

In(compatibilidade) de medicamentos intravenosos em unidades críticas: coorte de adultos

In(compatibility) of intravenous drugs in critical units: adult cohort

In(compatibilidad) de medicamentos intravenosos en unidades críticas: cohorte de adultos

Julia Helena Garcia¹

ORCID: 0000-0002-0618-4168

Jeiel Carlos Lamonica Crespo¹

ORCID: 0000-0002-6910-9819

Alina Yukie Handa¹

ORCID: 0000-0001-9876-1219

Kátia Grillo Padilha¹

ORCID: 0000-0002-6440-4667

Silvia Regina Secoli¹

ORCID: 0000-0003-4135-6241

¹Universidade de São Paulo. São Paulo, São Paulo, Brasil.

Como citar este artigo:

Garcia JH, Crespo JCL, Handa AY, Padilha KG, Secoli SR. In(compatibility) of intravenous drugs in critical units: adult cohort. Rev Bras Enferm. 2021;74(2):e20200501. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0501>

Autor Correspondente:

Julia Helena Garcia

E-mail: jhgmogi@yahoo.com.br



EDITOR CHEFE: Dulce Barbosa

EDITOR ASSOCIADO: Mitzy Reichembach

Submissão: 16-07-2020

Aprovação: 01-11-2020

RESUMO

Objetivos: analisar as (in)compatibilidades potenciais de medicamentos intravenosos com base no aprazamento de horários realizado pela equipe de enfermagem. **Métodos:** coorte histórica (retrospectiva) com 110 adultos de unidades críticas. Identificaram-se medicamentos intravenosos aprazados de modo concomitante, cujas duplas foram analisadas quanto à (in) compatibilidade por meio do sistema de *screening* Trissel's™ 2 Compatibility IV-Micromedex 2.0. Utilizou-se estatística paramétrica e não paramétrica segundo natureza da variável. **Resultados:** identificaram-se 565 duplas de medicamentos. Destas, 44,9% foram compatíveis; e 8,8%, potencialmente incompatíveis. A maioria das duplas potencialmente incompatíveis envolveu substâncias com pH alcalino como fenitoína (32%) e bicarbonato de sódio (8%) e ácidos fracos como midazolam (12%) e dobutamina (6%), as quais poderiam resultar em precipitação. **Conclusões:** quase metade das misturas aprazadas simultaneamente foi compatível, aspecto que, indiretamente, reflete o trabalho orquestrado entre a equipe de enfermagem e o farmacêutico clínico nas discussões e decisões acerca do aprazamento de horários. **Descritores:** Administração Intravenosa; Incompatibilidade de Medicamentos; Unidades de Terapia Intensiva; Enfermagem de Cuidados Críticos; Educação em Enfermagem.

ABSTRACT

Objectives: To analyze potential (in)compatibilities of intravenous drugs based on the scheduling prepared by the nursing team. **Methods:** historic cohort (retrospective) with 110 adults in critical units. Intravenous medications were identified concomitantly, whose pairs were analyzed for (in) compatibility using the screening system Trissel's™ 2 Compatibility IV-Micromedex 2.0. Parametric and non-parametric statistic were used according to the nature of the variable. **Results:** 565 pairs of drugs were identified. Of these, 44.9% were compatible; and 8.8%, potentially incompatible. Most potentially incompatible pairs involved substances with alkaline pH such as phenytoin (32%) and sodium bicarbonate (8%) and weak acids such as midazolam (12%) and dobutamine (6%), which could result in precipitate formation. **Conclusions:** almost half of the mixtures simultaneously administrated was compatible, which indirectly reflects in the organized work between the nursing team and the clinical pharmacist in the discussions and decisions related to time scheduling. **Descriptors:** Intravenous Administration; Incompatibility of Drugs; Intensive Care Units; Critical Care Nursing; Nursing Education.

RESUMEN

Objetivos: analizar las (in)compatibilidades potenciales de medicamentos intravenosos basado en el aplazamiento de horarios realizado por equipo de enfermería. **Métodos:** cohorte histórica (retrospectiva) con 110 adultos de unidades críticas. Identificaron medicamentos intravenosos aplazados de modo concomitante, cuyas duplas han analizadas cuanto a la (in)compatibilidad por medio del sistema de *screening* Trissel's™ 2 Compatibility IV-Micromedex 2.0. Utilizó estadística paramétrica y no paramétrica segundo naturaleza de la variable. **Resultados:** identificaron 565 duplas de medicamentos. De estas, 44,9% compatibles; y 8,8%, potencialmente incompatibles. Mayoría de las duplas potencialmente incompatibles envolvió substancias con pH alcalino como fenitoína (32%) y bicarbonato de sodio (8%) y ácidos débiles como midazolam (12%) y dobutamina (6%), las cuales podrían resultar en precipitación. **Conclusiones:** casi mitad de las misturas aplazadas simultáneamente fue compatible, aspecto que, indirectamente, refleja el trabajo orquestrado entre el equipo de enfermería y el farmacéutico clínico en las discusiones y decisiones acerca del aplazamiento de horarios. **Descritores:** Administración Intravenosa; Incompatibilidad de Medicamentos; Unidades de Cuidados Intensivos; Enfermería de Cuidados Críticos; Educación en Enfermería.

INTRODUÇÃO

Em diferentes cenários assistenciais, o uso seguro de medicamentos é considerado, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o terceiro desafio global no âmbito da segurança do paciente. Custos relativos aos danos causados por Erros de Medicação (EM) são estimados em US\$ 42 bilhões por ano no mundo⁽¹⁾. Práticas inseguras relativas à administração de medicamentos, incluindo infusão de medicamentos intravenosos (IV) incompatíveis, representam um dos eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) mais frequentes durante a hospitalização, e podem resultar em danos irreversíveis, os quais são muitas vezes evitáveis⁽²⁾.

Incompatibilidade entre medicamentos (IN) ocorre quando dois ou mais medicamentos são combinados em mesma solução ou recipiente e provocam um fenômeno físico-químico indesejável, cujo produto final pode apresentar modificação do estado físico⁽³⁾. Infusões simultâneas de medicamentos incompatíveis podem resultar na administração de subdose dos medicamentos; em obstrução de cateteres, com conseqüente perda do dispositivo intravenoso; na formação de precipitados que pode causar flebites ou tromboembolismo pulmonar; na evolução para quadros sépticos; ou em morte⁽⁴⁻⁸⁾. Desse modo, a IN pode comprometer a eficácia terapêutica do medicamento e afetar a estabilidade clínica de pacientes críticos, especialmente porque muitos medicamentos possuem efeitos dose-dependentes^(7,9).

Pacientes críticos são altamente vulneráveis à IN. A gravidade e instabilidade dos quadros clínicos, a complexidade do regime terapêutico, a coadministração de medicamentos com osmolaridade e potencial hidrogeniônico (pH) distintos, sobrepostas ao limitado número de acessos venosos ou vias de cateteres, contribuem para a ocorrência de IN^(4-6,10-13).

Adicionalmente, há o problema do aprazamento dos horários de administração dos medicamentos de maneira concomitante^(10,14). Estudos apontam que o aprazamento realizado pela equipe de enfermagem retrata uma concentração de medicamentos em determinados horários, os quais parecem ter relação com a rotina institucional. Independentemente da via de administração ou da ação farmacológica, os horários de administração de medicamentos parecem ocorrer de modo invariável nos diferentes serviços^(13,15-16). Essa prática de adotar horários-padrão, geralmente horas (h) pares – 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 0, 2, 4 e 6h –, distantes de trocas de plantão e horários de visitas pode ocasionar IN, uma vez que são desconsideradas variáveis interferentes na sua ocorrência, tais como o pH dos medicamentos, fabricantes dos produtos, tipo de diluente e de infusão, concentração final da mistura, tempo de contato entre os medicamentos, condições de preparo dos medicamentos (temperatura e luminosidade) e o uso de dispositivo multilúmens (p.ex., Y)⁽¹⁴⁾.

Dada a importância do aprazamento dos horários para a administração de medicamentos na precipitação de IN e em razão do protagonismo da equipe de enfermagem, elaborou-se o presente estudo.

OBJETIVOS

Analisar (in)compatibilidades potenciais de medicamentos (IPM) intravenosos, com base no aprazamento de horários realizado

pela equipe de enfermagem na admissão e na alta de pacientes internados em unidades de cuidado crítico.

MÉTODOS

Aspecto ético

Esta pesquisa é parte do estudo “Segurança de Pacientes em Unidades de Terapia Intensiva”, cujo objetivo foi analisar a influência de distintas variáveis (pacientes, recursos humanos, cultura de segurança) na ocorrência de eventos adversos em unidades críticas⁽¹⁷⁾. Desse modo, o projeto encontra-se em conformidade com as diretrizes da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP).

Desenho, local do estudo e período

O estudo consiste em uma coorte histórica (retrospectiva) de pacientes adultos internados em unidades críticas (Unidade de Terapia Intensiva – UTI; e Semi-Intensiva – SI) de um Hospital Universitário da cidade de São Paulo. Trata-se de um hospital geral, cuja assistência médico-hospitalar é de média complexidade. As unidades críticas, destinadas ao atendimento de adultos submetidos a tratamento clínico e/ou cirúrgico, totalizam 20 leitos, sendo 12 de UTI e 8 de SI⁽¹⁸⁾.

A elaboração deste estudo observacional foi norteada pelas diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

População ou amostra; critérios de inclusão e exclusão

A amostra consecutiva foi composta por 110 pacientes adultos (≥ 18 anos), que utilizaram dois ou mais medicamentos administrados por via intravenosa, estiveram internados no período de maio a julho de 2012, com tempo de permanência na UTI ou SI maior ou igual a 72 horas. Excluíram-se os prontuários de pacientes cujos dados relativos à prescrição estavam incompletos.

Protocolo do estudo

Os dados foram obtidos por meio da consulta ao banco original do estudo no ano de 2015, o qual permitiu a extração das variáveis demográficas (sexo, idade), clínicas (número de comorbidades, procedência, unidade de hospitalização, tipo de internação, *Simplified Acute Physiology Score II* – SAPSII), da evolução clínica (condição de alta [sobrevivente ou óbito], *Nursing Activities Score* – NAS) e das relativas ao regime terapêutico (número de prescritores, número de medicamentos prescritos, nome dos medicamentos, horários de aprazamento e dia da prescrição [admissão e alta]).

Por meio da prescrição médica, identificaram-se os medicamentos IV aprazados de modo simultâneo (mesmo horário), que formaram duplas cuja (in)compatibilidade foi analisada. Na identificação da (in)compatibilidade, considerou-se que todos os medicamentos IV aprazados no mesmo horário foram

coadministrados na mesma via, independentemente do número de dispositivos venosos. Foram analisados todos os medicamentos aprazados e administrados de forma contínua ou intermitente em dispositivo Y, à exceção de soluções cristaloides/coloides e nutrição parenteral.

A (in)compatibilidade foi verificada por meio do software on-line Trissel's™ 2 Compatibility IV, hospedado na base de dados Micromedex 2.0°, com acesso realizado pelo portal CA-PES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior⁽¹⁹⁾.

As duplas de medicamentos foram analisadas quanto à (in) compatibilidade no método e infusão por “dispositivos em Y” e classificadas em “incompatíveis”, “compatibilidade variável” e “medicamentos não testados”. Denominam-se “incompatíveis” os medicamentos que apresentam alteração físico-química, quando misturados durante a infusão em dispositivo em Y; a “compatibilidade variável” é atribuída quando há divergência nos resultados de compatibilidade entre os medicamentos fornecidos por diferentes fabricantes; e “medicamentos não testados” são aqueles cuja dupla de medicamentos não foi testada⁽²⁰⁾.

Considerou-se incompatibilidade potencial entre medicamentos (IPM) a possibilidade teórica de haver alteração de compatibilidade dos medicamentos decorrente da infusão simultânea destes por dispositivos em Y.

Análise dos dados e estatística

Utilizou-se o software R 3.5.1 e estabeleceu-se o nível de significância de 5%. No tratamento estatístico, variáveis categóricas foram apresentadas em tabelas e gráficos (frequência absoluta e relativa). Para variáveis quantitativas, calcularam-se média e desvio-padrão (DP). As médias foram comparadas pelo teste de Wilcoxon, teste de McNemar e teste T pareado. Na análise inferencial, a distribuição dos dados foi testada quanto à normalidade para a seleção de testes paramétricos ou não paramétricos.

RESULTADOS

Características dos pacientes

A maioria dos pacientes pertencia ao sexo masculino (52,7%; n = 58), foi oriunda de unidades críticas, centro cirúrgico ou pronto-socorro (87,2%; n = 96) e internada na UTI (77,3%; n = 85) com diagnóstico clínico (61%; n = 67). A média de idade e tempo de internação foram 62,9 anos ($\pm 16,3$) e 7,2 dias ($\pm 4,7$), respectivamente. O escore SAPSII foi de 48,6 ($\pm 24,9$); e a mortalidade, de 14,6% (n = 16) (Tabela 1).

Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e de evolução dos pacientes críticos — 2015, Hospital Universitário, São Paulo, São Paulo, Brasil, (N = 110)

Variáveis demográficas, clínicas e de evolução	N = 110	
	n (%)	Média (\pm DP)
Gênero		
Masculino	58 (52,7)	
Feminino	52 (47,3)	
Idade		62,9 (16,3)
Número de comorbidades		2,3 ($\pm 1,8$)
Procedência		
Pronto-socorro	48 (43,6)	
UTI, UCSI e Centro cirúrgico	48 (43,6)	
Enfermaria	14 (12,8)	
Local de hospitalização		
UTI	85 (77,3)	
UCSI	25 (22,7)	
Tipo de internação		
Clínica	67 (61,0)	
Cirúrgica	43 (39,0)	
Tempo de permanência		7,2 ($\pm 4,7$)
SAPSII		48,6 ($\pm 24,9$)
Condição de alta		
Sobrevivente	94 (85,4)	
Não sobrevivente	16 (14,6)	

Nota: DP – desvio-padrão; UTI – Unidade de Terapia Intensiva; UCSI – Unidade de Cuidados Semiintensivos; SAPSII – Simplified Acute Physiology Score II.

Infusões simultâneas de medicamentos: admissão e alta hospitalar

Do total da amostra, verificou-se que 41,8% (n = 46) apresentaram infusões simultâneas de medicamentos que resultaram em IPM. Destes, a maioria (71,8%; n = 33) apresentou a incompatibilidade na admissão; 6,5% (n = 3), na alta; e 21,7% (n = 10), em ambos os dias de análise.

A admissão apresentou média de 1,8 ($\pm 1,1$) duplas de medicamentos incompatíveis; e no momento de alta do paciente, 2,3 ($\pm 1,5$) de duplas. Em ambos os dias, a média foi de 1,7 ($\pm 0,5$). Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dias (p = 0,796) (teste T pareado).

Houve maior número de medicamentos prescritos, prescritores, dispositivos vasculares e maior carga de trabalho na admissão em comparação ao dia da alta (Tabela 2).

Tabela 2 – Características terapêuticas e de evolução dos pacientes críticos — 2015, Hospital Universitário, São Paulo, São Paulo, Brasil, (N = 110)

Variáveis relativas ao regime terapêutico e de evolução	Admissão		Alta		Valor de p
	n (%)	Média (\pm DP)	n (%)	Média (\pm DP)	
Número de medicamentos prescritos		6,1 ($\pm 2,5$)		3,5 ($\pm 2,4$)	$\leq 0,001^*$
Número de prescritores		1,7 ($\pm 0,8$)		1,2 ($\pm 0,5$)	$\leq 0,001^{**}$
Dispositivos vasculares		1,9 ($\pm 0,7$)		1,3 ($\pm 0,5$)	$\leq 0,001^{**}$
Medicamentos infundidos de forma contínua	66 (60%)		21 (19%)		$\leq 0,001^{***}$
Medicamentos infundidos de forma intermitente	110 (100%)		98 (89%)		$= 0,001^{***}$
NAS		56,1 ($\pm 14,5$)		47,5 ($\pm 11,4$)	$\leq 0,001^*$

Nota: DP – desvio-padrão; NAS – Nursing Activities Score. *Teste T pareado; **Teste de Wilcoxon; ***Teste de McNemar.

Aprazamento dos medicamentos intravenosos

Foram aprazadas 3.772 doses de medicamentos IV. A maioria delas (69,5%; n = 2.625) ocorreu na admissão do paciente e, dentre estas, a metade das doses (51%; n = 1337) foi aprazada no turno da noite (19h às 7h). No momento da alta, mais da metade das doses (56,3%; n = 589) foi aprazada no turno diurno (7h às 19h).

Na análise do aprazamento simultâneo de medicamentos, identificaram-se 565 duplas distintas. Dentre elas, quase a metade (44,9%; n = 254) foi considerada compatível; 26,1% (n = 147) foram classificadas como medicamento não testado; 11,4% (n = 64) apresentaram compatibilidade variável; 8,8% (n = 50) resultaram em "Informação não disponível" e 8,8% (n = 50) foram incompatíveis.

No grupo "Informação não disponível", foram incluídos medicamentos que não foram identificados na base, como dipirona sódica (78%; n = 39); glicose 50% (14%; n = 7) e terlipressina (8%; n = 4).

Na admissão, as duplas de medicamentos incompatíveis foram aprazadas, predominantemente, às 10h (32%; n = 17) e 16h (32%; n = 17). Na alta, o aprazamento ocorreu, mais frequentemente, às 6h (14%; n = 7) e 8h (12%; n = 6) (Figura 1).

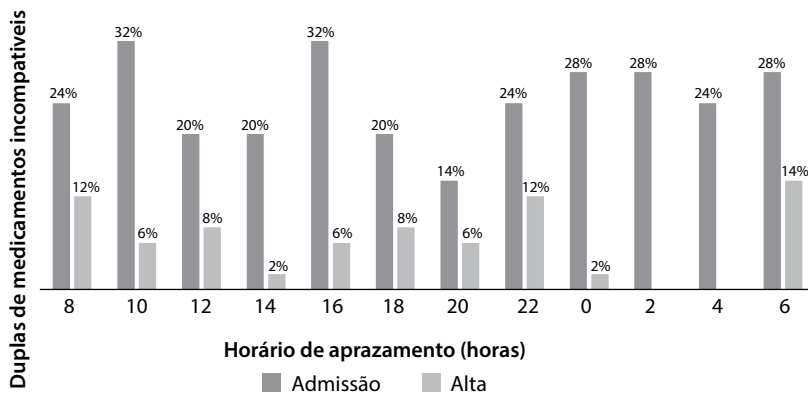


Figura 1 – Horário de infusão das duplas de medicamentos incompatíveis, relacionado com o dia em que foram administradas — 2015, Hospital Universitário, São Paulo, São Paulo, Brasil, (N = 110)

Tabela 3 – Quinze duplas mais frequentes de medicamentos potencialmente incompatíveis nos pacientes críticos e respectivas alterações físico-químicas potenciais — 2015, Hospital Universitário, São Paulo, São Paulo, Brasil, (N = 110)

Duplas de medicamentos potencialmente incompatíveis (pH)	Alteração físico-química potencial	Pacientes com prescrição da dupla n (%)
Midazolam (pH 3,0) × Omeprazol sódico (pH 8,0–10,0)	Alteração na cor e precipitação	11 (23,9%)
Bicarbonato de sódio (pH 7,0–8,5) × Norepinefrina (pH 3,0–4,5)	Decomposição química	6 (13%)
Dobutamina (pH 2,5–5,5) × Ceftriaxona sódica (pH 5,0–8,5)	Formação de partículas e/ou alteração de cor	5 (10,8%)
Clindamicina (pH 5,5–7,0) × Ceftriaxona sódica (pH 5,0–8,5)	Decomposição química	5 (10,8%)
Imipenem+cisplatina (pH 6,5–8,5) × Amiodarona (pH 4,0)	Alteração da cor	4 (8,7%)
Haloperidol (pH 3,0–3,8) × Ceftriaxona sódica (pH 5,0–8,5)	Formação de partículas e/ou alteração de cor	4 (8,7%)
Fenitoína (pH 12,0) × Fentanila (pH 4,0–7,5)	Precipitação	3 (6,5%)
Dobutamina (pH 2,5–5,5) × Hidrocortisona (pH 7,0–8,0)	Formação de partículas e/ou alteração de cor	3 (6,5%)
Midazolam (pH 3,0) × Bicarbonato de sódio (pH 7,0–8,5)	Formação de partículas e/ou alteração de cor	3 (6,5%)
Furosemida (pH 8,0–9,3) × Ondansetrona (pH 3,0–4,0)	Formação de partículas e/ou alteração de cor	3 (6,5%)
Bicarbonato de sódio (pH 7,0–8,5) × Amiodarona (pH 4,0)	Turvação após uma hora e precipitação	2 (4,3%)
Dobutamina (pH 2,5–5,5) × Piperacilina + Tazobactam (pH 1,8–3,0)	Turvação	2 (4,3%)
Piperacilina + Tazobactam (pH 1,8–3,0) × Insulina (pH 7,0–7,8)	Aparecimento de neblina e formação de partículas	2 (4,3%)
Metoclopramida (pH 4,5–6,5) × Cefepima (pH 4,0–6,0)	Turvação	2 (4,3%)
Fenitoína (pH 12,0) × Furosemida (pH 8,0–9,3)	Precipitação	2 (4,3%)

Nota: pH – potencial hidrogeniônico.

(In)compatibilidades de medicamentos intravenosos

As 50 duplas classificadas como incompatíveis foram constituídas por medicamentos infundidos de modo contínuo × intermitente (52%; n = 26), como as misturas que envolviam medicamentos sedativos e vasoativos com antibióticos, corticoides e diuréticos; em seguida, de modo intermitente × intermitente (42%; n = 21), como furosemida e ondansetrona; e de modo contínuo × contínuo (6%; n = 3), como dobutamina × piperacilina + tazobactam.

Nas duplas, 40% (n = 20) tinham substâncias com pH básico, como a fenitoína (32%; n = 16) e o bicarbonato de sódio (8%; n = 4); e ácidos fracos, como midazolam (12%; n = 6) e dobutamina (6%; n = 3).

A combinação midazolam × omeprazol foi a mais frequente nos pacientes (23,9%; n = 11), seguida de bicarbonato de sódio × norepinefrina (13%; n = 6) e dobutamina × ceftriaxona sódica 10,8% (n = 5). Os antibióticos ceftriaxona, clindamicina, piperacilina + tazobactam e cefepima, combinados entre si ou com outras substâncias, tiveram frequência de 45,6% (n = 26) (Tabela 3).

As reações decorrentes da IMP identificadas com base no aprazamento poderiam resultar no aparecimento de precipitação (50%; n = 25), formação de partículas e/ou alteração de cor (20%; n = 10); turvação (14%; n = 7); decomposição química (6%; n = 3); aparecimento de neblina (4%; n = 2), formação de óleo livre na emulsão (4%; n = 2) e alteração na cor (2%; n = 1).

A fenitoína coadministrada com outros 16 medicamentos distintos — dentre os alcalinos, furosemida, imipenem + cisplatina e tiopental; e os ácidos, ceftriaxona, clindamicina, dobutamina, dopamina, fentanila, insulina, metilprednisolona, midazolam, nitroprussiato de sódio, piperacilina + tazobactam, ranitidina, tiamina, vancomicina — poderia resultar no aparecimento de precipitação em todas as misturas.

DISCUSSÃO

Incompatibilidade potencial entre medicamentos

O aprazamento de medicamentos IV em horários simultâneos em unidades críticas, que incluiu a análise de 3.772 doses, foi maior na admissão do paciente e ocorreu preferencialmente nos horários das 10h e 16h. Quase metade das duplas de medicamentos infundidos foi compatível (44,9%). Dentre as incompatíveis (8,8%), os medicamentos que apresentam pH extremos ($4,5 \leq \text{pH} \leq 12,0$) foram os mais envolvidos no fenômeno, que potencialmente causaria reações de precipitação.

Nesta coorte, a predominância de medicamentos IV na admissão pode ser atribuída à gravidade clínica do paciente, expressa pelo escore de mortalidade mais elevado (SAPSII), média de idade (> 60 anos), maior número de prescritores e presença de polifarmácia IV. A maioria dos pacientes (60%) recebeu medicamentos em infusão contínua por meio de um número limitado de acessos venosos (média de 1,9), aspecto que, em tese, poderia aumentar a possibilidade de IPM. O número insuficiente de dispositivo IV, muitas vezes verificado em unidades críticas⁽²¹⁾, representa um risco para IPM, especialmente se sobreposto ao modo de infusão⁽⁵⁾.

Em consonância com outros autores, predominou, na amostra, a infusão contínua^(5-6,11,14,22-23). Esse modo de administração bastante útil no contexto do cuidado crítico foi usado preferencialmente para medicamentos de meia-vida biológica curta (catecolaminas) ou para aqueles que requeriam concentração sanguínea constante (fentanila + midazolam). Essa estratégia que promove a mistura dos medicamentos, geralmente por um tempo de contato de horas, pode resultar em IPM, sobretudo na vigência de mistura de agentes com pH ácido e alcalino, algumas evidenciadas nesta coorte. As duplas de medicamentos infundidas de modo contínuo mais frequentemente envolvidas em IPM foram usadas, sobretudo, na sedação dos pacientes, achado plausível com o ambiente de cuidado e recomendado em diretrizes internacionais⁽²⁴⁾.

Outro aspecto que merece consideração especial, em relação à possibilidade de IPM, em especial pelo envolvimento direto do enfermeiro, diz respeito aos horários em que foram aprazados os medicamentos de modo simultâneo. A maioria das doses foi aprazada para as 10h (manhã), 16h (tarde) e 2h e 6h (noite). A concentração de aprazamento nesses horários, nos momentos analisados (admissão e alta), foi corroborada por estudos prévios conduzidos em unidades críticas, os quais, aos moldes desta coorte, tampouco observaram o uso de horas ímpares como rotina de administração de medicamentos^(2,13,22,25-26). A padronização de horários, ainda que favoreça a organização do serviço e esteja adaptada às rotinas institucionais como logística da distribuição dos medicamentos pela farmácia e assistência de enfermagem, pode limitar a análise e o julgamento crítico do enfermeiro quanto ao pico de ação, características físico-químicas dos medicamentos, interações medicamentosas e potenciais IPM^(13-15,25).

A despeito da performance do aprazamento de horários, quase metade das duplas de medicamentos infundidas foi compatível. Esse achado dissonante de estudos prévios conduzidos em UTI, que apontaram frequência inferior de compatibilidade (21,5%)⁽¹¹⁾, pode ser atribuído a algumas particularidades do cenário do estudo. Nas unidades investigadas, o farmacêutico clínico avalia,

diariamente, as prescrições médicas, a fim de identificar potenciais problemas relativos aos medicamentos, como interações medicamentosas e IPM. Intervenções realizadas por farmacêuticos, as quais incluem ajustes nos horários do aprazamento das prescrições, alteração do modo de infusão dos medicamentos ou na sugestão da combinação de duplas nos dispositivos de acesso venoso, podem contribuir para a redução de IPM^(11,27). Adicionalmente, no posto de enfermagem, há o manual de diluição de medicamentos IV e o guia de (in)compatibilidade ilustrativo com os agentes mais frequentemente usados, os quais podem ser consultados no momento do aprazamento e administração.

A avaliação da (in)compatibilidade representa um dos 13 certos da administração dos medicamentos, que, no âmbito da UTI, pela complexidade da terapia, sinaliza um dos principais pontos. A existência de equívocos ou negligência na avaliação desse atributo resultará em violação de princípios básicos de responsabilidade profissional⁽²⁸⁾. Manuais de consulta acerca de IPM, dupla checagem do aprazamento (enfermeiro e farmacêutico) e uso de dispositivos multilúmens são ferramentas que podem auxiliar na prevenção e redução de ocorrência de IPM^(22,29).

Neste estudo, ainda que menos de 10% das infusões simultâneas tenham sido classificadas como incompatíveis, há que se considerar o impacto adverso potencial, especialmente porque metade delas poderia ter como consequência a precipitação. O fenômeno de precipitação se deve, principalmente, à combinação de cátions e ânions existentes nas soluções, da qual decorre a formação de sólido insolúvel (precipitado)⁽³⁰⁾. Desse modo, soluções precipitadas apresentam frequentemente micropartículas, e estas podem ser responsáveis pela obstrução de dispositivos venosos^(5,7). Estudo realizado com cateteres de hemodiálise mostrou que a composição do material oclusivo incluiu precipitado cristalino de medicamento incorporado em matrizes formadas por fibrina e células sanguíneas⁽³¹⁾. Partículas derivadas de IPM podem, também, irritar capilares venosos e contribuir com a formação de microtrombos⁽³²⁾. Casos de embolismo foram atribuídos à precipitação de medicamentos⁽³³⁻³⁴⁾. Ainda que seja difícil o estabelecimento da relação causal entre IPM e desfechos clínicos negativos que podem ocasionar danos irreversíveis ao paciente, a coadministração de medicamentos incompatíveis deve ser evitada.

Corroborando estudos prévios, a diferença do pH das substâncias coadministradas representou uma das principais razões prováveis para a ocorrência de IPM^(14,28,35). O anticonvulsivante fenitoína foi o agente mais frequentemente envolvido em combinações capazes de causar precipitação. O pH altamente alcalino (pH 12) e a baixa solubilidade do medicamento tornam a mistura desse fármaco com outros agentes quase que proibitiva⁽¹¹⁾. No entanto, ácidos fracos, como fentanila, dobutamina, dopamina, midazolam, haloperidol, ondansetrona e piperacilina + tazobactam, foram aprazados de modo simultâneo.

Duplas incompatíveis que incluíram catecolaminas (norepinefrina, dopamina e dobutamina), amiodarona, fentanila, midazolam e propofol foram descritas previamente^(5-6,11-12). Norepinefrina (pH ácido) foi coadministrada principalmente com bicarbonato de sódio, uma solução eletrolítica alcalinizante que pode levar à decomposição química do vasopressor em decorrência do pH alcalino⁽¹⁹⁾. A dupla midazolam × omeprazol (23,9%), muito frequente nesta coorte e relatada na literatura^(11,13-14,22), também pode ocasionar IPM. Esses

achados reforçam a importância do conhecimento da equipe acerca do pH dos medicamentos e soluções IV.

O pH é considerado um dos principais fatores usados para manter a estabilidade dos medicamentos. No entanto, é capaz de acelerar ou diminuir a velocidade das reações químicas envolvidas na degradação, especialmente quando a faixa de pH ótima do medicamento é alterada em misturas (para limites superiores ou inferiores)^(30,36). A perda da estabilidade do medicamento ou degradação, ainda que identificadas somente por meio de investigações laboratoriais, são plausíveis de ocorrer com algumas dessas combinações supracitadas e podem ocasionar ineficácia do medicamento, reiterando a relevância dos achados nesta coorte.

Estudos sobre (in)compatibilidade de medicamentos ou combinações específicas existentes nos regimes terapêuticos usados no contexto clínico são limitados, aspecto que reflete a inexistência de informações de muitas misturas, principalmente no cenário nacional^(5-6,11,37-39). A dipirona injetável é comercializada no Brasil há décadas, mas, apesar disso, informações sobre compatibilidade permanecem desconhecidas. Ademais, bulas do produto e sistemas de *screening* de incompatibilidades internacionais não contêm dados. Esse aspecto, que parece irrelevante aos fabricantes, pode comprometer a segurança do paciente. O risco de IPM durante a coadministração com outros medicamentos pode ser real, mesmo que desconhecido, sobretudo por se tratar de um analgésico largamente prescrito⁽³⁹⁾.

Limitações do estudo

Embora este estudo apresente informações importantes para ajudar a elucidar práticas relativas à equipe de enfermagem, no âmbito da terapia intravenosa, houve limitações, que podem ser superadas em investigações futuras. A coorte não foi desenhada para avaliar o impacto clínico da IPM, como oclusão ou perda de cateteres, precipitação ou degradação de medicamentos. Apesar da natureza retrospectiva dos dados, que inviabilizaram a identificação do tempo de contato entre os medicamentos, concentração das soluções, tipo de diluente, fabricantes dos produtos, condições de preparo dos medicamentos, aspectos que interferem na IPM, os achados refletem a prática de um hospital universitário.

Contribuições para a Área

As duplas de medicamentos identificadas integram regimes terapêuticos utilizados no cotidiano atual das unidades críticas brasileiras. A dinâmica do aprazamento de horários pela equipe de enfermagem representa um desafio, não somente pelo número de medicamentos, mas pela limitação de informações seguras sobre o tema. O incremento dos achados do presente estudo, apesar de não fornecer um panorama amplo sobre a problemática, pode contribuir para a elucidação do fenômeno nessas unidades.

CONCLUSÕES

O trabalho orquestrado entre a equipe de enfermagem e o farmacêutico clínico nas discussões e decisões acerca do aprazamento de horários certamente contribuiu para a maior ocorrência de misturas compatíveis nesta coorte. A despeito disso, as combinações incompatíveis (8,8%) ocorreram predominantemente com medicamentos que apresentam pH extremos ($4,5 \leq \text{pH} \leq 12$), infundidos de modo contínuo e que integram regimes terapêuticos comumente usados em unidades críticas, aspectos, estes, que ilustram a polifarmácia complexa, a limitação de acessos venosos, o risco de precipitação dos medicamentos e, talvez, a dificuldade da equipe multiprofissional de aplicar os princípios de boas práticas acerca das IPMs neste contexto do cuidado crítico.

FOMENTO

Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo (FAPESP) por financiar o projeto "Segurança do paciente em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva: influência dos fatores humanos de enfermagem na ocorrência de eventos adversos", no qual está inserida esta pesquisa.

AGRADECIMENTO

Ao Ricardo Luís Barbosa pela confecção de todo o banco de dados da pesquisa acima citada.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Global Patient safety challenge. medication without harm. [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2018 Sep 27]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf;jsessionid=060E7EB97B61CF3ADC23C315D911AE99?sequence=1>
2. Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, Shafaghi B, Namdar R, Ardakani MT. Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: an observational study. *Aust Crit Care*. 2008;21(2):110-6. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2007.10.004>
3. Newton DW. Physicochemical determinants of incompatibility and instability in injectable drug solutions and admixtures. *Am J Hosp Pharm*. 1978;35(10):1213-22.
4. Secoli SR. Drugs interactions: fundamental aspects for clinical practice nursing. *Rev Esc Enferm USP*. 2001;35(1):28-34. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342001000100005> Portuguese.
5. Kanji S, Lam J, Goddard R, Johanson C, Singh A, Petrin L, et al. Inappropriate medication administration practices in Canadian Adult ICUs: a multicenter, cross-sectional observational study. *Ann Pharmacother*. 2013;47(5):637-43. <https://doi.org/10.1345/aph.1R414>
6. Kanji S, Goddard R, Donnely R, McIntyre L, Turgeon A, Coons P, et al. Physical compatibility of drug infusions used in Canadian Intensive Care Units: a program of research. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1890-8. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e8adcc>

7. Benlabeled M, Perez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(2):173-80. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.04.003>
8. Benlabeled M, Mena AM, Gaudy R, Perez M, Genay S, Hecq JD, et al. Analysis of particulate exposure during continuous drug infusion in critically ill adult patients: a preliminary proof-of concept in vitro study. *Intensive Care Med Exp*. 2018;6:38. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0205-2>
9. Maiguy-Foinard A, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, Lebuffe G, Debaene B, et al. Criteria for choosing an intravenous infusion line intended for multidrug infusion in anaesthesia and intensive care units. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2017;36(1):53-63. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2016.02.007>
10. Secoli SR, Pérez-Esquirol E, Heras-Matellán MJ, Vendrell-Bosh L, Ballarín-Alins E. Incompatibilidades em la terapia intravenosa: ¿qué hacer para prevenirlas?. *Enferm Clín*. 2009;19(6):349-53. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2009.07.003> Spanish.
11. Moraes CG, Silva D, Bueno D. Análise de incompatibilidades de medicamentos intravenosos no Centro de Tratamento Intensivo adulto do Hospital das Clínicas de Porto Alegre. *Rev HCPA [Internet]*. 2011 [cited 2020 Feb 27];31(1):31-8. Available from: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/14733/11591> Portuguese.
12. 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. <https://doi.org/10.5507/bp.2014.057>
13. Silva LD, Matos GC, Barreto BG, Albuquerque DC. Drug scheduling for nurses in prescriptions at sentinel hospital. *Texto Contexto Enferm*. 2013;22(3):722-30. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072013000300019>.
14. Paes GO, Moreira SO, Moreira MB, Martins TG. Drug incompatibility in the ICU: review of implications in nursing practice. *Rev Eletrôn Enferm*. 2017;19:a20 <https://doi.org/10.5216/ree.v19.38718>
15. Amorim FDB, Flores PVP, Bosco PS, Menezes AHB, Alóchio KV. O aprazamento de medicamentos pautados na segurando paciente: um alerta para prática de enfermagem. *Rev Enferm UFPE*. 2014;8(1):224-8. <https://doi.org/10.5205/reuol.4843-39594-1-SM.0801201432> Portuguese.
16. Fonseca RB, Secoli SR. Drugs used in bone marrow transplantation: a study about combinations of potentially interactive antimicrobials. *Rev Esc Enferm USP*. 2008;42(4):706-14. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342008000400013>
17. Padilha KG, Barbosa RL, Oliveira EM, Andolhe R, Ducci AJ, Secoli SR Patient safety in Intensive Care Units: development of a research Project. *Rev Esc Enferm USP*. 2015;49(N-Esp):157-63. <https://doi.org/10.1590/S0080-623420150000700022>
18. Universidade de São Paulo. Hospital Universitário. Regimento [Internet]. São Paulo; 2012. [cited 2020 Feb 27]. Available from: <http://www.hu.usp.br/regimento>
19. MICROMEDEX Healthcare Series [Internet]. New York; [2021]. Available from: <https://www.ibm.com/br-pt/watson-health/about/micromedex> [cited 2021 Mar 11].
20. Truven Health Analytics. Micromedex solutions®. Ann Arbor; ©2014. Chap.11 - IV compatibility tool. p. 131-45.
21. Fernández-Ruiz M, Carretero A, Díaz D, Fuentes C, González JI, García-Reyne A, et al. Hospital-wide survey of the adequacy in the number of vascular catheters and catheter lumens. *J Hosp Med*. 2014;9(1):35-41. <https://doi.org/10.1002/jhm.2130>
22. Marsilio NR, Silva D, Bueno D. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(2):147-53. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160029>
23. Gaetani M, Frndova H, Seto W, Parshuram, C. Concurrent intravenous drug administration to critically ill children: evaluation of frequency and compatibility. *J Crit Care*. 2017;41:198–203. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.05.027>
24. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46(9):825-73. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
25. Fontenele RE, Araújo TI. Análise de planejamento dos horários de administração de medicamentos em unidades de terapia intensiva cardiológica. *Rev Enferm UERJ [Internet]*. 2006 [cited 2020 Feb 27];14(3):342-9. Available from: www.revenf.bvs.br/pdf/reuerj/v14n3/v14n3a03.pdf
26. Fahimi, F, Forough AS, Taghikhani S, Saliminejad L. The rate of physicochemical incompatibilities, administration errors. Factors correlating with nurses' errors. *Iran J Pharm Res [Internet]*. 2015 [cited 2020 Feb 27];14(Suppl):87-93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499430/pdf/ijpr-14-087.pdf>
27. Araujo EO, Viapiana M, Domingues EAM, Oliveira GS, Polisel CG. Pharmaceutical interventions in a Intensive Care of a University Hospital. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2017;8(3):25-30. <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2017.083.005> Portuguese.
28. Belela ASC, Peterlini MAS, Pedreira MLG. Erros de medicação: definições e estratégias de prevenção. Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo e Rede Brasileira de Enfermagem e Segurança do Paciente – Polo São Paulo. [Internet]. São Paulo; 2011 [cited 2020 Feb 28]. Available from: <https://www.passeidireto.com/arquivo/3881271/erros-de-medicacao-definicoes-e-estrategias-de-prevencao>
29. 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. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.134984>
30. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(4):348-57. <https://doi.org/10.2146/ajhp080059>
31. Prasad GS, Ledger R, Puntis JWL, Ball PA. Occluding material present in central venous and haemodialysis catheters. *BAPN Abstracts. Proc Nutr Soc*. 1998;52-7.

32. Hill SE, Heldman LS, Goo ED, Whippo PE, Perkinson JC. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20(1):81-7. <https://doi.org/10.1177/014860719602000181>
 33. Ott MC, Khor A, Scolapio JS, Leventhal JP. Pulmonary microcrystalline cellulose deposition from intravenous injection of oral medication in a patient receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27(1):91-2. <https://doi.org/10.1177/014860710302700191>
 34. Buijter HJ, Blaauwgeers JLG, Van der Spoel JI, Franssen EJ. Erythromycin precipitation in vena femoralis: investigation of crystals found in postmortem material of an intensive care unit patient. *Ther Drug Monit.* 2008;30(1):125-9. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31815bf864>
 35. Nemeč K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(17):1648-54. <https://doi.org/10.2146/ajhp070471>
 36. Trissel LA. Drug stability and compatibility issues in drug delivery. *Cancer Bull.* 1990;42:393-8.
 37. 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. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181e8adcc>
 38. Mendes JR, Lopes MCBT, Vancini-Campanharo CR, Okuno MFP, Batista REA. Types and frequency of errors in the preparation and administration of drugs. *Einstein (São Paulo).* 2018;16(3):eAO4146. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018AO4146>
 39. Leal KDB, Leopoldino RWD, Martins RR, Veríssimo LM. Potential intravenous drug incompatibilities in a pediatric unit. *Einstein (São Paulo).* 2016;14(2):185-9. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3723>
-