

Interações medicamentosas em terapia intensiva materna: prevalência, fatores e medicamentos de risco

Drug interactions in maternal intensive care: prevalence, risk factors, and potential risk medications

Thiago de Lima Pessoa¹, Washington Sales Clemente Junior¹, Tatiana Xavier da Costa¹, Priscilla Karilline do Vale Bezerra¹, Rand Randall Martins¹

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2019AO4521

RESUMO

Objetivo: Caracterizar as interações medicamentosas potenciais graves em terapia intensiva materna, e determinar sua frequência, os fatores e os medicamentos de risco associados à ocorrência dessas interações. **Métodos:** Estudo observacional e longitudinal executado entre dezembro de 2014 a dezembro de 2015, conduzido em uma unidade de terapia intensiva materna. Foram coletados dados clínicos e identificadas interações medicamentosas potenciais graves de gestantes admitidas. As interações medicamentosas foram caracterizadas quanto ao tipo, à prevalência e à taxa de exposição. Um modelo multivariado de regressão logística foi utilizado para identificação de fatores associados à ocorrência de interações medicamentosas potenciais graves e os medicamentos implicados ($p < 0,05$). **Resultados:** Um total de 95,1% das pacientes foi exposto a, no mínimo, uma interação medicamentosa potencial, com 91,7% delas envolvidas com interações medicamentosas potenciais moderadas e 33,9% com as interações graves. As pacientes ficaram expostas, em média, em 69,2% dos dias que estiveram sob terapia intensiva. Os principais medicamentos implicados em interações medicamentosas de maior gravidade foram sulfato de magnésio, metoclopramida, propranolol e diazepam. **Conclusão:** As interações medicamentosas potenciais graves ocorreram na maioria das pacientes avaliadas. Aproximadamente um terço das interações foram graves e levaram à maior exposição por um longo período de internação. Maior número de fármacos prescritos e uso prévio domiciliar de medicamentos elevam a ocorrência de interações medicamentosas potenciais graves.

Descritores: Interações de medicamentos; Unidade de terapia intensiva; Saúde materna; Tratamento farmacológico; Gravidez

ABSTRACT

Objective: To characterize severe potential drug interactions in maternal intensive care, and to determine their frequency, risk factors and potential risk medications. **Methods:** An observational and longitudinal study conducted between December 2014 and December 2015 in a maternal intensive care unit. Clinical data were collected and severe potential drug interactions were identified on pregnant inpatients. The drug interactions were classified by type, prevalence and exposure rate. A multivariate logistic regression model was used to identify the severe potential drug interactions and the related drugs ($p < 0.05$). **Results:** A total of 95.1% of patients were exposed to, at least, one potential drug interaction; in that, 91.7% 33.9% were related to, respectively, moderate and severe potential drug interactions. The patients were exposed, on average, on 69.2% of days they were in the intensive care unit. The main drugs involved in more severe drug interactions were magnesium sulfate, metoclopramide, propranolol and diazepam. **Conclusion:** The severe potential drug interactions were observed in almost all patients of the study, and, approximately one third

Como citar este artigo:

Pessoa TL, Clemente Junior WS, Costa TX, Bezerra PK, Martins RR. Interações medicamentosas em terapia intensiva materna: prevalência, fatores e medicamentos de risco. *einstein* (São Paulo). 2019;17(3):eAO4521. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019AO4521

Autor correspondente:

Thiago de Lima Pessoa
Maternidade Escola Januário Cicco,
Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Avenida Nilo Peçanha, 259 – Petrópolis
CEP: 59012-300 – Natal, RN, Brasil
Tel.: (84) 3215-5960
E-mail: thiagolpc@hotmail.com

Data de submissão:

11/4/2018

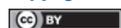
Data de aceite:

12/11/2018

Conflitos de interesse:

não há.

Copyright 2019



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

of those interactions were related to greater severity and resulted in exposure during long hospital stay. The higher number of prescribed drugs and its previous use of medications at home increase the occurrence of severe potential drug interactions.

Keywords: Drug interactions; Intensive care units; Maternal health; Drug therapy; Pregnancy

INTRODUÇÃO

O cuidado dos pacientes críticos em unidades de terapia intensiva (UTI) implica em amplo uso de medicamentos e na consequente polifarmácia. A prescrição de vários medicamentos favorece a ocorrência de eventos adversos, sobretudo interações medicamentosas, acarretando aumento de custos e do tempo de permanência hospitalar.⁽¹⁻³⁾ Uma interação medicamentosa potencial (IMP) é definida como a administração concomitante de dois fármacos potencialmente interativos, com prevalência de 46 a 80% dos pacientes sob terapia intensiva.^(1,4-6) Em decorrência da gravidade clínica, os pacientes críticos possuem menor capacidade de eliminação de fármacos, aumentando o risco de danos decorrentes das IMP.^(3-5,7)

O tratamento de gestantes em UTI associa-se a cuidados obstétricos de emergência.^(8,9) Em países desenvolvidos, estima-se que 2% ou menos de gestantes são admitidas em UTI, enquanto nos países em desenvolvimento cerca de 10% necessitam de cuidados intensivos.⁽⁹⁾ Os principais motivos de internação em UTIs maternas relacionam-se a hemorragias e distúrbios hipertensivos na gravidez.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Outras razões menos comuns envolvem doenças cardíacas, infecção geniturinária, complicações obstétricas, como a gravidez ectópica e abortos, infecção não geniturinária, sepse, doença cerebrovascular e embolia pulmonar.^(9,10)

O uso de medicamentos em UTIs maternas apresenta algumas peculiaridades. A fisiologia da mulher modifica-se durante a gestação, levando a alterações na ação dos medicamentos no organismo.⁽¹¹⁾ As gestantes apresentam modificações farmacocinéticas significativas. O aumento do tecido adiposo eleva o volume de distribuição e do tempo de meia-vida de fármacos lipofílicos. Outras mudanças envolvem o aumento de atividade das enzimas hepáticas e da filtração glomerular, com risco de exposição do feto a medicamentos lipofílicos.⁽¹¹⁻¹³⁾

A maioria dos estudos sobre IMP limita-se à caracterização da frequência dos medicamentos e das classes terapêuticas envolvidas, sem ressaltar quais fatores contribuem para o aparecimento de IMP e suas possíveis consequências. No entanto, há uma escassez na literatura sobre a frequência das IMP clinicamente significa-

tivas em gestantes, além da caracterização desses eventos em pacientes admitidas em UTIs maternas.

OBJETIVO

Caracterizar as interações medicamentosas potenciais graves em unidades de terapia intensiva materna, e determinar a frequência, os fatores de risco e os medicamentos associados.

MÉTODOS

Estudo observacional, descritivo e transversal, realizado na UTI materna da Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC), que é constituída por seis leitos, com uma média de 53 admissões ao mês. Todos os pacientes admitidos na UTI no período de estudo com tempo de internação maior que 24 horas e mais de dois medicamentos prescritos foram considerados elegíveis. Foram excluídas as pacientes readmitidas na UTI. Foram avaliadas 348 pacientes entre os períodos de dezembro de 2014 a dezembro de 2015.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes, de acordo com parecer 496.656, CAAE: 21536713.0.0000.5292.

Foram coletados dados clínicos relacionados a gestações anteriores, escore de comorbidade pelo *Mortality Probability Model* (MPM) de admissão, diagnóstico clínico de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – Décima Edição (CID-10) e medicamentos prescritos. Todos os pacientes foram monitorados diariamente em relação à ocorrência de interações medicamentosas, sendo avaliados os itens prescritos e o tempo de exposição à IMP durante todo o período de internação.

O *software* Lexi-Interact foi utilizado para identificar as IMP nas prescrições médicas. Caracteriza-se em um banco de dados de acesso *on-line* restrito, com informações atualizadas sobre mais de 8.000 termos de fármacos únicos. O banco de dados permitiu classificar as IMP quanto à gravidade em três níveis: menores, moderadas ou graves. Interação medicamentosa potencial graves podem representar perigo a vida e/ou requerer intervenção para diminuir ou evitar danos; as moderadas implicam em exacerbação do agravo clínico, com possibilidade de alteração na prescrição; e IMP menores envolve efeito clínico limitado com possibilidade de agravo, mas sem necessidade de intervenção.⁽¹⁴⁾

A análise estatística foi executada usando Stata release 11 (Stata Corporation, College Station, TX, EUA). Na análise descritiva, as características dos pacientes foram apresentadas em média e desvio padrão, ou fre-

quências relativas ou absolutas, quando apropriado. Foi calculada a taxa de exposição às interações medicamentosas, por meio da razão entre o número de dias expostos ao evento e o tempo total de internação. Para cada variável estudada, o número de interações medicamentosas por dia de internação foi obtido multiplicando-se a quantidade de eventos pela taxa de exposição. A identificação dos fatores de risco para interações medicamentosas graves foi realizada por análise univariada e multivariada, utilizando a regressão logística. Somente as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,10$ foram incluídas no modelo multivariado ($p < 0,05$). Para a determinação dos medicamentos prescritos com maior risco de causarem interações medicamentosas graves, utilizou-se regressão ajustada pelos fatores de riscos identificados e aqueles já relatados como associados a interações medicamentosas (número de medicamentos, tempo de internação e idade).

RESULTADOS

Durante o estudo, 348 pacientes foram avaliadas (Tabela 1). A média de idade das pacientes foi de 26,4 anos, com histórico de duas gestações, em média. Em relação ao histórico de aborto, 26,2% relataram pelo menos uma ocorrência. Na amostra, observou-se predomínio de parto cesáreo (57,8%), mas cerca de 37% ainda se encontravam grávidas. A hipertensão gestacional caracterizou-se como diagnóstico mais frequente (65,9%), seguido de eclâmpsia (7,5%) e infecção urinária (2,6%). As pacientes apresentaram uma média do tempo de internação na UTI de 3 dias (desvio padrão de 2,1 dias).

Uma média de aproximadamente $8 \pm 3,5$ medicamentos foi administrada durante a hospitalização. Cerca de 95,1% das pacientes foram expostas a, pelo menos, uma IMP, sendo 52,9% e 91,7% de gravidade menor e moderada, respectivamente (Tabela 2). Cerca de um terço das pacientes (33,9%) apresentou uma IMP de maior gravidade. Ainda na tabela 2, destacamos que, durante o tempo de internação, as pacientes ficaram, em média, 69,2% do período expostas a pelo menos uma IMP grave.

Tabela 1. Características da população (n=348) e perfil das interações medicamentosas potenciais em relação ao tipo e à taxa de exposição do paciente

Características	Média ± Desvio padrão
Idade, anos	26,4 ± 7,7
Consultas de pré-natal	25 ± 2,7
Quantidade de gestações	2,2 ± 1,6
MPM de admissão	2,2 ± 2,2
Tempo de internação, dias	3,0 ± 2,1
Medicamentos	8,0 ± 3,5

MPM: mortality probability model.

Na análise de regressão logística univariada, a ocorrência de IMP foi significativamente associada ao número de medicamentos administrados, ao uso de medicamentos em domicílio antes da internação, à idade e ao diagnóstico de infecção urinária. Estas variáveis foram incluídas no modelo multivariado (Tabela 3), no qual observou-se associação significativa entre a ocorrência de IMP graves e o número de medicamentos administrados (razão de chances – RC: 1,106; intervalo de confiança de 95% – IC95%: 1,073-1,139). Verificou-se também associação significativa entre a ocorrência de IMP graves e os medicamentos utilizados em domicílio (RC: 1,317; IC95%: 1,022-1,696). Porém, o diagnóstico de infecção urinária se mostrou menos propenso à ocorrência de IMP graves (RC: 0,340; IC95%: 0,136-0,854).

Tabela 2. Perfil das interações medicamentosas potenciais em relação ao tipo e à taxa de exposição do paciente

IMP	n (%)	Média ± Desvio padrão	IC95%
Pacientes com IMP durante internação	331 (95,1)		92,3-97,1
Pacientes envolvidos com IMP			
Menores	184 (52,9)		47,5-58,2
Moderadas	319 (91,7)		88,3-94,3
Graves	118 (33,9)		28,9-39,1
Dias expostos a IMP graves, %		69,2 ± 30,6	

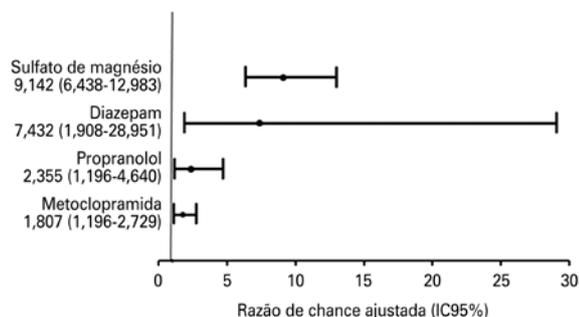
IC95%: intervalo de confiança de 95%; IMP: interações medicamentosas potenciais.

Tabela 3. Análise de regressão logística univariada e multivariada dos fatores de risco para a ocorrência de interações medicamentosas graves

Parâmetros	Análise univariada			Análise multivariada		
	Razão de chance	IC95%	Valor de p	Razão de chance	IC95%	Valor de p
Idade, anos	1,019	1,004-1,034	0,014	1,002	0,986-1,018	0,817
Consultas de pré-natal	1,009	0,970-1,051	0,650	-	-	-
Quantidade de gestações	1,045	0,974-1,121	0,219	-	-	-
Histórico de aborto anterior	1,015	0,781-1,319	0,913	-	-	-
Via de parto						
Parto normal	Referência			-	-	-
Parto cesárea	1,472	0,732-2,959	0,278	-	-	-
Não realizado	1,463	0,720-2,971	0,293	-	-	-
Escore MPM de admissão	1,015	0,972-1,061	0,524	-	-	-
Tempo de internação, dias	1,035	0,986-1,086	0,164	-	-	-
Diagnóstico						
Hipertensão gestacional	1,216	0,946-1,564	0,128	-	-	-
Eclâmpsia	0,984	0,632-1,530	0,942	-	-	-
Infecção urinária	0,440	0,177-1,091	0,077	0,340	0,136-0,854	0,022
Diabetes mellitus	1,318	0,667-2,603	0,427	-	-	-
Hipertensão preexistente	0,947	0,428-2,093	0,892	-	-	-
Medicamentos antes da internação	1,634	1,281-2,085	0,000	1,317	1,022-1,696	0,000
Medicamentos administrados	1,111	1,080-1,143	0,000	1,106	1,073-1,139	0,000

IC95%: intervalo de confiança de 95%; MPM: mortality probability model.

Dentre os medicamentos envolvidos em IMP graves, o diazepam, o sulfato de magnésio, o propranolol e a metoclopramida são os que apresentaram maior risco em gestantes sob terapia intensiva (Figura 1), representando 66,5% dessas interações. O sulfato de magnésio representou 37,8% das IMP graves e é o medicamento com maior frequência, como mostra a tabela 4. Apesar de ser um medicamento potencialmente perigoso, o diazepam fez parte somente de 7,1% das IMP graves detectadas, enquanto que o propranolol e a metoclopramida representam 4,9% e 16,6%, respectivamente.



IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Figura 1. Medicamentos de risco para ocorrência de interações medicamentosas graves em gestantes sob terapia intensiva (modelo de regressão múltipla ajustado por tempo de idade, número de medicamentos prescritos, tempo de internação, uso de medicamento anterior a hospitalização e diagnóstico de infecção urinária)

Tabela 4. Perfil das interações medicamentosas potenciais graves detectadas

IMP graves associadas a medicamentos de alto risco	n (%)	Efeito clínico
Sulfato de magnésio		
Nifedipino	70 (37,8)	Hipotensão arterial, hipocalcemia, bloqueio neuromuscular, depressão miocárdica e edema pulmonar
Metoclopramida		
Levomepromazina	26 (14,1)	
Clorpromazina	1 (0,5)	Efeitos extrapiramidais e, em casos extremos, a síndrome neuroléptica maligna
Haloperídol	1 (0,5)	
Prometazina	1 (0,5)	
Amiodarona	1 (0,5)	Síncope, taquicardia ventricular polimórfica, fibrilação ventricular e morte súbita cardíaca
Fluoxetina	1 (0,5)	Eventos adversos extrapiramidais
Propranolol		
Metildopa	7 (3,8)	Reação hipertensiva, taquicardia e arritmia
Cabergolina	2 (1,1)	Hipertensão e isquemia periférica
Diazepam		
Fenobarbital	4 (2,2)	Sonolência, irritabilidade e hiperatividade
Fenitoína	4 (2,2)	Dor de cabeça, nistagmo, diplopia e ataxia
Carbamazepina	3 (1,6)	Diminuição da efetividade terapêutica do diazepam
Levomepromazina	2 (1,1)	Eventos adversos extrapiramidais
Total	123 (66,5)	

IMP: interações medicamentosas potenciais.

DISCUSSÃO

A ocorrência de IMP em terapia intensiva materna atinge quase a totalidade das pacientes, e o tempo de exposição abrange 69,2% do período de hospitalização. Comparando a outras modalidades de terapia intensiva, a prevalência de IMP detectadas em gestantes foi marcadamente maior. Considerando UTI adultas e cardíacas, por exemplo, a prevalência de pacientes expostos a, no mínimo, uma IMP, varia entre 50 a 80%, e as IMP graves se encontram em percentuais inferiores aos detectados no presente estudo.⁽³⁻⁵⁾ Em revisão sistemática que incluiu nove estudos, tendo sido avaliados 3.150 pacientes sob terapia intensiva, cerca de 63% dos pacientes eram expostos a pelo menos uma IMP.⁽¹⁵⁾

É importante ressaltar que a prescrição de medicamentos com potencial para interações medicamentosas não implica necessariamente em dano ao paciente. Contudo, o risco se eleva quando as IMP são classificadas como graves.⁽⁵⁾ No presente estudo, cerca de um terço das gestantes apresentou pelo menos uma IMP grave, sendo expostas por mais de dois terços do período de internação. As pacientes obstétricas apresentam alterações fisiológicas que alteram a farmacocinética e farmacodinâmica de inúmeras drogas, o que aumenta o risco de dano associado à utilização de medicamentos, principalmente quando ocorre interação entre eles, podendo afetar o binômio gestante-feto.^(11,12,16) Logo, considerando a prevalência e o tempo de exposição, as IMP graves devem ser consideradas na abordagem farmacológica destas pacientes.

Cerca de 33,9% das pacientes foram submetidas às IMP graves, sendo identificados, como fatores de risco para ocorrência desses eventos, o uso prévio de medicamentos antes da hospitalização e o maior número deles prescritos durante o período de internação. A polifarmácia é um fator de risco já caracterizado, sendo relacionada à ocorrência de interação medicamentosa e a outros incidentes associados ao uso de medicamentos.⁽¹⁷⁾ O uso domiciliar de medicamentos como fator de risco provavelmente indica maior gravidade clínica, ocasionando o uso de múltiplos medicamentos durante a hospitalização. Em contrapartida, a infecção urinária mostrou-se fator redutor, o que pode ser justificado pela conduta terapêutica aplicada nesses casos em que é utilizado um número menor de medicamentos relacionados à IMP graves.

As pacientes que apresentaram prescrição de sulfato de magnésio, diazepam, propranolol e metoclopramida apresentaram risco aumentado para IMP graves. O sulfato de magnésio não é comumente empregado em outras modalidades de terapia intensiva, sendo indicado para síndromes hipertensivas na gestação. Os demais

medicamentos estão mais frequentemente relacionados a IMP de maior gravidade em terapia intensiva de forma geral.^(6,18)

O sulfato de magnésio é o medicamento com maior risco de provocar IMP graves, sobretudo quando associado ao nifedipino. A associação pode causar hipotensão arterial, hipocalcemia, bloqueio neuromuscular, depressão miocárdica, além de edema pulmonar.^(19,20) O mecanismo da interação envolve a diminuição do fluxo nos canais de cálcio nas células miocárdicas, além do bloqueio da liberação adrenal de norepinefrina, antagonizando os efeitos vasopressores.⁽²¹⁾

A associação do propranolol e a metildopa não é recomendada, pois pode causar reação hipertensiva, taquicardia ou arritmia devido ao bloqueio dos receptores beta adrenérgicos periféricamente, permitindo os efeitos vasoconstritores dos receptores alfa adrenérgicos.⁽²²⁾ O propranolol também deve ser evitado com a cabergolina, devido ao bloqueio da vasodilatação simpática normal estimulada por receptores beta-2, resultando em excessiva vasoconstrição e podendo causar hipertensão ou até mesmo isquemia periférica.^(23,24)

As IMP graves envolvendo o diazepam associam-se à depressão da atividade neural e a alterações significativas no metabolismo de fármacos. O diazepam e o fenobarbital atuam potencializando o efeito inibitório do ácido gama aminobutírico (GABA), favorecendo a abertura dos canais de cloro na membrana neural.⁽²⁵⁻²⁷⁾ O uso simultâneo destes medicamentos pode levar à potencialização da inibição neuronal e, clinicamente, à depressão do sistema nervoso central.⁽²⁷⁾ O benzodiazepínico, quando associado a medicamentos antipsicóticos, a exemplo da levomepromazina, causa o aumento do bloqueio dos receptores dopaminérgicos, podendo ocasionar eventos adversos extrapiramidais ou outros efeitos associados a esses receptores.⁽²⁸⁾

As interações medicamentosas entre diazepam e fenitoína ocorrem em nível farmacocinético, sendo a hidantoína metabolizada pelas isoenzimas hepáticas CYP2C9 e CYP2C19.^(29,30) Já os benzodiazepínicos são metabolizados por uma isoforma distinta (CYP3A4), todavia o diazepam é especificamente metabolizado extensivamente pelo CYP2C19.⁽³¹⁾ Logo, o diazepam pode competir com a enzima metabolizadora e aumentar significativamente as concentrações de fenitoína, induzindo toxicidade.^(29,30) A carbamazepina, por sua vez, pode comprometer a ação terapêutica do diazepam, por meio da atividade metabólica das isoenzimas CYP3A4.⁽³¹⁻³⁴⁾

A metoclopramida também apresentou alta frequência de IMP de maior gravidade, principalmente quando utilizada simultaneamente com antipsicóticos. A ação antiemética da metoclopramida deve-se ao an-

tagonismo da dopamina nos receptores D2.⁽³⁵⁾ A associação com os neurolépticos pode causar o bloqueio dopaminérgico intenso no corpo estriado e hipotálamo, favorecendo a ocorrência de efeitos extrapiramidais e, em casos extremos, a síndrome neuroléptica maligna.⁽³⁶⁾

É importante destacar que este estudo caracteriza IMP em gestantes sob cuidados intensivos, dado escasso na literatura. Assim como outras modalidades de terapia intensiva, as interações medicamentosas são uma grande preocupação na prática médica, pois podem acarretar consequências prejudiciais para a assistência à saúde.^(4,6,7) Logo, a identificação, a descrição e a monitorização de potenciais interações são importantes para minimizar riscos relacionados à farmacoterapia. Estudos como este podem colaborar para o estabelecimento de sistemas informatizados de alertas orientados para a equipe multiprofissional em UTI, permitindo reduzir a exposição de pacientes a interações medicamentosas graves. Os achados também indicam a necessidade de monitorização do paciente pelo farmacêutico clínico, avaliando adequadamente a ocorrência de IMP na prescrição e possibilitando a prevenção de danos.^(1,37)

Este trabalho apresenta algumas limitações. A coleta dos dados ocorreu em uma única instituição, o que pode comprometer a generalização dos achados. Apesar da coleta prospectiva, algumas informações podem ter sido comprometidas, devido a falhas no processo de registro em prontuários. Importante enfatizar que as interações descritas são potenciais, ou seja, foram classificadas a partir da prescrição médica, e não implicaram necessariamente na ocorrência de desfechos clínicos negativos. A detecção de IMP, mesmo as classificadas como graves, deve ser contextualizada com a clínica do paciente e deve-se sempre considerar o risco-benefício da conduta. Outro aspecto que pode diminuir a capacidade de generalização dos resultados envolve possíveis discordâncias entre as bases de dados e compêndios quanto à classe e à gravidade das interações medicamentosas.⁽³⁸⁾ Contudo, a literatura aponta que o *software* utilizado neste estudo é solidamente baseado em evidências clínicas e passa por atualizações constantes.^(38,39)

Novas investigações devem ser executadas para avaliar os desfechos clínicos relacionados às interações medicamentosas, sobretudo correlacionando-as com parâmetros clínicos, tempo de internação e mortalidade.

CONCLUSÃO

Quase a totalidade das gestantes em terapia intensiva materna é exposta a, no mínimo, uma interação medicamentosa potencial. Mais de um terço das interações

medicamentosas potenciais é grave e ocorre durante boa parte do período de internação. Os fatores associados à interação medicamentosa potencial graves são uso prévio e domiciliar de medicamento, assim como maior número de medicamentos prescritos durante a hospitalização, enquanto que o diagnóstico de infecção urinária apresenta relação inversa à ocorrência de interação medicamentosa potencial. Os medicamentos mais implicados em interação medicamentosa potencial graves foram o sulfato de magnésio, metoclopramida, propranolol e diazepam. Importante enfatizar que a identificação, a descrição e a monitorização de potenciais interações são importantes para garantir a segurança da gestante sob terapia intensiva.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Pessoa TL: <http://orcid.org/0000-0001-8148-0613>
 Clemente Junior WS: <http://orcid.org/0000-0002-3238-346X>
 Costa TX: <http://orcid.org/0000-0003-4306-981X>
 Bezerra PK: <http://orcid.org/0000-0002-0834-599X>
 Martins RR: <http://orcid.org/0000-0001-9668-0482>

REFERÊNCIAS

- Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JE, Cremer OL, et al. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy*. 2014;34(3):213-9.
- Ahn EK, Kam HJ, Park DK, Jung EY, Lee Y, Park RW. Differences among admitting departments in alerts and alert overrides for drug-drug interaction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(4):390-7.
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug Saf*. 2010;33(10):879-88.
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract*. 2012;20(6):402-8.
- Farzanegan B, Alehashem M, Bastani M, Baniasadi S. Potential drug-drug interactions in cardiothoracic intensive care unit of a pulmonary teaching hospital. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(2):132-6.
- Santibáñez C, Roque J, Morales G, Corrales R. [Characteristics of drug interactions in a pediatric intensive care unit]. *Rev Chil Pediatr*. 2014;85(5):546-53. Spanish.
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Benedict NJ, Falcione BA, Seybert AL. Grading the severity of drug-drug interactions in the intensive care unit: a comparison between clinician assessment and proprietary database severity rankings. *Ann Pharmacother*. 2010;44(11):1718-24.
- Donati S, Senatore S, Ronconi A; Regional Maternal Mortality Working Group. Obstetric near-miss cases among women admitted to intensive care units in Italy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(4):452-7.
- Rios FG, Riso-Vázquez A, Alvarez J, Vinzio M, Falbo P, Rondinelli N, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients admitted to the intensive care unit. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;119(2):136-40.
- Wanderer JP, Leffert LR, Mhyre JM, Kuklina EV, Callaghan WM, Bateman BT. Epidemiology of obstetric-related ICU admissions in Maryland: 1999-2008. *Crit Care Med*. 2013;41(8):1844-52.
- Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol*. 2014;5:65. Review.
- Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(2):116-27. Review.
- Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(2):244-55. Review.
- UptoDate. Drugs & Drug Interaction. Lexi-Interact online [Internet]. Wolters Kluwer; 2018 [cited 2014 Dec 1]. Available from: <https://www.uptodate.com/home/drugs-drug-interaction>
- Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(1):15-27.
- Small MJ, James AH, Kershaw T, Thames B, Gunatilake R, Brown H. Near-miss maternal mortality: cardiac dysfunction as the principal cause of obstetric intensive care unit admissions. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2 Pt 1):250-5.
- Cedraz KN, Santos Junior MC. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014;12(2):1-7.
- Ramos GV, Guaraldo L, Japiassú AM, Bozza FA. Comparison of two databases to detect potential drug-drug interactions between prescriptions of HIV/AIDS patients in critical care. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(1):63-7.
- Davis WB, Wells SR, Kuller JA, Thorp JM Jr. Analysis of the risks associated with calcium channel blockade: implications for the obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol Surv*. 1997;52(3):198-201. Review.
- Xiao C, Gangal M, Abenheim HA. Effect of magnesium sulfate and nifedipine on the risk of developing pulmonary edema in preterm births. *J Perinat Med*. 2014;42(5):585-9.
- Neustein S, Dimich I, Shiang H, Bernstein H, Beilin Y. Cardiovascular consequences of the concomitant administration of nifedipine and magnesium sulfate in pigs. *Int J Obstet Anesth*. 1998;7(4):247-50.
- Nies AS, Shand DG. Hypertensive response to propranolol in a patient treated with methyldopa—a proposed mechanism. *Clin Pharmacol Ther*. 1973;14(5):823-6.
- Venter CP, Joubert PH, Buys AC. Severe peripheral ischaemia during concomitant use of beta blockers and ergot alkaloids. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6440):288-9.
- Beeley L. Drug interactions and beta blockers. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6455):1330-1.
- Sankar R. GABA(A) receptor physiology and its relationship to the mechanism of action of the 1,5-benzodiazepine clobazam. *CNS Drugs*. 2012;26(3):229-44. Review.
- Löscher W, Rogawski MA. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia*. 2012;53 Suppl 8:12-25.
- Short TG, Galletly DC, Plummer JL. Hypnotic and anaesthetic action of thiopentone and midazolam alone and in combination. *Br J Anaesth*. 1991;66(1):13-9.
- Meyer J. Drug-drug interactions with antipsychotics. *CNS Spectr*. 2007;12(12 Suppl 21):6-9. Review.
- Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MT, Klein TE, Callaghan JT; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(5):542-8.
- Bojanić Z, Bojanić N, Bojanić V, Lazović M. Drug interactions with diazepam. *Acta Med Medianae*. 2011;50(2):76-82.
- Murphy A, Wilbur K. Phenytoin-diazepam interaction. *Ann Pharmacother*. 2003;37(5):659-63.

32. Bachmann KA. Interações medicamentosas: um guia completo dos substratos, indutores e inibidores de enzimas do citocromo P450. 2a ed. São Paulo: Manole; 2006.
33. Spina E, Perucca E. Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 2:37-44. Review.
34. Vajda FJ, Eadie MJ. The clinical pharmacology of traditional antiepileptic drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):395-408. Review.
35. Mazhar F, Akram S, Haider N, Ahmed R. Overlapping of serotonin syndrome with neuroleptic malignant syndrome due to linezolid-fluoxetine and olanzapine-metoclopramide interactions: a case report of two serious adverse drug effects caused by medication reconciliation failure on hospital admission. *Case Rep Med*. 2016;2016:7128909.
36. Wittmann O, Sadot E, Bisker-Kassif O, Scolnik D, Tavor O, Glatstein MM. Neuroleptic malignant syndrome associated with metoclopramide use in a boy. *Am J Ther*. 2016;23(5):e1246-9. Review.
37. Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, Saad ED. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56(3):286-90.
38. Malone DC, Abarca J, Hansten PD, Grizzle AJ, Armstrong EP, Van Bergen RC, et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2004;44(2):142-51.
39. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(1):15-27.