classificadas como de gravidade importante e 36 (5,4%), contraindicadas (Tabela 1). Entretanto, dessas, apenas 22 (5,6%) das classificadas como de gravidade importante e 3 (8,3%) das classificadas como contraindicadas foram evidenciadas por meio de estudos do tipo controlado (Quadro 1). As interações medicamentosas, evidenciadas por esses estudos, classificadas como contraindicadas, referem-se à interação com o midazolam e, das classificadas como de gravidade importante, incluem a fentanila, midazolam, omeprazol, dipirona e insulina (Quadro 1).

Os dados mostram que as interações farmacocinéticas correspondem a 73,8% das interações e se revelam nos medicamentos fentanila, midazolam, omeprazol e dipirona, enquanto as farmacodinâmicas correspondem a 26,92%, sendo identificadas nos medicamentos omeprazol, dipirona e insulina (Quadro 1).

O medicamento fenitoína, embora não esteja elencado entre os mais prescritos, tendo sido identificado em apenas 1,12% dos casos, merece atenção no contexto de polimedicções, uma vez que se trata de uma substância de baixo índice terapêutico, apresentando, portanto, estreita margem de segurança, já que a dose terapêutica é próxima da dose tóxica²⁹.

Quadro 1–Medicamentos de interações medicamentosas contraindicado e/ou de gravidade importante estabelecida por estudos controlados levantados na base de dados Micromedex®.

MEDICAMENTO	GRAVIDADE	MEDICAMENTO	EFEITO	TIPO DE INTERAÇÃO
FENTANILA	CONTRAINDICADO	-	-	-
	GRAVIDADE IMPORTANTE	Nirmatrelvir/Ritonavir	Pode resultar no aumento do risco de toxicidade fentanila.	Farmacocinética
		Inibidores da CYP3A4	Pode resultar no aumento do risco de toxicidade fentanila.	Farmacocinética
		Indutores da CYP3A	Pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas da fentanila.	Farmacocinética
MIDAZOLAM	CONTRAINDICADO	Saquinavir	Pode resultar no aumento do risco de toxicidade do midazolam (sedação excessiva, depressão respiratória).	Farmacocinética
		Itraconazol	Pode resultar no aumento das concentrações de midazolam e do potencial toxicidade de midazolam (depressão respiratória).	Farmacocinética
		Telaprevir	Pode resultar no aumento das concentrações de midazolam e no risco de sedação prolongada ou depressão respiratória.	Farmacocinética
	GRAVIDADE IMPORTANTE	Posoconazol	Pode resultar no aumento da exposição a midazolam.	Farmacocinética
		Claritromicina/ Triazolobenzodiazepinas	Pode resultar no aumento da exposição a triazolobenzodiazepina, resultando no aumento e sedação prolongada.	Farmacocinética

OMEPRAZOL	CONTRAINDICADO	-	-	-
	GRAVIDADE IMPORTANTE	Inibidores de bomba de prótons	Pode resultar na redução da biodisponibilidade do pazopanibe.	Farmacocinética
		Voriconazol	Pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de omeprazol.	Farmacodinâmica
		Elagolix	Pode resultar no aumento da exposição omeprazol.	Farmacocinética
		Nelfinavir	Pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de nelfinavir e no risco de diminuição do efeito terapêutico do nelfinavir.	Farmacodinâmica
		Ritonavir	Pode resultar na diminuição da exposição omeprazol.	Farmacocinética
		Micofenolato de mofetila	Pode resultar numa exposição reduzida ao ácido micofenólico (MPA), o metabolito ativo do micofenatomofetila.	Farmacocinética
		Clopidogrel	Pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas de metabolito ativos do clopidogrel e redução da atividade antiplaquetária.	Farmacodinâmica
		Indinavir	Pode resultar na exposição indinavir reduzida com eficácia reduzida.	Farmacocinética
		Saquinavir	Pode resultar em aumentos significativos da exposição ao saquinavir.	Farmacocinética

DIPIRONA	CONTRAINDICADO	-	-	-
	GRAVIDADE IMPORTANTE	Inibidores seletivos de receptação de serotonina	Pode resultar no aumento do risco de hemor- ragia.	Farmacocinética
		Ciclosporina e agentes antiinflamatórios não esteroides	Pode resultar no aumento do risco de nefrotoxi- cidade de ciclosporina.	Farmacocinética
		Aspirina	Pode resultar na redução da eficácia da aspirina.	Farmacocinética
		Antidepressivos tricícli- cos e AINES	Pode resultar no aumento do risco de hemor- ragia.	Farmacodinâmica
		Inibidores de seroto- nina/noradrenalina e AINES	Pode resultar num risco acrescido de hemorra- gia.	Farmacodinâmica
		Fumarato de disoproxil/ tenofovir e AINES	Pode resultar num aumento do risco de insufici- ência renal aguda.	Farmacodinâmica
INSULINA	CONTRAINDICADO	-	-	-
	GRAVIDADE IMPORTANTE	Pramlintide	Pode resultar num aumento do risco de hipogli- cemia.	Farmacodinâmica
		Metreleptin	Pode resultar num aumento do risco de hipogli- cemia.	Farmacodinâmica

Os dados apresentados no trabalho revelam que a população amostrada é constituída, majoritariamente, por pessoas do sexo masculino, com idade média de 71,3 anos, portadoras de comorbidades, corroborando com os apontamentos de outros trabalhos que citam a idade e preexistência de comorbidades, em especial HAS e DM, como fatores de risco para o agravamento da COVID-19.

Os medicamentos mais prescritos para pacientes com COVID-19 internados, foram: fentanila, dipirona, noradrenalina, omeprazol, midazolam, metoclopramida, ipratrópio + fenoterol, rocurônio, enoxaparina, furosemida, insulina, vasopressina e polimixina B.

Em relação às interações medicamentosas potenciais, a base de dados Micromedex® identificou registro para 100% dos fármacos mais prevalentes nas prescrições dos pacientes pertencentes à população analisada e revelou um elevado percentual de interações classificadas como de gravidade importante.

A complexidade do quadro dos pacientes com diagnóstico de COVID-19 que desenvolvem formas graves, demandando cuidados intensivos, e a necessidade de politerapia representam um grande desafio para os profissionais e sistemas de saúde, resultando na necessidade de um monitoramento permanente e eficaz relativo ao medicamento prescrito e aos fatores associados às possíveis interações medicamentosas por parte das instituições e profissionais de saúde, de modo a preservar a qualidade e segurança no tratamento do paciente.

Nesse contexto, os programas de verificação de interações entre medicamentos, com revisões e atualizações periódicas, e a composição de uma equipe multiprofissional são ferramentas importantes no que diz respeito à segurança do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Cavalcante JR, Cardoso-dos-Santos AC, Bremm JM, Lobo AdP, Macário EM, Oliveira WKd, et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2020;29.
2. Cunha NRC, Barros LP, Lima MM, Gonçalves MLF, Pereira AVC. Potenciais interações medicamentosas no tratamento da COVID-19: um estudo dos fármacos mais usados no combate à doença/ Potential medicine interactions in the treatment of COVID-19: a Study of the drugs most often used to combat the disease. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(4):15583-96.
3. Carvalho FRdS, Gobbi LC, Carrijo-Carvalho LC, Caetano AJF, Casotti GC, Tiussi LM, et al. Fisiopatologia da COVID-19: repercussões sistêmicas. *UNESC em Revista*. 2021;4(2):170-84.
4. Pires Ferreira AC, Matos Garcias Lopes S, Ribeiro de Moraes S, Costa Carneiro C. Tratamento da covid-19 -protocolos atuais e perspectivas futuras. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar* - ISSN 2675-6218. 2021;2(4):e24251.
5. Soares K, Oliveira LdS, da Silva R, Silva DdA, Farias AdN, Monteiro E, et al. Medidas de prevenção e controle da covid-19: revisão integrativa. *REAS [Internet]*. 2021;13(2):e6071.
6. Lima MA, Rodrigues RdS, Delduque MC. Vacinação contra a COVID-19: avanços no setor da saúde no Brasil. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*. 2022;11(1):48-63.
7. Branco CG, Duarte I, Gameiro J, Costa C, Marques F, Oliveira J, et al. Presentation and outcomes of chronic kidney disease patients with COVID-19. *J Bras Nefrol*. 2022;44(3):321-8.
8. Nascimento JHP, Gomes BFO, Carmo Junior PRD, Petrizz JLF, Rizk SI, Costa I, et al. COVID-19 and Hypercoagulable State: A New Therapeutic Perspective. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):829-33.
9. Sobreira ML, Marques MA. Anticoagulants as panacea in COVID-19 infection. *J Vasc Bras*. 2020;19:e20200063.
10. Feitoza TMO, Chaves AM, Muniz GTS, da Cruz MCC, Cunha Junior IdF. COMORBIDADES E COVID-19. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*. 2020;8(3):711-23.
11. Oliveira JVB, Silva GP, Siqueira LPP, Souza ACGS, e Silva CDL, Pereira PMP. Avaliação das potenciais interações dos medicamentos investigados para tratamento da Covid-19 segundo o manejo medicamentoso precoce do ministério da

- saúde / Evaluation of potential interactions of medicines investigated for the treatment of Covid-19 according to the early drug handling of the ministry of health. *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(10):97482-94.
12. GOYTACAZES PMDCD. SMS/VIG em saúde/vigilância epidemiológica – boletim N° 32/2021 Camppos dos Goytacazes2021 [cited 2023 06.06]. Available from: <https://campos.rj.gov.br/app/admin/assets/noticias/docs/e15efbdcfa168a-32ff842f344314e47c.pdf>.
 13. Estatística I-IBdGe. Censo Demográfico: Campos dos Goytacazes 2010 [cited 2023 19.06]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rj/itaocara/pesquisa/23/27652?detalhes=true>.
 14. Souza Filho ZAd, Nemer CRB, Teixeira E, Neves ALMd, Nascimento MHM, Medeiros HP, et al. Fatores associados ao enfrentamento da pandemia da COVID-19 por pessoas idosas com comorbidades. *Escola Anna Nery*. 2021;25.
 15. Porto E, Domingues A, Souza A, Miranda M, Fróes M, Pasqualinoto S. Mortality due to Covid-19 in Brazil: sociodemographic profile of the first weeks. *Research Society and Development*. 2021;10:e34210111588.
 16. Santos LG, Baggio JAO, Leal TC, Costa FA, Fernandes T, Silva RVD, et al. Prevalence of Systemic Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus in Individuals with COVID-19: A Retrospective Study of Deaths in Pernambuco, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2021;117(2):416-22.
 17. Gandra EC, Cunha SGS, Silva MFd, Campos KFC. COVID-19 em idosos: por que eles são mais vulneráveis ao novo coronavírus? / COVID-19 in elderly: why are they more vulnerable to the new coronavirus? *Brazilian Journal of Development*. 2021;7(4):42572-81.
 18. Orellana JDY, Cunha GMd, Marrero L, Leite IdC, Domingues CMAS, Horta BL. Mudanças no padrão de internações e óbitos por COVID-19 após substancial vacinação de idosos em Manaus, Amazonas, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2022;38.
 19. Barreto ICdHC, Costa Filho RV, Ramos RF, Oliveira LGd, Martins NRAV, Cavalcante FV, et al. Health collapse in Manaus: the burden of not adhering to non-pharmacological measures to reduce the transmission of Covid-19. *Saúde em Debate*. 2021;45.
 20. Orrico G, Bahia F, Lessa D, Lobo I, Gonçalves T, Neves E, et al. Perfil vacinal de pacientes que evoluíram para óbito por covid 19 em um hospital de referência para covid-19, Salvador-Bahia. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022;26.
 21. Ribeiro AC, Uehara SCdSA. Systemic arterial hypertension as a risk factor for the severe form of covid-19: scoping review. *Revista de Saúde Pública*. 2022;56.
 22. Gonçalves Souza L, Randow R, Cristina Lima Siviero P. Reflexões em tempos de COVID-19: diferenciais por sexo e idade. *Comunicação em Ciências da Saúde*. 2020;31(Suppl1):75-83.
 23. Brandao SCS, Godoi E, Ramos JOX, Melo L, Dompieri LT, Brindeiro Filho DF, et al. The Role of the Endothelium in Severe COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115(6):1184-9.
 24. Brito VPd, Carrijo AMM, Oliveira SVd. Associação da Diabetes Mellitus com a gravidade da COVID-19 e seus potenciais fatores mediadores: uma revisão sistemática. *Revista Thema*. 2020;18(ESPECIAL):204-17.
 25. Yamada WHM, Bordalo LMF, Lemos IF, Naimayer KKD, Gonçalves MRdS, Barros LCMd. Complications of COVID-19 in patients with systemic arterial hypertension: an integrative review. *Research, Society and Development*. 2022;11(5):e52911528646.
 26. Vieira F, Bordignon J, Linartevichi VF. Comparative analysis of sedative consumption during ICU stay COVID-19. *Research, Society and Development*. 2021;10(13):e416101321371.
 27. Saúde O-OP-Ad. Guia para o cuidado de pacientes adultos críticos com coronavírus (COVID-19) nas Américas. Versão 3 resumida. Washington, D.C.: Organização Pan-Americana da Saúde; 2021.
 28. Kethireddy R, Gandhi D, Kichloo A, Patel L. Challenges in hyperglycemia management in critically ill patients with COVID-19. *World J Crit Care Med*. 2022;11(4):219-27.
 29. Sanitária A-ANDV. Resolução da diretoria colegiada- RDCN° 67, de 8 de outubro de 2007 2007 [cited 2023 06.06]. Available from: https://bvs-ms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html.