

Potencial de incompatibilidade de medicamentos intravenosos em uma unidade pediátrica

Potential intravenous drug incompatibilities in a pediatric unit

Karla Dalliane Batista Leal¹, Ramon Weyler Duarte Leopoldino¹, Rand Randall Martins¹, Lourena Mafra Veríssimo¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar o potencial de incompatibilidade dos medicamentos intravenosos, identificando possíveis fatores de risco em uma unidade pediátrica. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional analítico do tipo transversal realizado na unidade de pediatria de um hospital de ensino no Brasil. Os dados foram coletados de junho a outubro de 2014 a partir da análise das prescrições de crianças (0 a 15 anos) hospitalizadas. Foram excluídas prescrições sem medicamento intravenoso e com posologia incompletas ou grafia inadequada. A associação entre as variáveis e o risco de potenciais incompatibilidades foi determinada pelo teste *t* de Student e ANOVA, considerando significativo para $p < 0,05$. Calculou-se o risco relativo com intervalo de confiança de 95% de cada medicamento envolvido.

Resultados: Duzentos e vinte e duas crianças participaram do estudo, 132 (59,5%) eram do gênero masculino, 118 (53,2%) tinham idade entre 0 a 2 anos e estiveram internados em média $7,7 \pm 2,3$ dias. Os medicamentos mais prescritos foram dipirona, penicilina G e ceftriaxona. Quase 85% das crianças apresentaram ao menos uma potencial incompatibilidade, razão de 1,2 incompatibilidades/paciente. Os tipos de incompatibilidades mais comuns foram: não testada (93,4%), precipitação (5,5%), turbidez (0,7%) e decomposição química (0,4%). Os fatores associados a potenciais incompatibilidades foram: número de medicamentos e a prescrição dos medicamentos diazepam, fenitoína, fenobarbital e metronidazol. **Conclusão:** A maioria das prescrições pediátricas apresentou potenciais incompatibilidades e a incompatibilidade não testada foi o tipo mais comum. O número de medicamentos e a prescrição dos medicamentos diazepam, fenobarbital, fenitoína e metronidazol foram fatores de risco para potenciais incompatibilidades.

Descritores: Fatores de risco; Administração intravenosa; Incompatibilidade de medicamentos; Criança

ABSTRACT

Objective: To investigate potential intravenous drug incompatibilities and related risk factors in a pediatric unit. **Methods:** A cross-sectional analytical study conducted in the pediatric unit of a university hospital in Brazil. Data on prescriptions given to children aged 0-15 years from June to October 2014 were collected. Prescriptions that did not include intravenous drugs and prescriptions with incomplete dosage regimen or written in poor handwriting were excluded. Associations between variables and the risk of potential incompatibility were investigated using the Student's *t* test and ANOVA; the level of significance was set at 5% ($p < 0.05$). Relative risks were calculated for each drug involved in potential incompatibility with 95% confidence interval.

Results: A total of 222 children participated in the study; 132 (59.5%) children were male and 118 (53.2%) were aged between 0 and 2 years. The mean length of stay was 7.7 ± 2.3 days. Dipyrone, penicillin G and ceftriaxone were the most commonly prescribed drugs. At least one potential incompatibility was detected in about 85% of children (1.2 incompatibility/patient ratio). Most incompatibilities detected fell into the non-tested (93.4%), precipitation (5.5%), turbidity (0.7%) or chemical decomposition (0.4%) categories. The number of drugs and prescription of diazepam, phenytoin, phenobarbital or metronidazole were risk factors for potential incompatibility. **Conclusion:** Most pediatric prescriptions involved potential incompatibilities, with higher prevalence of non-tested incompatibilities. The number of drugs and prescription of diazepam, phenobarbital, phenytoin or metronidazole were risk factors for potential incompatibilities.

Keywords: Risk factors; Drug therapy; Administration, intravenous; Drug incompatibility; Child

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

Autor correspondente: Lourena Mafra Veríssimo – Avenida General Gustavo Cordeiro de Farias – Petrópolis – CEP: 59012-570 – Natal, RN, Brasil – Tel.: (84) 3342-9824 – E-mail: lourenamafra@yahoo.com.br

Data de submissão: 21/4/2016 – Data de aceite: 25/5/2016

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082016AO3723



INTRODUÇÃO

Em virtude das condições clínicas de pacientes hospitalizados, o tratamento com medicamentos intravenosos é uma característica comum, entretanto, pode resultar em inúmeros riscos e danos ao paciente.^(1,2) A complexidade da farmacoterapia intravenosa, sobretudo da administração do medicamento, é a principal causa destes problemas. O processo de administração de medicamentos intravenosos é complexo por compreender varias etapas o que pode predispor a erros.^(3,4)

Erros de administração são bastante comuns em pediatria, sendo sua probabilidade de ocorrência em torno de 70%.⁽⁴⁾ Crianças são mais susceptíveis a erros devido ao uso de medicamentos *off label*, medicamentos com diversas dosagens, a falta de padronização dos regimes posológicos, a dose baseada no peso corporal, a imaturidade de órgãos e sistemas e a incapacidade de se comunicar adequadamente.^(3,5) Vijayakumar et al.⁽²⁾ constataram em seu estudo que as incompatibilidades correspondiam à maioria dos problemas de administração dos medicamentos intravenosos.

Incompatibilidade é uma interação física e/ou química inesperada entre duas ou mais substâncias quando em mistura, cuja segurança e eficácia do tratamento podem ser comprometidas pelo produto formado.⁽⁶⁾ Quanto à forma de ação, as incompatibilidades são classificadas em físicas e químicas. A primeira resulta em alterações visíveis na mistura (precipitação, turbidez, viscosidade, mudança de cor, liberação de gás) e a segunda causa degradação do fármaco por reações de decomposição (hidrólise, oxidação e reações químicas covalentes).^(6,7) Existem vários fatores relacionados às incompatibilidades, dentre eles, o mais importante é o potencial hidrogeniônico (pH), pois a maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracas e conseqüentemente uma mínima variação de pH pode suceder em uma incompatibilidade.^(6,8)

As incompatibilidades podem implicar em varias conseqüências, desde uma simples obstrução do cateter até o óbito. Na prática clínica, a incompatibilidade física é a mais provável de ocorrer.⁽⁸⁾ Deste modo, é necessária que a equipe multiprofissional esteja alerta para este problema, principalmente, em razão da escassa literatura disponível e do desconhecimento e/ou limitada capacitação dos profissionais. Diante disso, o farmacêutico, dada a sua formação centrada no medicamento, é o profissional mais qualificado para atuar nessas situações, devendo integra-se a essa equipe.^(2,7,9,10)

OBJETIVO

Avaliar o potencial de incompatibilidade dos medicamentos intravenosos bem como identificar possíveis fatores de risco em uma unidade pediátrica.

MÉTODOS

Desenho do estudo e população

Trata-se de um estudo observacional analítico do tipo transversal realizado na unidade pediátrica de um hospital universitário público, de médio porte, em Santa Cruz (RN), Brasil. Foram incluídos no estudo prescrições de crianças com idades máximas de 15 anos, hospitalizadas por mais de 24 horas e sob uso de pelo menos um medicamento pela via intravenosa. Excluíram-se prescrições com posologia incompletas ou com grafia inadequada. As prescrições foram selecionadas por conveniência entre os meses de junho a outubro de 2014.

Coleta de dados

Os dados foram coletados a partir da análise das prescrições na qual as variáveis do estudo foram: gênero, idade, motivo de internação hospitalar, número de medicamentos intravenosos, posologia, tempo de permanência hospitalar/presença e tipo de potenciais incompatibilidades (PI). Os medicamentos foram agrupados segundo a *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC) da Organização Mundial da Saúde (OMS).⁽¹¹⁾

Potenciais incompatibilidades

Foram consideradas PI a detecção na prescrição de dois ou mais medicamentos pela via intravenosa e descritos na literatura como incompatíveis físico e quimicamente. Destaca-se que não foi possível observar se houve a incompatibilidade, mas somente detectada a potencialidade de sua ocorrência durante a análise das prescrições. Para a classificação das PI utilizou-se a base de dados *Micromedex*® versão 2.0,⁽¹²⁾ sendo classificada em precipitação, turbidez, decomposição química, alteração de cor, variável e não testado. As categorias variáveis e não testado foram considerados incompatibilidades por não se terem estudos suficientes sobre os medicamentos ou pelos estudos apresentarem resultados conflitantes, possivelmente dispondo de riscos semelhantes as demais incompatibilidades.

Tamanho da amostra e análise estatística

No cálculo do tamanho da amostra considerou-se 50% a prevalência de PI, precisão absoluta de 7%, acréscimo de 10% para possíveis perdas e significância estatística de 5%. Foram analisadas 222 prescrições tabuladas no programa Excel® 2010 e analisados pelo *Statistical Package for the Social Sciences* - SPSS®, versão 18.0. As variáveis foram apresentadas de forma descritiva por média \pm desvio padrão e frequências absolutas e relativas, conforme o apropriado. Foram definidas a ra-

ção medicamento/paciente e PI/paciente, dividindo-se pelo total de pacientes o número de medicamentos e o número de PI, respectivamente. Para se determinar a associação entre as variáveis e o risco de PI, aplicou-se o teste *t* de Student e ANOVA, considerando significativos os valores de $p < 0,05$. Calculou-se o risco relativo com intervalo de confiança de 95% de cada medicamento envolvido com PI.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências e Saúde do Trairi, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, número de CAAE: 30951614.1.0000.5568.

RESULTADOS

Duzentos e vinte e duas crianças participaram do estudo. Destas 132 (59,5%) eram do gênero masculino, 118 (53,2%) tinham idade entre 0 a 2 anos e o tempo de internação médio foi de $7,7 \pm 2,3$ dias. O principal motivo de internação hospitalar foi doenças respiratórias. A razão de medicamentos/paciente foi igual a 2,5, nas quais 135 (60,8%) das crianças receberam até 2 medicamentos. Os medicamentos mais prescritos foram analgésicos (dipirona), penicilinas (penicilina potássica) e outros betalactâmicos (ceftriaxona) (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização da amostra

Características demográficas e clínicas	n (%)
Gênero masculino	132 (59,5)
Idade	
0 a 2 anos (n, %)	118 (53,2)
2,1 a 15 anos (n, %)	104 (46,8)
Motivo da internação	
Doenças respiratórias	104 (46,8)
GECA ^a	51 (23,0)
Celulite	16 (7,2)
Infecções diversas	23 (10,4)
Outros	28 (12,6)
Medicamentos	
Até 2	135 (60,8)
3 ou mais	87 (39,2)
Classes de medicamentos mais prescritos conforme (ATC/OMS)	
Analgésicos e antipiréticos (N02B)	176 (32,2)
Penicilinas (J01C)	127 (23,2)
Outros betalactâmicos (J01D)	57 (10,4)
Corticosteróides para uso sistêmico (H02A)	49 (9,0)
Antibacterianos aminoglicosídeos (J01G)	38 (6,9)
Antieméticos (A04A)	28 (5,1)
Propulsivos (A03F)	27 (4,9)
Gastroprotetores (A02B)	21 (3,8)
Anticonvulsivantes (N03A)	5 (0,9)
Ansiolíticos (N05B)	4 (0,7)

GECA^a: gastroenterocolite aguda. ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*; OMS: Organização Mundial da Saúde.

Conforme exposto na tabela 2, 185 (83,3%) crianças apresentaram ao menos uma PI entre medicamentos intravenosos, com uma razão de 1,2 PI/paciente. Os principais tipos de incompatibilidades encontrados nas prescrições foram: não testada (93,4%), precipitação (5,5%), turbidez (0,7%) e decomposição química (0,4%).

Tabela 2. Potencial de incompatibilidade de medicamentos intravenosos e seus tipos em prescrições pediátricas

	n (%)
Prescrições	
Com PI	185 (83,3)
Sem PI	37 (16,7)
Tipos de incompatibilidades	
Precipitação	15 (5,5)
Turbidez	2 (0,7)
Decomposição	1 (0,4)
Não testado	255 (93,4)

PI: potencial de incompatibilidade.

O número de medicamentos prescritos apresentou-se como fator de risco para PI (Tabela 3). Assim como, a prescrição dos medicamentos diazepam, fenitoína, fenobarbital e metronidazol estava associada a um maior risco de PI (Tabela 4).

Tabela 3. Fatores de risco para potencial de incompatibilidades de medicamentos intravenosos

Características demográficas e clínicas	PI		
	M	DP	Valor de p
Gênero			
Masculino	1,4	0,7	0,583 ^b
Feminino	1,5	0,7	
Idade			
0 a 2 anos	1,4	0,6	0,101 ^b
2,1 a 15 anos	1,5	0,8	
Tempo de internação			
1 a 8 dias	1,5	0,8	0,401 ^b
9 ou mais dias	1,4	0,7	
Medicamentos			
Até 2	1,1	0,2	0,000 ^{b*}
3 ou mais	2,1	0,7	
Motivo da internação			
Doenças respiratórias	0,9	0,6	0,623 ^c
GECA ^a	1,1	0,7	
Celulite	1,2	0,4	
Infecções diversas	1,4	0,5	
Outros	0,9	0,5	

^aValor de $p < 0,05$.

^bTeste *t* de Student; ^cTeste análise de variância.

PI: potencial de incompatibilidades; M: média; DP: desvio padrão; GECA^a: gastroenterocolite aguda.

Tabela 4. Medicamentos prescritos e o risco associado ao potencial de incompatibilidade de medicamentos intravenosos

Medicamentos	Prescrições n (%)	PI n (%)	RR	IC95%	
Amicacina	36 (13,2)	4 (11,1)	1,77	0,59	5,29
Aciclovir	1 (0,4)	1 (2,8)	15,60	0,96	254,71
Ceftriaxona	44 (16,1)	3 (8,3)	1,04	0,31	3,53
Diazepam	4 (1,5)	8 (22,2)	38,79*	11,01	136,59
Epinefrina	2 (0,7)	1 (2,8)	7,79	0,69	87,97
Fenitoína	2 (0,7)	3 (8,3)	24,77*	4,00	153,41
Fenobarbital	3 (1,1)	5 (13,9)	29,25*	6,68	128,02
Furosemida	4 (1,5)	1 (2,8)	3,88	0,42	35,63
Metoclopramida	27 (9,9)	1 (2,8)	0,55	0,07	4,17
Metronidazol	4 (1,5)	2 (5,6)	7,99*	1,41	45,15
Ondansetrona	21 (7,7)	3 (8,3)	2,28	0,65	8,03
Oxacilina	22 (8,1)	1 (2,8)	0,68	0,09	5,21
Penicilina potássica	103 (37,7)	3 (8,3)	0,39	0,12	1,30

* Risco relativo significativo.

PI: potencial de incompatibilidade; RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança de 95%.

DISCUSSÃO

O estudo sugere que PI é comum em pediatria e põe em evidência a relevância de questões relacionadas à segurança da administração de medicamentos intravenosos. Ademais, há poucos os estudos de incompatibilidades em pediatria, sendo este o primeiro a tratar do tema no país e a abordar os riscos associados às incompatibilidades medicamentosas.

Cerca de 80% das crianças tiveram PI, diferente de alguns autores que observaram poucas combinações entre medicamentos incompatíveis em terapia intensiva.^(1,9,13) Isso se deve ao fato de que as PI são impedidas antes de acontecerem por medidas e estratégias preventiva nas unidades hospitalares, entretanto, não descarta as incompatibilidades como um problema para administração do medicamento.⁽²⁾

Estudos de compatibilidade entre medicamentos são escassos e dos poucos existentes, grande parte é inadequada à prática clínica.⁽⁸⁾ Deste modo, ressalta-se neste estudo a elevada prevalência de incompatibilidade não testada, sendo a dipirona o principal medicamento envolvido nesta categoria de incompatibilidade. A dipirona ilustra bem a problemática das PI não testadas, devido ao fato de não ser comercializada em muitos países, como os Estados Unidos, não há interesse na publicação de estudos por países com maior tradição científica.⁽¹⁴⁾ Além disso, a profusão de novos medicamentos no mercado e seu uso *off-label* muito comum em pediatria contribui para este cenário. Um bom exemplo seria a decomposição química ocorrida entre a penicilina potássica e o fenobarbital em concentrações de 500.000UI/ml e 65mg/ml, respectivamente, entretanto, não testadas em concentrações menores, como as

empregadas em pediatria.⁽¹²⁾ Logo, a falta de informações sobre compatibilidade propicia o uso inseguro de medicamentos pelo risco de incompatibilidade durante a coadministração ou de infecções e/ou trombose quando se introduz um acesso venoso desnecessariamente.⁽⁸⁾

As incompatibilidades estão fortemente associadas ao número de medicamentos prescritos. De maneira análoga a interações medicamentosas, o número de medicamentos associa-se ao risco de PI.⁽¹⁵⁾ Assim, a presença de diazepam, fenobarbital, fenitoína e metronidazol na prescrição propicia a ocorrência de incompatibilidades. O envolvimento destes medicamentos com PI pode ser devido às incompatibilidades que possuem com a dipirona e penicilina potássica, medicamentos mais frequentes nas prescrições.⁽¹²⁾ Ademais, deve-se ressaltar que o fenobarbital e a fenitoína são fármacos com pH extremo e como o pH é o principal fator de incompatibilidade, tais medicamentos estão mais propensos a sofrerem interações químicas e físico-químicas.^(6,8)

Administrar medicamentos é um processo complexo que requer certos cuidados a fim de evitar problemas como erros antes, durante ou depois da administração e/ou problemas de incompatibilidades.⁽⁴⁾ Dentre os cuidados, citamos a orientação e o treinamento da equipe de enfermagem quanto ao preparo, administração e possíveis incompatibilidades medicamentosas; a elaboração de procedimentos operacionais padrão e de informativos dos medicamentos mais usados na prática e ao uso de catéter multi-lúmen.^(1,13,16,17) Neste contexto, o envolvimento do farmacêutico com a farmacoterapia traz enormes benefícios para os serviços de saúde, pois este profissional é capaz de esclarecer a equipe multiprofissional e conduzi-la à melhor solução dos problemas.⁽²⁾

Conforme dito anteriormente, este é o primeiro estudo sobre incompatibilidade de medicamentos intravenosos em pediatria no país e trouxe os fatores de risco para PI como importante contribuição. A principal limitação deste trabalho foi à análise somente da prescrição, não sendo observado se os medicamentos prescritos foram realmente administrados de forma que pudesse ocasionar a incompatibilidade. Outras limitações foram o foco do estudo apenas nas prescrições e nas PI, o desenho do estudo (transversal) não permite o acompanhamento detalhado das incompatibilidades de cada paciente e a não inclusão de soluções, eletrólitos e nutrição parenteral nas análises de incompatibilidades.

Para o melhor entendimento do problema mais estudos sobre compatibilidade entre medicamentos intravenosos e suas repercussões na prática clínica são necessários, ressalta-se ainda como objetivo deste grupo o desenvolvimento de pesquisas voltadas para a mensuração de risco de incompatibilidades através de estudos

transversais e em outras clínicas. Contudo, também se mostra essencial a execução de novos ensaios laboratoriais voltados, principalmente, para o entendimento do potencial de incompatibilidades físico-químicas das interações não testadas.

CONCLUSÃO

No presente estudo, a maioria das prescrições pediátricas apresentou potenciais incompatibilidades e a incompatibilidade não testada foi o tipo mais comum. O número de medicamentos e a prescrição dos medicamentos diazepam, fenobarbital, fenitoína e metronidazol estiveram associados a um maior risco de potenciais incompatibilidades.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à direção e à equipe da unidade pediátrica do hospital no qual este estudo foi realizado, por viabilizarem e colaborarem com a coleta de dados.

REFERÊNCIAS

1. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(19):1834-40.
2. Vijayakumar A, Sharon EV, Teena J, Nobil S, Nazeer I. A clinical study on drug-related problems associated with intravenous drug administration. *J Basic Clin Pharm*. 2014;5(2):49-53.
3. Doherty C, Mc Donnell C. Tenfold medication errors: 5 years' experience at a university-affiliated pediatric hospital. *Pediatrics*. 2012;129(5):916-24.
4. McDowell SE, Mt-Isa S, Ashby D, Ferner RE. Where errors occur in the preparation and administration of intravenous medicines: a systematic review and Bayesian analysis. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(4):341-5. Review.
5. Gonzales K. Medication administration errors and the pediatric population: a systematic search of the literature. *J Pediatr Nurs*. 2010;25(6):555-65. Review.
6. Secoli SR, Pérez-Esquirol E, de las Heras-Matellán MJ, Vendrell-Bosh L, Ballarín-Alins E. [Incompatibilities in intravenous therapy: what can be done to prevent them?]. *Enferm Clin*. 2009;19(6):349-53. Spanish.
7. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(4):348-57. Review. Erratum in: *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(16):1431.
8. Kanji S, Lam J, Johanson C, Singh A, Goddard R, Fairbairn J, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1890-8. Review.
9. Gikic M, Di Paolo ER, Pannatier A, Cotting J. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci*. 2000;22(3):88-91.
10. Nguyen HT, Pham HT, Vo DK, Nguyen TD, van den Heuvel ER, Haaijer-Ruskamp FM, et al. The effect of a clinical pharmacist-led training programme on intravenous medication errors: a controlled before and after study. *BMJ Qual Saf*. 2014;23(4):319-24.
11. World Health Organization (WHO). WHO Collaborating Centre on Drug Statistics Methodology. ACT/DDD Index 2016 [Internet]. Oslo, Noruega: WHO; 2015. [cited 2016 Apr 15]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
12. Micromedex Solutions® Healthcare Series of Database Versão 2.0 [Internet]. Greenwood Village (CO): Thomson Micromedex; 2016. [cited 2016 Apr 15]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>
13. Machotka O, Manak J, Kubena A, Vlcek J. Incidence of intravenous drug incompatibilities in intensive care units. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(4):652-6.
14. Food and Drug Administration (FDA). List of drug products that have been withdrawn or removed from the market for reasons of safety or effectiveness [Internet]. Federal Register. 1998;63(195):54082-9 [cited 2016 May 25]. Available from: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1998-10-08/pdf/98-26923.pdf>
15. Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruiz Merino G, De la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1160-9.
16. Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo A, Mora-García T, Fernandez-Llamazares CM, Echarri-Martínez L, López-Herce J, et al. Development of a compatibility chart for intravenous Y-site drug administration in a pediatric intensive care unit. *J Infus Nurs*. 2012;35(2):109-14.
17. Perez M, Décaudin B, Foinard A, Barthélémy C, Debaene B, Lebuffe G, et al. Compatibility of medications during multi-infusion therapy: a controlled in vitro study on a multilumen infusion device. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015;34(2):83-8.