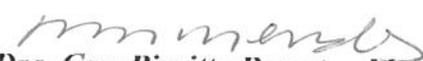


MURILO FREITAS DIAS

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS  
EM AMBIENTE HOSPITALAR**

*Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, para obtenção do Título de Mestre em Farmacologia do Farmacêutico – Murilo Freitas Dias.*

*Campinas, 21 de junho de 2001.*

  
*Prof. Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes*  
*- Orientadora -*

**Orientadora: Profa. Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes**

**CAMPINAS**

**2001**

i

**UNICAMP**  
**BIBLIOTECA CENTRAL**

**UNICAMP**  
**BIBLIOTECA CENTRAL**  
**SEÇÃO CIRCULANTE**

MURILO FREITAS DIAS

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS  
EM AMBIENTE HOSPITALAR**

**Dissertação de mestrado apresentada a Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Farmacologia.**

**Orientadora: Profa. Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

**CAMPINAS**

**2001**

UNIDADE BC  
Nº CHAMADA T/UNICAMP  
D543i  
V \_\_\_\_\_ EX \_\_\_\_\_  
TOMBO BCI 51388  
PROC 16.83710<sup>2</sup>  
C \_\_\_\_\_ D<sup>X</sup> \_\_\_\_\_  
PREÇO R\$ 11,00  
DATA 07/11/02  
Nº CPD \_\_\_\_\_

CM00176343-1

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

BIB ID 266063

D543i      Dias, Murilo Freitas  
            Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar /  
            Murilo Freitas Dias. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

            Orientador : Gun Birgitta Bergsten Mendes  
            Tese ( Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade  
            de Ciências Médicas.

            1. Farmacologia. 2. Medicamentos. I. Gun Birgitta Bergsten  
            Mendes . II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de  
            Ciências Médicas. III. Título.



UNICAMP

**Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado**

**Orientador:**

**Profa. Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes**

**Membros:**

**Profa. Dra. Gun Birgitta Bergsten Mendes**

**Profa. Dra. Helenice Bosco de Oliveira**

**Prof. Dr. Seizi Oga**

**Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas.**

**Data: 21/06/01**

200253674

“Deus faz sair da terra os medicamentos e o homem inteligente não os  
despreza”

ECLESIÁSTICO 38:4

## **Dedicatória**

Dedico esta dissertação em memória de meu avô, FRANCISCO SALES FREITAS, “Boticário” da família, amante da terapêutica, meu mestre espiritual na profissão farmacêutica que nos idos de 1940, buscava o conhecimento no desenvolvimento de fórmulas farmacêuticas. Mesmo com pouco contato que tive pelo seu falecimento, aos meus sete anos de idade, sua presença e proteção espiritual fortaleceu-me na formação no campo científico do medicamento.

## **Agradecimentos**

A dissertação, agora findada possui um pouco das pessoas que passaram e permanecem na memória de minha vida. Desde o desejo inicial de desenvolver o estudo de mestrado, até a sua defesa, várias etapas foram vencidas. Sem a presença dessas pessoas, o sonho não seria concluído.

Por isso, agradeço à minha orientadora Prof.a. Dra. GUN B. B. MENDES, por ter orientado meu caminho na busca do conhecimento farmacoepidemiológico, além de sua amizade que, por fim, permanece. À Prof.a. Dra. JANETTI NOGUEIRA DE FRANCISCHI, que, com paciência, sabedoria e competência, iniciou-me no universo da farmacologia e que mostrou-me o verdadeiro valor da palavra *mestre*.

Pelo fato de ter tido o primeiro contato com a farmacoepidemiologia, pela leitura do livro *Epidemiologia do Medicamento*, agradeço a uma de suas autoras da edição brasileira, a Dra. SUELI ROZENFELD, pelo acesso a informação e que muito me orientou tanto academicamente, quanto profissionalmente. À SÍLVIA TORRES TEIXEIRA, que apoiou, de corpo e alma, a idéia da realização de um mestrado, quando ainda estávamos na graduação do curso de farmácia e que muito alimentou a possibilidade da realização da dissertação sobre interações medicamentosas, mostrando que o esforço era possível e necessário. Ao Dr. SILVIO LOPES TEIXEIRA, grande pesquisador brasileiro na área de biotecnologia de plantas, que através de longas conversas, mostrou-me o caminho da ciência, através do estudo e pesquisa acadêmica. A Dra. CLAUDIA FRANKLIN que catalisou o contato primordial de pós-graduação com a Unicamp. À Prof.a. LIA LUZITANA

CARDOZO DE CASTRO por suas idéias durante as conversas informais sobre essa dissertação que influenciaram para a sua conclusão.

O convívio diário tanto em sala de aula, quanto em atividades extracurriculares, faz-nos aproximar das pessoas. Por isso, aos colegas CARLOS CÉZAR FLORES VIDOTTI e MICHELLINE M. MEINERS pelo coleguismo na jornada do Mestrado e pelos exemplos de vida profissional que me deram. Às “meninas” do Laboratório de Farmacoepidemiologia da Faculdade de Ciências Médicas pelo apoio, em especial a ADRIANA, GRACE e THAÍS pelo acolhimento e amizade desenvolvidas nesses anos de convivência.

Desenvolver uma dissertação de mestrado exige demasiado da família. Assim, os agradecimentos mais profundos ficam aos meus pais, MURILO MAIA DIAS e MARIA CLARA FREITAS DIAS, minha irmã, SIMONE FREITAS DIAS e minha sobrinha LAURA DIAS GOMES pela incondicional valorização e apoio despendidos ao longo de minha vida acadêmica e profissional, o qual não mediram esforços para a conclusão desse objetivo.

À FABIANA FIDELIS RECH que soube me encorajar em direção ao término do mestrado, no momento em que mais necessitava de apoio. Mais ainda, a sua presença, também fundamental, durante a etapa final devido a sua paciência e compreensão pelos momentos de lazer transformados em horas de afincado estudo, fator indispensável para a conclusão do mestrado.

Ao HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS (HFA) por ter permitido o desenvolvimento do projeto de dissertação, ao SERVIÇO DE DOCUMENTAÇÃO MÉDICA, DEPARTAMENTO DE ENSINO E PESQUISA, FARMÁCIA HOSPITALAR

e, principalmente, aos seus PACIENTES que, de forma anônima, compuseram o bojo do estudo. Com a aplicação deste estudo, espero estar-lhes beneficiando.

Agradeço aos colegas ROGÉRIO LIMA E LEONARDO ARAÚJO GONÇALVES que auxiliaram na coleta dos dados e que muito me incentivaram para a conclusão do mestrado. Agradeço, eternamente, à DEUS que, silenciosamente, demonstra, todos os dias, sua presença e glória, quando nossos desejos mais profundos são realizados.

A todos, os meus mais sinceros agradecimentos.

*“Este novo mundo pode ser mais seguro, se for informado sobre os  
perigos das doenças do antigo.”*

John Donne,

“Na anatomie of the world – The first anniversary” (1611)

## Sumário

	Páginas
Lista de Abreviaturas e Siglas .....	xix
Lista de Figura .....	xxi
Lista de Gráfico .....	xxiii
Lista de Quadros.....	xxv
Lista de Tabelas .....	xxvii
RESUMO .....	xxxi
1. INTRODUÇÃO .....	33
2. OBJETIVO .....	67
3. MÉTODO .....	71
4. RESULTADOS .....	89
5. DISCUSSÃO .....	125
6. CONCLUSÃO .....	145
ABSTRACT .....	148
GLOSSÁRIO .....	153
BIBLIOGRAFIA .....	161
ANEXOS .....	171

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

AAS = Ácido acetilsalicílico

ADI = *Adverse Drug Interaction*

ATC = *Anatomical Therapeutic Chemical*

CID 10 = Código Internacional de Doenças, 10 edição

DA = Departamento de Administração (HFA)

DEP = Departamento de Ensino e Pesquisa (HFA)

D = Desconhecido (com relação à fase de ocorrência da IM)

D.P = Desvio Padrão

FC = Farmacocinética (com relação à fase de ocorrência da IM)

FD = Farmacodinâmica (com relação à fase de ocorrência da IM)

FT = Falha Terapêutica (com relação ao efeito da IM)

HFA = Hospital das Forças Armadas

IM = Interações Medicamentosas

IMP = Interação Medicamentosa Potencial

IMPs = Interações Medicamentosas Potenciais

NS = Não significativo (com relação a diferenças testadas estatisticamente)

Q = Química (com relação à fase de ocorrência da IM)

OR = *Odds Ratio*

P = Prevalência

PMS = *Postmarketing Surveillance*

PRM = Problema Relacionado com Medicamentos

RAM = Reações Adversas a Medicamentos

RP = Razão de Prevalência

S.D = *Standard Deviation*

SDM = Sistema de Distribuição de Medicamentos

SDMDI = Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Individualizada

SDMDU = Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária

SIM = Serviço de Informações sobre Medicamentos

SNC = Sistema Nervoso Central

T = Toxicidade (com relação ao efeito das IM)

## Lista de Figura

	Pág.
Figura 1. Estrutura de distribuição dos pacientes identificados em quatro dias de coleta de dados no Hospital das Forças Armadas em um período de um ano .....	79

## Lista de Gráficos

	Pág.
Gráfico 01. Distribuição do Diagnóstico em 407 pacientes – CID 10 .....	93
Gráfico 02. Distribuição dos pacientes com 3 ou mais medicamentos por faixa etária e Distribuição paralela dos pacientes com IMP .....	105
Gráfico 03. Distribuição das IMP pelo mecanismo de ação .....	116
Gráfico 04. Distribuição dos mecanismo de ação das IMP por classes .....	117
Gráfico 05. Distribuição das IMPs na fase Farmacodinâmica quanto ao mecanismo de ação .....	118
Gráfico 06. Distribuição das IMPs na fase farmacocinética quanto ao mecanismo de ação .....	119
Gráfico 07. Distribuição das IMPs quanto ao efeito clínico .....	121
Gráfico 08. Distribuição das IMPs quanto as recomendações .....	122
Gráfico 09. Distribuição das IMPs segundo pontuação (1 - 6) .....	124

## Lista de Quadros

	Pág.
Quadro 1. Exemplos de inibidores enzimáticos .....	50
Quadro 2. Exemplos de indutores enzimáticos .....	51
Quadro 3. Número teórico de total de IMP baseado em teoremas matemáticos (permutação e combinação) .....	56
Quadro 4. Método de pontuação de TATRO (1998) .....	84
Quadro 5. Sistema de Classificação das Interações Medicamentosas (Critérios de TATRO, modificado, 1998) .....	85

## Lista de Tabelas

	Pág.
Tabela 01. Distribuição por sexo e idade dos pacientes internados nas unidades de internação do HFA .....	92
Tabela 02. Distribuição do número de medicamentos prescritos pela frequência de pacientes .....	94
Tabela 03. Os 20 medicamentos mais prescritos no HFA segundo frequência entre os pacientes e entre os medicamentos .....	95
Tabela 04. Distribuição por ordem alfabética dos medicamentos prescritos .....	96
Tabela 05. Pacientes com três ou mais medicamentos prescritos e com IMP, distribuídos por sexo e idade nas respectivas unidades de internação .....	102
Tabela 06a. Distribuição dos pacientes com IMP por faixa etária, sexo.....	104
Tabela 06b. Frequência de ocorrência de IMP em cada faixa etária e na população sob risco, e a contribuição das IMP de cada faixa etária para o total de IMP .....	104
Tabela 07. Distribuição do número de IMP por paciente .....	106
Tabela 08. Estudo transversal: investigação sobre associação entre 5 ou mais medicamentos prescritos e identificação de interações medicamentosas potenciais .....	107
Tabela 09. Estudo transversal: investigação sobre associação entre sexo e identificação de interações medicamentosas potenciais .....	108
Tabela 10. Estudo transversal: Investigação sobre associação entre pacientes idosos e identificação de interações medicamentosas potenciais .....	109
Tabela 11. Distribuição dos pares de medicamentos sob interação por ordem decrescente de frequência .....	111

## Lista de Tabelas (cont.)

	Pág.
Tabela 12. Descrição geral dos medicamentos sob IMP, indicando as IMP por ordem alfabética do medicamento 1 .....	112
Tabela 13. Distribuição por fase das IMP descrevendo a frequência e a porcentagem do efeito clínico.....	120
Tabela 14. Distribuição da frequência da pontuação das IMP .....	123
Tabela 15. Principais diferenças entre os métodos referência e proposto .....	138

## Resumo

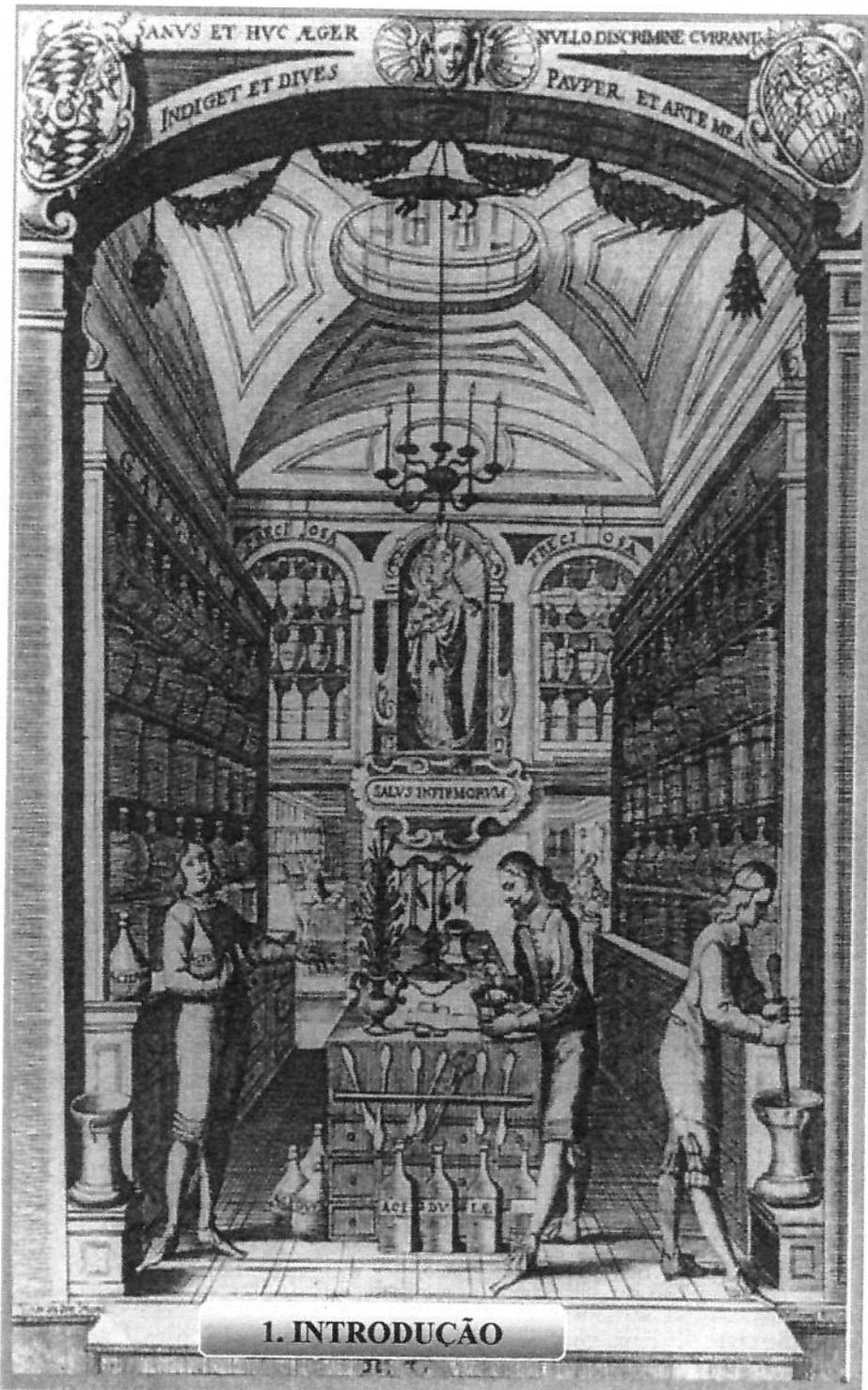
### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS EM AMBIENTE HOSPITALAR

**INTRODUÇÃO** – Um dos caminhos para prevenir interações medicamentosas (IM) é utilizar as informações disponíveis na literatura para promover a melhor abordagem clínica para cada paciente. Entretanto, a consulta da literatura não está sempre disponível, em especial a identificação das IM antes da dispensação dos medicamentos prescritos pela farmácia hospitalar. Esta pesquisa calculou a prevalência das interações medicamentosas potenciais (IMP) e associou as variáveis severidade das reações por IM e a qualidade da informação disponível sobre IMP para estabelecer um indicador numérico a fim de favorecer uma prioridade para a promoção de prevenções ou monitorização das IMP.

**MÉTODOS** – Foi realizado um estudo transversal em um hospital terciário em Brasília-DF, de 200 leitos ativos, o Hospital das Forças Armadas, para calcular a prevalência das interações medicamentosas e propor uma alteração do método de classificação de IM de TATRO, a partir da proposição de uma escala de 1 até 6, onde 6 significa as reações que podem levar a ameaça a vida dos pacientes. Foram utilizados os softwares Epi Info 6.04b para as análises estatísticas e a base de dados *Drug-reax* da *Micromedex*® para identificação e análise das IM.

**RESULTADOS** – Entre 407 pacientes internados ( $40,8 \pm 24,6$  D.P anos), 205 (50,4%) eram mulheres e 202 (49,6%) eram homens. A prevalência de pacientes com IMP foi de 38,2% com 193 diferentes tipos de medicamentos distribuídos em 57 classes (terceiro nível da ATC). A média dos medicamentos prescritos foi de  $5,1 \pm 3,1$  D.P. e  $2,3 \pm 1,8$  D.P Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) por paciente (min. 1; máx. 12). Os pacientes que foram prescritos 5 ou mais medicamentos apresentaram maiores riscos do desenvolvimento das IMP (Razão de Prevalência = 4,6 e *Odds Ratio* = 8,9 [95% I.C 4,7 – 17,3]) quando comparados com os pacientes prescritos menos de 5 medicamentos. Da mesma forma, os pacientes idosos (60 ou mais anos) apresentaram maiores riscos do desenvolvimento das IMP (Razão de Prevalência = 1,6 e *Odds Ratio* = 2,4 [95% I.C 1,4 – 4,0]), quando comparados com os pacientes com menos de 60 anos.

**DISCUSSÃO** – As IMP ocorrem com elevada frequência em nível hospitalar (38,2%). Esta situação aumenta o risco do desenvolvimento de reações adversas clinicamente importantes. Entretanto, nem todos os pacientes apresentarão as IM a partir de sinais clínicos e/ou laboratoriais claramente identificáveis. Por isso, o método proposto permite identificar aqueles pacientes que apresentam os maiores riscos, apesar das limitações próprias do estudo, favorecendo, assim, uma intervenção e monitorização com maior eficiência pela equipe de saúde.



## **1.INTRODUÇÃO**

### **1.1.Farmacoepidemiologia**

A introdução de um número elevado de novos medicamentos nos últimos 50 anos, assim como a ampliação de seu uso, vem abrindo, sem dúvida, novas possibilidades terapêuticas. Entretanto, desde os anos trinta e quarenta, quando a introdução das sulfanilamidas e da penicilina marcava o início da terapêutica farmacológica moderna, já se conhecia a possibilidade dos medicamentos produzirem reações adversas como, por exemplo, agranulocitose e anemia aplástica (LAPORTE & TOGNONI, 1993).

A história da regulamentação do mercado farmacêutico corre paralela à história dos “desastres” com o uso dos medicamentos (STROM, 2000), levando à criação de medidas sistemáticas de detecção e prevenção dos efeitos nocivos aos medicamentos. A partir da década de 60, principalmente impulsionada pela tragédia da talidomida que acometeu mais de 4.000 crianças no mundo todo (STROM, 2000), surgiram métodos de notificação e de acompanhamento de eventos relacionados com os medicamentos, como, por exemplo, o famoso estudo de Boston que desenvolveu um eficiente método de monitorização das reações adversas aos medicamentos em contexto hospitalar (JICK et al., 1970).

A farmacoepidemiologia surgiu como uma disciplina-ponte entre a farmacologia clínica e a epidemiologia. A farmacoepidemiologia pode ser definida como a aplicação do conhecimento, métodos, raciocínio para estudar os efeitos benéficos e adversos, e usos de medicamentos em populações humanas (HARTZEMA & PORTA,1998). Tem como objetivo descrever, explicar, predizer e controlar os efeitos e usos de tratamentos farmacológicos em populações definidas no tempo e espaço (STROM, 2000).

É inegável a contribuição da farmacoepidemiologia para o uso racional dos medicamentos. A farmacoepidemiologia possui as seguintes funções (STROM, 2000):

- ✓ melhor quantificação da incidência de efeitos benéficos e adversos conhecidos, complementando as informações geradas nos estudos pré-comercialização;
- ✓ identificação de efeitos benéficos e adversos não descritos nos estudos pré-comercialização, padrão de utilização dos medicamentos na sociedade, efeitos de sobredoses, implicações econômicas do uso;
- ✓ reafirmação sobre a segurança e cumprimento de obrigações éticas e legais.

As contribuições da farmacoepidemiologia podem ser úteis nos seguintes campos: (STROM, 2000)

- ✓ regulamentador: determinação de exigências, respostas a questões sobre segurança e eficácia, auxílio no processo de aprovação;
- ✓ mercado: promoção da introdução ou reposicionamento de medicamento no mercado;
- ✓ legal: antecipação de responsabilidades em juízo;
- ✓ clínico: formulação e teste de hipóteses.

O termo *farmacoepidemiologia* enfatiza o uso do pensamento epidemiológico e métodos diversos daqueles utilizados na fase do desenvolvimento dos medicamentos. *Postmarketing surveillance* (PMS) é um dos termos atuais largamente utilizados pelas indústrias farmacêuticas e refere-se ao tempo específico da vida do medicamento que começa quando ele entra no mercado para consumo, sendo também conhecido como fase IV (HARTZEMA, PORTA, TILSON, 1998). É nesta fase que se amplia o conjunto de informações a respeito da segurança do medicamento, sendo indispensável o rastreamento sistemático dos eventos, principalmente dos medicamentos recentemente lançados no mercado. Desta forma, o processo de desenvolvimento de um medicamento não acaba quando o produto é

aprovado para entrar no mercado. Entretanto, os primeiros anos de comercialização de um medicamento são particularmente importantes em muitos países, sendo feito o monitoramento intensivo dos novos medicamentos a fim de detectar reações adversas graves e geralmente desconhecidas (STROM, 2000).

### 1.1.1.Farmacovigilância

A farmacovigilância é parte da farmacoepidemiologia, que pode ser definida como uma disciplina que tem por objeto a detecção, a avaliação, a compreensão, e a prevenção dos riscos de efeitos adversos dos medicamentos. Um dos principais métodos utilizados pela farmacovigilância para detecção de reações adversas, raras ou não, é a notificação voluntária (ou espontânea) de suspeitas de reações adversas a medicamentos, feita pelos profissionais de saúde (LAPORTE & TOGNONI, 1993; HARTZEMA et al., 1998; MEYBOOM et al. 1999; STROM, 2000). Os sistemas de notificação espontânea podem gerar sinais de possível relação entre o uso do medicamento e o desenvolvimento de RAM. Outra fonte de informação sobre reações adversas é a própria indústria farmacêutica. As notificações são feitas para as agências que regulamentam o setor farmacêutico em cada país. O método da notificação espontânea tem como limitação a sub-notificação, e as notificações seletivas de reações produzidas por medicamentos amplamente conhecidos como causa de determinadas reações adversas. Estes são fatores limitantes da avaliação comparativa da segurança e da eficácia dos medicamentos disponíveis no mercado. Também fica difícil com este método calcular a incidência das reações adversas, uma vez que geralmente faltam os dados sobre o tamanho da população exposta ao medicamento. Também em hospitais ocorre a sub-notificação de reações adversas a medicamentos. Mesmo quando são reconhecidas, não são notificadas (BURKE, TILSON, PLATT, 1989). Todos estes aspectos retardam por um tempo indefinido o conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos consumidos pela população.

### 1.1.2. As interações medicamentosas no contexto da farmacovigilância

O número de medicamentos tomados por um paciente é fator de risco para o desenvolvimento de reações adversas a medicamentos (RAM), em particular daquelas produzidas por IM. Por várias razões, a polifarmácia é um fenômeno comum. Podem estar envolvidos na polifarmácia a automedicação, a idade avançada, e os tratamentos preventivos, como o uso de anticoagulantes. A detecção automática de interações medicamentosas acoplado-se um banco de dados sobre IM à prescrição eletrônica, está ainda em fase experimental, e é um dos campos de interesse da farmacovigilância (MEYBOOM et al., 1999). Um dos métodos pioneiros é baseado em um modelo logístico por cálculo do ajuste do *odds ratio* (OR) de notificações de reações adversas aos medicamentos (VAN PUIJENBROEK et al., 1999), mostrando que é viável a detecção de novas IM.

Aprovada a comercialização de um novo medicamento, a farmacovigilância deve-se encarregar de identificar as interações medicamentosas de relevância clínica, dados que se somam as informações obtidas a partir dos ensaios clínicos (MÜLLER & GUNDERT-REMY, 1994). Um exemplo é o caso da interação entre norfloxacin e varfarina que promove um prolongamento do tempo de protrombina, detectado pelo FDA americano a partir de análise de banco de dados sobre reações adversas a medicamentos (JOLSON et al., 1991). Na década de 90 fortaleceu-se o conhecimento de uma modalidade especialmente importante de RAM com as interações medicamentosas envolvendo isoenzimas do citocromo P 450 (STROM, 2000).

As interações medicamentosas (IM) não devem ser dissociadas das reações adversas aos medicamentos, e a monitorização das RAM e os programas de notificação devem incluir múltiplos sistemas para identificá-las. Uma vez identificada uma reação adversa por IM, ela deve ser avaliada e apropriadamente tratada. As reações devem ser relatadas em um modelo padronizado, e métodos para prevenir futuras reações adversas devem ser estabelecidos, considerando uma retroalimentação aos prescritores. (NOVOTNÝ & NOVOTNÝ, 1999).

As reações adversas que são resultado de interações medicamentosas são classificadas como reações do tipo A (MEYBOOM, LINDQUIST, EGBERTS, 2000) e devem ser identificadas e notificadas como qualquer outra reação adversa em um sistema de notificação voluntária (THE UPPSALA MONITORING CENTRE, 1998). Atenção especial deve ser dada para detectar esta modalidade de RAM, pois estas informações serão valiosas para integrar programas de detecção automática de interações fármaco-fármaco, visando à geração de sinal relacionado com IM. (VAN PUIJENBROEK et al. 1999).

A União Européia possui diversos informativos com relação à necessidade de estudos específicos sobre interações medicamentosas. É necessário ter uma diretriz geral para estudos de IM, a qual inclua modelos estatísticos e discussão sobre cinética e dinâmica dos medicamentos envolvidos (MÜLLER & GUNDERT-REMY, 1994).

## **1.2. Problemas Relacionados com Medicamentos – PRM**

Problema relacionado aos medicamentos (PRM) é uma experiência indesejável que envolve o paciente como resultado da terapia farmacológica, e que interfere real ou potencialmente com os resultados esperados da farmacoterapia (STRAND et al., 1990).

Os problemas relacionados com medicamentos classificam-se em preveníveis e não preveníveis.

A Federação Farmacêutica Internacional (F.I.P.) chama de erro de medicação qualquer evento prevenível que tem como consequência o uso inapropriado dos medicamentos ou que levem a um dano ao paciente<sup>1</sup> (F. I. P. INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION, 1998). A identificação, a resolução e a

prevenção destes problemas são papel do profissional de saúde que deve ser pró-ativo, contribuindo para os resultados positivos do tratamento. (STRAND et al., 1990)

As IM como um dos problemas relacionados ao medicamento, interfere com o estado de saúde almejado para o paciente (STRAND, 1990). É importante ressaltar que a palavra “problema” é usada para denotar um evento delicado de detectar, tratar ou prevenir.

### 1.2.1. Categorias de Problemas Relacionados com Medicamentos

Segundo Strand e colaboradores (1990), os PRM podem ser classificados da seguinte forma:

1. *Falta de indicação farmacológica para tratamento*, isto é, o estado de saúde do paciente requer uma determinada terapia medicamentosa, a qual ele não está recebendo;
2. *Medicamento ineficaz ou pouco efetivo para determinado estado de saúde, ou uso de medicamento mesmo quando o paciente é alérgico, ou uso de medicamento para o qual o paciente tem contra-indicações, ou via de administração diferente da prescrita, ou volume e velocidade de administração incorretos no caso de injetáveis, ou uso de medicamento efetivo e seguro porém mais caro que seu similar*, isto é, o paciente está tomando um medicamento errado para tratar seu problema de saúde;
3. *Dose sub-terapêutica, intervalo posológico inapropriado, duração de tratamento insuficiente*;
4. *Uso de similares concomitantes, dose elevada, não ajuste posológico, tendo como consequência toxicidade farmacológica*;
5. *Reação adversa a medicamentos, ou seja, qualquer resposta a medicamentos que seja prejudicial, não intencional não desejada ou excessiva e que ocorra nas doses normalmente utilizadas para tratamento, profilaxia ou diagnóstico, excluindo-se a não ocorrência do objetivo terapêutico. Uma reação adversa é*

---

<sup>1</sup> Dano inclui efeitos nocivos às funções corporais, temporária ou permanente, que necessita intervenção e ainda que resulte em morte. Uma intervenção pode incluir monitorização das condições clínicas do paciente, alteração

*significativa quando obriga à suspensão do medicamento, à modificação da farmacoterapia, a mudança significativa da dose, internação hospitalar, prolongamento da internação, necessite tratamento de suporte, complique o diagnóstico, afete negativamente o prognóstico, resulte em dano ou morte ao paciente.*

6. ***Interação física, química, farmacológica; interação entre medicamentos e alimento; alteração dos resultados de testes de laboratório e medicamentos, ou seja, o estado de saúde do paciente resulta de uma interação fármaco-fármaco, fármaco-alimento, fármaco-teste de laboratório;***
7. *Recusa do paciente, não administração do medicamento pela equipe de enfermagem, não absorção de medicamentos por problemas farmacotécnicos ou condição de saúde do paciente, ou seja, o estado de saúde do paciente é resultado de não ter recebido o medicamento prescrito;*
8. *Automedicação, preferências e abuso de substâncias, farmacoterapia prescrita desnecessariamente; ou seja, o estado de saúde do paciente é resultado de ter tomado um fármaco para o qual não há indicação válida.*

### **1.2.2. O Zodíaco dos Problemas Relacionados com Medicamento**

Meyboom e colaboradores (2000) propuseram uma classificação de problemas relacionados com medicamentos que é denominada o Zodíaco dos PRM, assim descrita:

1. Efeitos Adversos do tipo A: Ação do fármaco;
2. Efeitos Adversos do tipo B: Reações do paciente;
3. Efeitos Adversos do tipo C: Efeitos estatísticos. Aumento da frequência de doenças “espontâneas”;
4. Lesão em órgãos sensíveis. Ex: ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos;
5. Efeitos tardios: carcinogênese;
6. Situações de risco: ex: gestantes, neonatos, idosos ;
7. ***Interações Medicamentosas;***
8. Inefetividade terapêutica;
9. Uso inapropriado e não adesão ao tratamento;
10. Dependência, tolerância e efeito rebote;
11. Sobredose e envenenamento.

### 1.3. Interações Medicamentosas: Aspectos Teóricos.

#### 1.3.1. Conceituação de interação fármaco-fármaco

Interação medicamentosa é uma resposta farmacológica ou clínica à administração de dois ou mais fármacos que seja diferente da resposta desencadeada por esses fármacos quando tomados individualmente (TATRO, 1998). O termo "interação" por si só não indica se o efeito é negativo ou positivo. Existem interações de medicamentos que são úteis e podem ser uma base para terapia, como o uso dos antídotos para intoxicações. OGA & BASILE (1994) descreveram vários objetivos com a administração de medicamentos concomitantemente, na busca de efeitos positivos, como, por exemplo, potencialização de efeitos terapêuticos; diminuição de efeitos colaterais; diminuição de doses terapêuticas; prevenção de resistência; obtenção de ações múltiplas e amplas, e para promover maior comodidade ao paciente. O resultado clínico de uma interação fármaco-fármaco pode manifestar-se como *antagonismo* ( $1 + 1 < 2$ ), *sinergismo* ( $1 + 1 > 2$ ) ou *idiosincrasia* (uma resposta inesperada desencadeada por qualquer um dos fármacos) (TATRO, 1998). Dito de outra forma, interação medicamentosa é uma alteração na magnitude ou na duração da resposta farmacológica a um fármaco devido à presença de outro fármaco (BRODY et al., 1997). Ou ainda, interação medicamentosa ocorre quando se administram duas ou mais substâncias, simultaneamente, alterando-se a intensidade dos efeitos farmacológicos normalmente produzidos quando os medicamentos são utilizados de modo isolado (MORSELLI, GARATTIN, COBEN, 1974; LITTER, 1984; ARANCIBIA et al., 1993; RIZACK & HILLMAN, 1993; STOCKLEY, 1994; GENNARO, 1995; GOODMAN & GILMAN, 1996).

Fala-se em interação medicamentosa potencial (IMP) quando existe a possibilidade de um fármaco alterar a intensidade dos efeitos farmacológicos de outro fármaco administrado simultaneamente. Possibilidade esta decorrente do conhecimento teórico ou por experiência prévia com os medicamentos, mas que não, necessariamente, ocorrerá com o paciente em questão (NIES & SPIELBERG, 1997).

### **1.3.2. Interações medicamentosas: classificação dos mecanismos de ação**

As interações medicamentosas podem envolver aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Foram propostas diversas classificações, conforme mostradas a seguir:

#### **1.3.2.1 Classificação segundo KOROLKOVAS & BURCKHALTER (1988):**

- ✓ efeito aditivo ou sinérgico: quando ambos os fármacos apresentam a mesma ação farmacodinâmica;
- ✓ perda de efeito, quando os fármacos apresentam ações opostas;
- ✓ influência de um fármaco sobre a farmacocinética de outro, alterando sua absorção, distribuição, metabolismo ou excreção.

Com relação às IM farmacodinâmicas, pode-se dizer que um receptor pode apresentar-se em dois estados conformacionais: ativo (**A**) e inativo (**I**), independentemente de o fármaco estar ligado a ele. Os fármacos capazes de se ligarem a um determinado receptor atuam ou como agonistas ou como antagonistas, de acordo com sua afinidade relativa por uma ou por outra conformação. Os agonistas apresentam maior afinidade pela conformação **A**; e os antagonistas, pela conformação **I**. Um fármaco será, portanto, antagonista de outro se tiver maior afinidade por **I** do que por **A**. A atividade antagonista pode ser de dois tipos: (a) competitiva, se o fármaco ligar-se ao mesmo sítio que o agonista; (b) não-competitiva ou alostérica, se combinar com outro sítio.

### 1.3.2.2 Classificação segundo HANSTEN (1985):

- ✓ **Interações farmacocinéticas:** quando um fármaco afeta a absorção, a distribuição, o metabolismo ou a excreção (“ADME”) de outros fármacos.
- ✓ **Interações farmacodinâmicas:** quando um fármaco tem efeito aditivo ou sinérgico do ponto de vista de efeito farmacológico, dando origem a efeitos adversos, ou produzindo efeitos antagônicos. Em ambos os casos, a ação sobre o mesmo receptor pode ou não ser envolvida.
- ✓ **Interações mistas.** Esse grupo é representado pelas interações que não podem ser encaixadas nas classificações acima. Por exemplo, a acidez urinária necessária para que a metenamina atue pode ser contra-indicada com o uso de sulfonamidas insolúveis, pelo risco de produzir-se cristalúria, caso a urina esteja muito ácida.

### 1.3.2.3. Classificação segundo HARRISON (1995):

As IM devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de respostas inesperadas aos medicamentos. Elas podem levar a dois resultados: **ação excessiva** levando a uma reação adversa (do tipo tóxica), ou **ação diminuída**, levando à ineficácia (do tipo falha terapêutica). Classificam-se em:

- ✓ **Interações farmacocinéticas:** aquelas que promovem alterações na concentração dos medicamentos em seus locais de ação, alterando a biodisponibilidade e as concentrações do medicamento no estado de equilíbrio dinâmico, afetando a resposta terapêutica.
- ✓ **Interações farmacodinâmicas:** aquelas que promovem modificação da resposta do órgão ou do sistema alvo a partir de efeitos sinérgicos ou antagônicos em nível de receptores.

#### 1.3.2.4. Classificação segundo BRODY et al. (1997):

- ✓ Diminuição da absorção da droga pelo trato gastrointestinal;
- ✓ Deslocamento da ligação da droga a proteínas plasmáticas.
- ✓ Aceleração ou inibição do metabolismo da droga.
- ✓ Alteração da depuração renal da droga.
- ✓ Modificação nos receptores ou bloqueio dos canais dos líquidos corporais ou na taxa da síntese protéica.

#### 1.3.2.5. Classificação segundo MANCHON et al. (1989):

Esta classificação pode favorecer a uma melhor prescrição médica e levar a esquemas de prevenção de efeitos adversos.

- ✓ Associações fortemente contra-indicadas (contra-indicação absoluta);
- ✓ Associações desaconselhadas (contra-indicação relativa);
- ✓ Associações que envolvem precaução no uso (avaliação clínica e biológica).

#### 1.3.3 Interações medicamentosas: classificação quanto ao significado clínico (HANSTEN, 1985).

A categorização das IM por significado clínico de HANSTEN (1985) leva em conta três aspectos: a gravidade do potencial de interação, o volume e a qualidade da literatura que documenta a interação, e, finalmente, a própria opinião do autor, baseada em experiência pessoal e considerações teóricas. As categorias são:

- ✓ **Significado clínico maior:** inclui as interações que estão relativamente bem documentadas e que são potencialmente lesivas aos pacientes.
- ✓ **Importância clínica relativa:** inclui as interações para as quais ainda é necessária maior documentação e/ou cujo potencial lesivo para os pacientes é menor.
- ✓ **Significado clínico menor:** inclui as interações que podem ocorrer, mas que

têm pequeno significado por causa de um dos seguintes fatores: documentação pobre; pequeno potencial de dano ao paciente; baixa incidência da interação.

As interações fármaco-fármaco são um problema em serviços de saúde. Mas FRIEDMAN, YOUNG, BEATTY (1978) mostraram que os medicamentos também afetaram os resultados de testes clínicos laboratoriais, e esta interferência nem sempre é levada em conta quando da interpretação dos exames. Em ambiente hospitalar não é raro um paciente receber 10 diferentes medicamentos diariamente, e ao mesmo tempo realizar 20 ou mais testes de laboratório. Além disso, é importante que seja descrito o mecanismo da interação fármaco-testes de laboratório (p.ex: fisiológico, farmacológico, metodológico). O mesmo estudo revela ainda que em 1081 IM relatadas, 15 fármacos (2%) foram envolvidas em mais 62% das IMP, e 15 testes foram envolvidos em mais 88%. Contagem de células brancas foi o teste de laboratório mais freqüentemente envolvido nas interações. Estas contagens, junto com hemoglobina e hematócrito somaram 26% das alterações dos testes listados. A conclusão do estudo de FRIEDMAN et al. (1978) mostrou que o sistema de avaliação das IM teve valor educacional para os profissionais de saúde e clínico para o resultado do tratamento dos pacientes.

#### **1.3.4. Interações farmacocinéticas e o caso particular dos medicamentos indutores e inibidores enzimáticos**

Quando um paciente apresenta uma RAM do tipo exacerbação do efeito farmacológico, principalmente se o paciente tiver recebido dose baixa ou moderada do medicamento suspeito, deve-se considerar a possibilidade de que sua metabolização está alterada, por uma causa genética ou mesmo por administração concomitante de outro medicamento. Se o medicamento suspeito foi administrado sem nenhum inibidor enzimático, é possível que o paciente tenha uma capacidade limitada para metabolizar medicamentos. O conhecimento dos mecanismos de toxicidade permite prever ou tratar os problemas dela decorrentes (FUNDACIÓ INSTITUT CATALÁ DE FARMACOLOGIA, BUTLLETÍ GROC, 1999).

As enzimas que atuam na fase 1 do metabolismo hepático são as do complexo Citocromo P450, epóxido hidrolase e xantina oxidase. Essas enzimas metabólicas são classificadas em famílias, baseando-se nas similaridades da seqüência de aminoácidos. Assim, o grupo do Citocromo P450 possui uma família CYP 1, CYP 2 e CYP3. Estes são subdivididos em sub-famílias, representados por letras (ex. CYP 2D) e por fim são identificadas pelos genes individuais representadas por números (ex. CYP 2D6).

Os quadros 1 e 2 apresentam alguns exemplos de medicamentos, largamente utilizados na terapêutica hospitalar, descrevendo os inibidores e os indutores enzimáticos.

SHI, BLEAVINS, IGLESSIA (1999) descrevem que certos polimorfismos genéticos (variações independente da raça ou sexo) causam diferenças significativas na absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos, podendo causar efeitos farmacológicos e toxicológicos significativamente diferentes com relação ao mesmo medicamento em outras populações.

Atualmente, novas tecnologias têm o potencial de aumentar nosso conhecimento sobre variações individuais na resposta a medicamentos. A detecção de polimorfismos genéticos é um grande objetivo da fármacogenética que, uma vez validada e provada ser custo-efetiva, irá revolucionar os conceitos da medicina moderna por permitir aos médicos que prescrevam medicamentos de forma mais eficiente e segura baseada na genética do paciente.

**QUADRO 1 - Exemplos de Inibidores enzimáticos (HARRISON, 1995; GOODMAN & GILMAN 1996; FUNDACIÓ INSTITUT CATALÁ DE FARMACOLOGIA, BUTLLETÍ GROC, 1999).**

<b>Enzima</b>	<b>Medicamento</b>
CYP 1A2	ciprofloxacino fluvoxamina
CYP 2C19 (Polimorfismo)	cimetidina fluoxetina paroxetina ritonavir
CYP 2C9	amiodarona cetoconazol cimetidina cloranfenicol fluconazol fluvastatina sulfamidas (diversas) varfarina
CYP 2D6	clorpromazina fluoxetina haloperidol quinidina
CYP 2E1	disulfiram
CYP 3A4	antagonistas do canal do cálcio antifúngicos imidazólicos cetoconazol ciclosporina a claritromicina diltiazem eritromicina fluvoxamina inibidores da protease nefazodona nicardipina terfenadina verapamil
Epóxido hidrolase	ácido valpróico

**QUADRO 2 - Exemplos de Indutores enzimáticos (HARRISON, 1995; GOODMAN & GILMAN, 1996; FUNDACIÓ INSTITUT CATALÁ DE FARMACOLOGIA, BUTLLETÍ GROC, 1999).**

<b>Enzima</b>	<b>Medicamento</b>
CYP 1A2	Tabaco
CYP 2A6	Barbitúricos
CYP 2C19 (Polimorfismo)	Barbitúricos
CYP 2C19 (Polimorfismo)	Rifampicina
CYP 2C9	Álcool
CYP 2C9	Carbamazepina
CYP 2C9	Rifampicina
CYP 2D6	Rifampicina
CYP 2E1	Álcool
CYP 2E1	Isoniazida
CYP 3A4	Barbitúricos
CYP 3A4	Carbamazepina
CYP 3A4	Dexametasona
CYP 3A4	Rifampicina

### **1.3.5. Alguns fatores que podem levar a interações medicamentosas clinicamente importantes**

#### **1.3.5.1. Fatores relacionados com o médico prescritor:**

O desconhecimento específico sobre as IMP é um fator predisponente para a prescrição de farmacoterapia que contenha pares de medicamentos sob interações. As condições de trabalho do médico que muitas vezes necessita cumprir plantões em especialidade que não aquela que domina, agrava o problema.

#### **1.3.5.2. Fatores relacionados com a instituição:**

As farmácias hospitalares de modo geral não têm um sistema rotineiro de identificação e prevenção de Interações Medicamentosas (detecção automática), nem são comuns os protocolos clínicos para tratamento de patologias de elevada prevalência, que possam listar as IM clinicamente importantes. Nem sempre as IM são enfatizadas no ensino de graduação, na residência médica e no ensino de pós-graduação. Devido à existência de regimes de plantão, um paciente é assistido por vários médicos durante a sua permanência no hospital, e isto eleva o número de medicamentos prescritos contribuindo ainda mais para o aparecimento de IM (DIAS et al., 2000). Todos esses aspectos institucionais contribuem para a ocorrência de interações medicamentosas.

#### **1.3.5.3. Fatores relacionados com o paciente**

Algumas clínicas de excelência do HFA (p.ex. pneumologia, cirurgia cardiológica, UTI de adultos, UTI neonatal, cirurgia pediátrica e oftalmologia) recebem pacientes de alta complexidade médica em que, muitas vezes, já passaram por diversas instituições de saúde;

A ocorrência de doenças, em geral, é mais fortemente associada à idade que qualquer outra característica pessoal (FOX, HALL, ELVEBACK, 1970). Os idosos, acima de 60 anos são pacientes de alto risco, para apresentar uma RAM, particularmente aqueles que recebem os medicamentos que agem no sistema nervoso central ou sistema cardiovascular. Muitas interações que se observam em pacientes idosos passam despercebidas em pessoas mais jovens e saudáveis (LITTER, 1984; ARANCIBIA, 1993). Em um estudo com pacientes geriátricos foram determinados 88% de incidência de interações clinicamente significativas e 22 % de incidência de interações medicamentosas potencialmente graves ou que poderiam ameaçar a vida (STOCKLEY, 1994).

Outro grupo de pacientes importantes quanto ao desenvolvimento de RAM são crianças muito pequenas, pois as fórmulas de conversão de dose (baseada em dose do adulto) são, muitas vezes, de pouco valor, especialmente para os recém-nascidos e prematuros, em que as doses deveriam ser menores que as calculadas, devido à imaturidade da função renal e dos sistemas enzimáticos de biotransformação (GILL & LOFTUS, 1983; LITTER, 1984; GUPTA & WALDHAUSER, 1997; LEEDER & KEARNS, 1997).

Os fatores genéticos podem ser responsáveis por uma resposta particular a um medicamento. Um exemplo é a isoniazida que é metabolizada por processo de acetilação. Alguns indivíduos metabolizam rapidamente a isoniazida, porém, outros a metabolizam vagarosamente, necessitando assim, ajuste de doses. Neurite periférica está associada mais freqüentemente a pacientes acetiladores lentos, mostrando a importância da genética para farmacoterapia (HUSSAR, 1995).

Além disso, doenças concomitantes e alterações da função renal e hepática contribuem ainda mais para o aparecimento de IM.

Algumas interações medicamentosas clinicamente importantes podem surgir, principalmente nos seguintes casos (LAURENCE & BENNETT 1992, BRODY et al., 1997):

- ✓ Qualquer medicamento que necessite um controle de concentração plasmática preciso;
- ✓ Medicamentos com índice terapêutico estreito, como por exemplo carbamazepina, digitoxina, digoxina, fenitoína, gentamicina, lidocaína, lítio, nortriptilina, fenobarbital, procainamida, quinidina, salicilato, teofilina;
- ✓ Medicamentos que possuam metabolismo saturável (cinética de ordem zero), e pequena interferência com essa cinética pode levar a grandes alterações da concentração plasmática, como, por exemplo, fenitoína e teofilina;
- ✓ Quando múltiplos medicamentos são usados para tratar a mesma doença;
- ✓ Pacientes com insuficiência renal ou hepática;
- ✓ Pacientes idosos que possuam múltiplas patologias podendo necessitar de diversos medicamentos concomitantes, e, por isso mesmo, estarem mais susceptíveis as RAM.

#### **1.4. Epidemiologia das Interações Medicamentosas Potenciais**

O uso concomitante de diversos fármacos não é novo e na verdade é tão antigo quanto a própria terapêutica (MUTSCHLER & DERENDORF, 1995). Com frequência é necessária a utilização de vários fármacos para obter o objetivo terapêutico desejado ou para tratar doenças coexistentes (NIES & SPIELBERG, 1997), e o uso mais amplo dos medicamentos fez surgir várias áreas problemáticas na farmacologia clínica incluindo as interações medicamentosas (BRODY et al., 1997). As interações medicamentosas representam problemas ainda não bem avaliados pela moderna farmacoterapia, e por isso, toda suspeita de reações adversas a medicamentos deve-se considerar a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas como causa (KARCH & LASAGNA, 1977).

QUINN & DAY (1995) relatam que o potencial de interações medicamentosas aumenta a cada lançamento de um fármaco no mercado. Entretanto, muitas reações previstas com base nos mecanismos farmacodinâmicos e farmacocinéticos não se manifestam na prática clínica. Teoricamente, o risco aumenta geometricamente quando aumenta o número de medicamentos prescritos ao paciente, como pode ser visto no quadro 3.

As IM constituem-se fatores de risco de reações adversas nos pacientes que recebem terapia medicamentosa, sendo responsáveis por internações, prolongamento do tempo de internação e aumento de custos hospitalares (DENNEHY, KISHI, LOUIE, 1996). Ainda na década de 60, estudos epidemiológicos demonstraram que a taxa de reações adversa por interações medicamentosas aumentava de 7% em pacientes que tomavam 6 a 10 fármacos, para 40% naqueles que tomavam 16 a 20 fármacos concomitantes (SMITH, SEIDL, CLUFF, 1969; MELMON & MORRELLI, 1972 e STOCKLEY, 1994). Outro estudo estima que a incidência das interações medicamentosas clinicamente significativas, variam de 3 a 5% nos pacientes em uso de alguns fármacos, chegando a 20% nos pacientes em uso de 10 a 20 fármacos (NIES & Spielberg, 1997).

Em estudo realizado por KARAS (1981), foi identificada uma prevalência de 16% de IMP e uma incidência de 5.6% para 2 fármacos e 100% para 7 fármacos.

Em outro estudo BEERS, STORRIE, GENNEL (1990) identificou que 10% dos pacientes atendidos em um serviço de emergência resultaram em um potencial RAM. Os idosos avaliados estavam expostos a  $2,4 \pm 2,2$  medicamentos enquanto os adultos jovens estavam expostos a  $1,0 \pm 1,5$  medicamentos ( $p < 0,001$ ).

É opinião de GOLDSTEIN (1973) que os médicos “criativamente” prescrevem medicamentos em combinações que nunca foram testadas no homem ou em animais. Um potencial tóxico de uma farmacoterapia múltipla ainda possui pouca atenção. Com muito poucas exceções (incluindo-se IM que envolvam medicamentos novos), as conseqüências clínicas das IM são desconhecidas. Além disso, infelizmente não existem métodos adequados para verificar a relevância das IM a partir de dados em animais aplicados ao homem. O problema fica mais complexo quando uma IM não foi previamente descrita.

**Quadro 3 – Número teórico de total de IMP baseado em teoremas matemáticos (permutação e combinação) (QUINN & DAY, 1995).**

<b>Número de pares de medicamentos</b>	<b>Número de IM</b>
2	2
3	12
4	60
5	320
6	1.950
7	13.692
8	109.592
9	986.400
10	9.864.090

FORD JR, RIVERS, WOOD (1977) descrevem um estudo para o qual foi constituído um grupo de avaliação de IM, e formado por um médico especialista em medicina interna, um toxicologista clínico e um farmacêutico. Neste estudo foram identificadas 1,8 interações por pacientes. O estudo chamou atenção para o problema da discrepância na definição da significância clínica das interações medicamentosas.

As diferenças entre os resultados obtidos e os dados da literatura podem ser devidas a:

- ✓ Diferenças nas definições entre significância dada para cada membro do grupo de avaliação;
- ✓ Diferentes bases de dados usadas em programas de computador;

DOUCET et al. (1996) relata que geralmente os resultados de uma pesquisa de interações medicamentosas são subestimados, pois as IM são verificadas em combinações de dois medicamentos e não é possível verificar interações envolvendo combinações de três ou mais medicamentos.

### **1.5. Interações Medicamentosas em Nível Hospitalar**

O uso de medicamentos é crítico em nível hospitalar quando comparado aos pacientes ambulatoriais. Pacientes hospitalizados recebem uma média de cinco a dez fármacos e pacientes geriátricos recebem até 12 fármacos simultaneamente. Com tantos fármacos sendo administrados há numerosas oportunidades para a ocorrência de interações medicamentosas, justificando-se uma atenção constante e detalhada sobre a prescrição de medicamentos para que a eficácia seja preservada e as reações adversas sejam minimizadas (LARSON & RANSEY, 1989).

Diversos casos de IM em hospitais levam a situações evitáveis de doenças causadas por medicamentos (DENNEHY et al., 1996). Associações medicamentosas desnecessárias encarecem o tratamento do paciente (LITTER, 1984) e a ocorrência de IM influencia negativamente a relação custo/benefício dos tratamentos

farmacológicos (LECCA & THARP, 1978). Por isso, o acompanhamento automático das prescrições em hospital reduz a necessidade de o médico memorizar as potenciais interações (GOODMAN & GILMAN, 1996) além de racionalizar o tratamento medicamentoso.

Segundo QUINN & DAY (1997) as IM representam um problema de grande importância na prática do dia-a-dia. A incidência das reações adversas aumenta quase que exponencialmente com o número de medicamentos prescritos simultaneamente, em grande parte devido às IM. Entre todas as RAM ocorridas em nível hospitalar, 7% foi atribuída às IM (*Boston Collaborative Drug Surveillance Program: Adverse Drug Interaction* - editorial, 1972). A partir de um estudo de meta-análise realizada por LAZAROU, POMERANZ, COREY (1998) foi encontrada uma incidência de RAM séria de 6,7% em pacientes hospitalizados, estimando-se que 106.000 mortes ocorrem anualmente nos EUA por RAM, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares, câncer e lesões vasculares cerebrais. Aplicando-se a este número de RAM fatais a porcentagem de IM entre RAM ocorridas em hospitais, podemos estimar que 7.420 pacientes morrem anualmente nos EUA em decorrência de IM.

Para VERDUGO, DURÁN, BRAVO (1998), a importância relativa de uma interação farmacológica como um problema clínico não está ainda muito claro. Pode haver uma tendência a superestimar a incidência e a severidade das interações farmacológicas. Em seu estudo, detectaram 29% dos pacientes de um serviço de clínica médica de um hospital apresentaram interações medicamentosas potenciais.

São de particular importância clínica em contexto hospitalar as interações de medicamentos com margem terapêutica estreita como os digitálicos, aminoglicosídeos e fenitoína, ou daqueles empregados amplamente como os antibióticos e os antiinflamatórios não esteroidais. Outros grupos que se descrevem interações de importância clínica são os anticoagulantes, os corticóides e os depressores do SNC.

Atualmente existem programas informatizados que permitem a identificação de IMP entre medicamentos dispensados através de sistemas de distribuição de medicamentos por dose unitária (SIERRA et al., 1997). Estes autores promoveram

um estudo sobre freqüência de IM entre todos os fármacos prescritos diariamente, incluindo fluidoterapia e eletrólitos. Esses autores encontraram entre 23 (32,8%) pacientes clínicos e 47 (67,2%) pacientes cirúrgicos, a prevalência IMP foi de 44,3%, com  $1,5 \pm 3$  IMP/paciente.

As IMP foram classificadas segundo gravidade (HANSTEN, 1985), e encontraram IMP leves, 25,5%; moderadas, 72,5%; graves, 2%. SIERRA et al. (1997) observaram ainda uma correlação positiva entre o número de IMP e idade, índice APACHE II, dias de internação, e número de fármacos administrados.

Outra questão, relacionada com as IM foi abordada por GOLDBERG et al. (1996), foi evidenciada que as IM são fonte de morbidade, além de causarem aumento do custo com a atenção à saúde, e aumentarem o número de demandas judiciais por má prática profissional. Em seu estudo de IM, foi incluído na análise as interações com significância clínica moderadas ou alta, em pacientes com mais de 50 anos e que receberam mais de 2 medicamentos, em um serviço de emergência. Foram estudados 205 pacientes. As IMP subiram dramaticamente com o número de medicamentos administrados. Entre as 226 IMP registradas, 11 medicamentos eram responsáveis por 98% das interações. Assim, um pequeno número de medicamentos foi responsável pela maioria das IMP. O maior problema de interpretação dos achados dos estudos de IM é o conceito de significância clínica. Como conclusão, GOLDBERG et al. (1996) identificaram que o perfil de risco para pacientes, medicamentos e doenças é claro, mas as implicações práticas destas informações não são.

Para THORNTON, SIMON, MATHEW (1999) as atividades em nível hospitalar devem-se utilizar estratégia multiprofissional para a prevenção das reações adversas. Alguns pontos são de destaque: Deve-se melhorar a educação e o desenvolvimento da prática médica e da enfermagem concernentes aos princípios de terapia medicamentosa e da prescrição segura. A tomada da história do uso de medicamentos deve ser parte da rotina do processo de admissão e estimular uma força de trabalho baseado na farmácia clínica. Os mesmo autores ainda descrevem que na Austrália, revisões de prescrições de medicamentos identificando interações de medicamentos, avaliando se a dose escolhida era apropriada, se havia

incompatibilidades ou alergias, freqüentemente foram promovidos após o início dos tratamentos medicamentosos seja pela vigilância da farmácia, seja pela enfermagem. Entretanto, os erros potenciais de medicamentos devem ser detectados antes do medicamento ser dispensado, mas a prática mostra que isto nem sempre é possível.

Segundo HALLAS et al. (1993) um programa de intervenção educacional ao prescritor desenhado para atuar nas causas de admissões hospitalares promoveu uma redução de 83% nos eventos que foram considerados definitivamente evitáveis (prescrição errática, isto é, devido à falta de uma indicação definida, negligência ou uma evidente contra-indicação<sup>2</sup>). Os eventos relacionados com medicamentos considerados nesses estudos foram, entre outros as RAM, falha terapêutica relacionada com a dose terapêutica e, ainda, as interações medicamentosas. Os autores completam o artigo descrevendo três estratégias de intervenção: a primeira, uma carta encaminhada ao médico do paciente internado resumindo o caso e a conclusão do evento com o propósito de evitar um futuro episódio semelhante; a segunda estratégia, distribuição de monografia relatando um conjunto de casos selecionados com relação aos problemas identificados a todos os médicos da região do hospital, com casos ilustrativos e suplementados com revisões atualizadas e recomendações terapêuticas; a terceira estratégia foi baseada em quatro simpósios noturnos com discussões dos eventos observados, para os quais foram convidados todos os médicos da região.

Foram observadas uma redução da incidência de reações adversas graves no período pós-intervenção e ainda uma redução de 35 internações/ano nas duas clínicas estudadas, o que representou uma economia de U\$ 180.000. O valor financeiro economizado seria suficiente para financiar o mesmo projeto em seis clínicas por três anos.

---

<sup>2</sup> Pode-se incluir aqui as IM ou uso de uma dose claramente inadequada

## 1.6. Redução do Risco de IM

Considerando que as IM possuem múltiplos fatores, é possível preveni-las atuando sobre alguns pontos críticos. Os fatores mais importantes para promover uma redução do risco das IM são (HUSSAR, 1995):

- ✓ Identificar fatores de risco do paciente: Idade, insuficiência renal ou hepática, hábitos alimentares, tabagismo e alcoolismo.
- ✓ Tomar a história de uso de medicamentos: promover o registro completo dos medicamentos prescritos e aqueles de venda livre consumidos pelo paciente no momento da internação hospitalar.
- ✓ Conhecimento das ações dos medicamentos a serem utilizados: O conhecimento das propriedades e dos efeitos farmacológicos primários e secundários de cada medicamento usado, ou aqueles considerados para uso.
- ✓ Considerar alternativas terapêuticas: se existe um produto similar na ação, mas com menor risco de desenvolvimento de IM, estando disponível, ele deve ser usado.
- ✓ Evitar uso de regimes terapêuticos complexos: O número de medicamentos usados pelo paciente deve ser o mínimo possível. O uso de medicamentos que permitam uma administração menos freqüente pode ajudar a evitar uma interação que possa alterar o processo de absorção.
- ✓ Monitorizar a terapia: Qualquer alteração no comportamento do paciente deve ser suspeito se existe um problema relacionado com medicamentos.
- ✓ Terapia individualizada: A resposta ao tratamento deve ser avaliada e fazer os ajustes necessários para cada caso.

Considerando ainda um outro estímulo no sentido de evitar a prescrição de IM prevenindo uma toxicidade farmacológica ao seu paciente, GOLDSTEIN (1973) descreve que o médico pode proteger-se dos aspectos legais do erro iatrogênico, relacionado-se com as IM da seguinte forma:

- ✓ Não prescreva combinações contra-indicadas. Se ocorrer um dano como resultado do uso dessas combinações, então deve-se considerar uma má prática

médica.

- ✓ Desenvolva uma ordem de prioridade para as necessidades. Use poucos medicamentos e exclua aqueles não absolutamente necessários.
- ✓ Não prescreva um medicamento novo ou com pouca experiência clínica em combinação com outros medicamentos.
- ✓ Prescreva medicamentos somente por tempo limitado.
- ✓ Tenha certeza que os rins e fígado do pacientes estão em bom funcionamento.
- ✓ Não se engane se uma combinação de múltiplos medicamentos é tolerada por um paciente. Um outro paciente pode estar metabolizando lentamente esta combinação de medicamento o que pode elevar os níveis plasmáticos na mesma dose prescrita.
- ✓ Efetividade reduzida e toxicidade são ambos comuns em IM e pode ocorrer simultaneamente. Um exemplo é uma falha terapêutica para manter a pressão sangüínea normal em decorrência de combinações que promovam IM.
- ✓ Terapias com múltiplos medicamentos podem limitar o efeito benéfico de um medicamento isolado e levar a progressão da doença.
- ✓ Conheça quais os pacientes são atendidos por outros médicos e quais outros medicamentos são prescritos.
- ✓ Conheça quais medicamentos de venda livre o paciente está tomando.

### **1.7. Os Antecedentes do Presente Estudo**

A atuação do farmacêutico hospitalar como membro da equipe multiprofissional de atenção à saúde, inclui o acompanhamento dos regimes terapêuticos prescritos ao paciente. Na condição de especialista em medicamentos, o farmacêutico contribui não apenas para que as alternativas farmacoterapêuticas sejam individualizadas e otimizadas, mas também contribui para minimizar a ocorrência de interações medicamentosas avaliando sob esta óptica a prescrição de cada paciente, além de participar da prevenção e identificação das reações adversas a medicamentos, sejam elas consequência de interações medicamentosas, ou não.

Esta participação deve propiciar a intervenção apropriada para elevar a qualidade da terapia medicamentosa oferecida aos pacientes em contexto hospitalar. Por exemplo, a análise crítica da farmacoterapia deve estimular a formulação ou revisão de planos terapêuticos em conjunto com os prescritores (HICKS, 1995). O farmacêutico deve definir sua função profissional a partir da perspectiva do paciente como um ser biopsicossocial, e não meramente ocupar-se com agentes farmacêuticos, por exemplo, monitoramento terapêutico de fármacos, medida do nível de colesterol, etc., enquanto práticas farmacêuticas *per se* (STRAND et al., 1990).

No âmbito do Hospital das Forças Armadas, o farmacêutico que analisava diariamente as prescrições dos pacientes da clínica médica do HFA, avaliava as doses prescritas e as interações medicamentosas clinicamente significantes, buscando na literatura especializada as melhores alternativas, visando à prevenção do risco ao paciente. Identificada uma IM clinicamente significativa, era gerado um aviso por escrito ao prescritor, em forma de ficha de notificação, indicando os medicamentos sob interação, a conduta clínica recomendada e as alternativas de substituição, quando possível. A informação gerada pelo SIM era anexada ao prontuário do paciente.

A execução da notificação de Interações Medicamentosas ficava cada vez mais dificultada pela não alteração das prescrições. As notificações de IM não sensibilizavam a todos os prescritores, que também não discutiam a importância da informação com a Farmácia Hospitalar. Um problema identificado a partir de um estudo com 24 pacientes internados na clínica médica em 1999, foi a não existência de prescritores fixos nas clínicas em decorrência de escala de plantões, favorecendo a repetição dos medicamentos prescritos no dia anterior, sem levar em conta a notificação de medicamentos sob interação (DIAS et al., 2000). Além desses problemas, somava-se a dificuldade de se consultar manualmente a literatura especializada, para cada par de medicamentos dentre todos os medicamentos prescritos, já que o hospital não contava com um software para avaliação das IM.

Com o desenvolvimento da atividade clínica do SIM ao longo de 1996 e 1997, foi sendo criada uma lista de IM mais comuns no HFA, o que agilizava o trabalho

rotineiro. Entretanto, era difícil cobrir todos os pacientes internados nas clínicas atendidas pelo Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária (SDMDU). Foi observado que freqüentemente pacientes apresentavam mais de uma IM, e que algumas IMP repetiam-se diariamente durante toda a permanência do paciente na unidade de internação, apesar das notificações, o que foi evidenciado em uma pesquisa preliminar que avaliou a prevalência de IMP entre 121 pacientes internados em 08/10/1997. Foi encontrada uma prevalência de 31% dos pacientes com IMP. (DIAS, 1998). Este achado propiciou a introdução de tabelas remissivas sobre interações medicamentosas clinicamente importantes no livreto de consulta sobre a padronização de medicamentos do HFA (OLIVEIRA, M. A. & DIAS, M. F., 1999), a fim de racionalizar o uso de medicamentos e assessorar o corpo clínico nas decisões sobre sua prescrição.

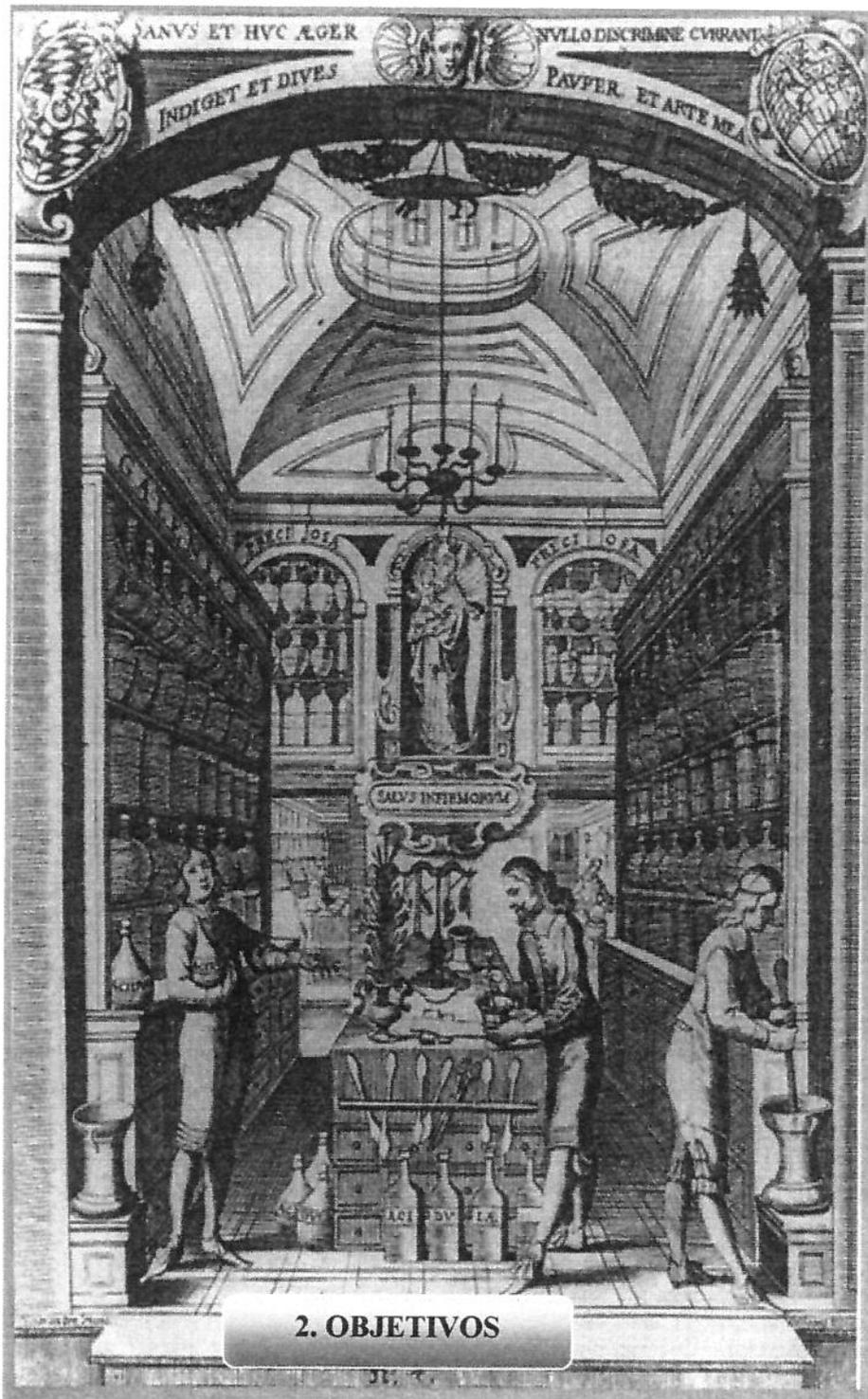
Surgiu, então, a necessidade de se chegar a um melhor conhecimento a respeito dos pacientes, buscando determinar aqueles com maiores riscos do desenvolvimento das IM clinicamente significantes, levando à realização da presente dissertação.

Diversos estudos, sem uma crítica adequada ao método de freqüência de interações, compararam medicamentos prescritos com listas de possíveis IM, sem apreciar que muitas IM poderiam ser clinicamente triviais ou totalmente teóricas. Como resultado, foi sugerida uma alta incidência fora da realidade estudada (STOCKLEY, 1994). Na tentativa de minimizar este problema, o método propõe a associar duas variáveis, a severidade e a qualidade da documentação, que no seu conjunto podem promover maiores informações clínicas sobre as IM identificadas.

Aliado aos problemas acima descritos, foi verificado uma lacuna de conhecimento a partir da identificação de poucos trabalhos de autores brasileiros. (OLIVEIRA et al. 1981; POLISUK & VAINER, 1981; BOECHAT 1991, MOSEGUI et al., 1999).

## **1.8. Expectativas de aplicação do estudo**

Espera-se que a proposta apresentada aqui somará conhecimento necessário para o enfrentamento do problema das Interações Medicamentosas no Hospital das Forças Armadas e, possivelmente, em outros hospitais brasileiros.



2. OBJETIVOS

## 2. OBJETIVOS

Este trabalho propõe-se desenvolver um processo sistemático de monitorização das interações medicamentosas encontradas nas prescrições de pacientes hospitalizados, instrumentalizando a equipe multiprofissional de atenção à saúde com dados que permitam priorizar os pacientes clinicamente mais importantes, isto é, aqueles sob maior riscos em decorrência de IMP. Diversos estudos compararam os medicamentos prescritos com listas de possíveis IM, sem apreciar que muitas IM são clinicamente triviais ou totalmente teóricas, superestimando a incidência da IMP (STOCKLEY, 1994).

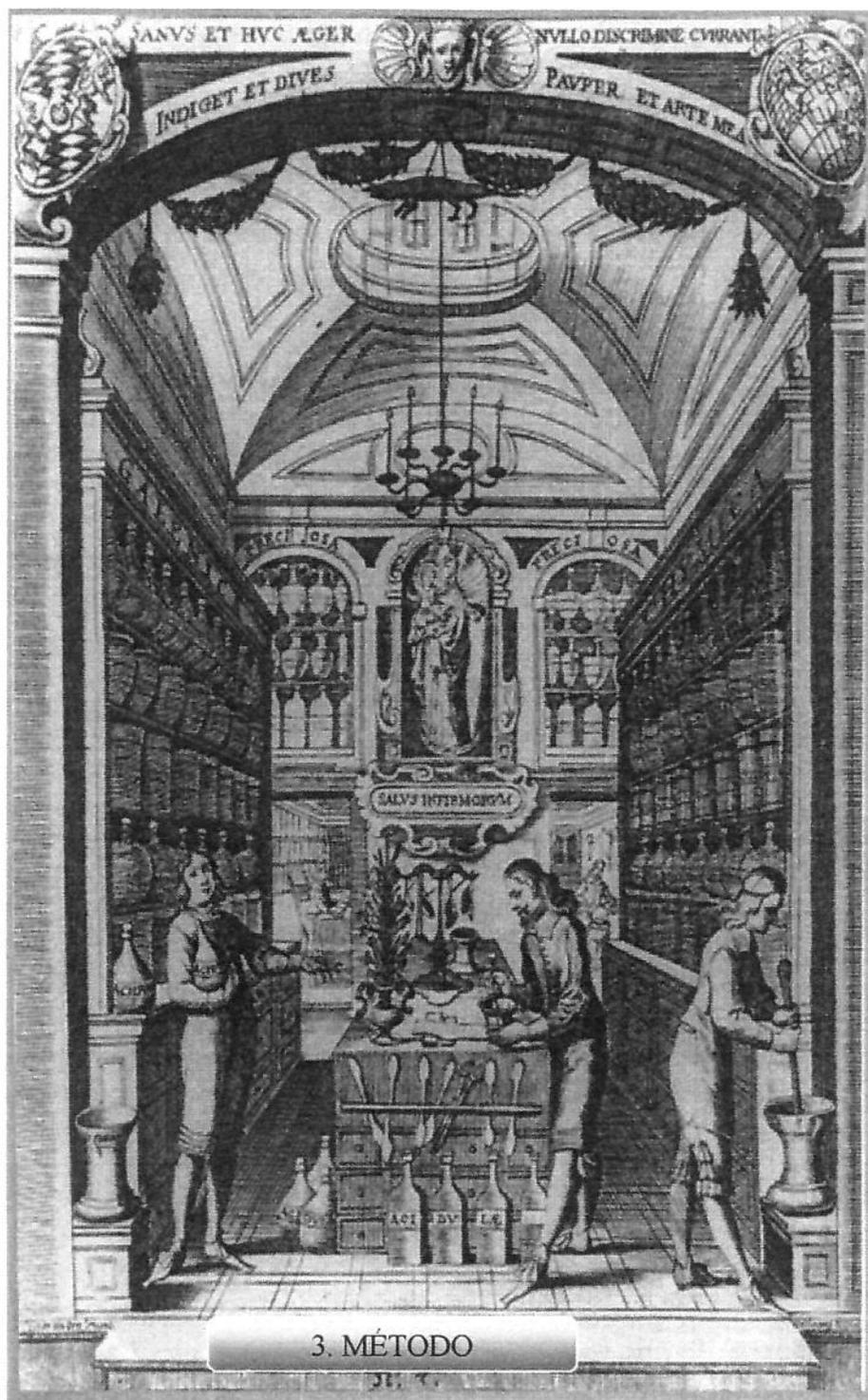
Este trabalho propõe um método de associar as variáveis: severidade da IM e qualidade da documentação; a fim de identificar aqueles pacientes que necessitam uma atenção mais cuidadosa em decorrência de interações medicamentosas.

### 2.1 Objetivo Geral

- Avaliar a prevalência das interações medicamentosas entre pacientes hospitalizados descrevendo sua severidade, e propor um método para identificar os pacientes sob maior risco.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Identificar as características ligadas à maior ocorrência de IMP.
- Identificar os medicamentos mais relacionados com as IMP.
- Elaborar uma proposta para a atuação da Farmácia Hospitalar na prevenção secundária das IMP.
- Mostrar a atuação do farmacêutico hospitalar na identificação das IMP.



3. MÉTODO

### **3. MÉTODO**

#### **3.1. Descrição do Hospital**

##### **3.1.1. Características do Hospital**

O estudo foi realizado no Hospital das Forças Armadas (HFA) em Brasília, ativo desde 1972. É um hospital geral, de nível terciário, com 200 leitos ativos. Possui 48 clínicas especializadas, 13 delas com residência médica. Recebe anualmente médicos convocados pelas Forças Armadas para o serviço militar obrigatório. Estes médicos são muitas vezes profissionais recém-formados, sem residência médica, e que cumprem um Estágio de Adaptação em Serviço (EAS) ao longo de seu primeiro ano, sob supervisão de um membro da equipe permanente do hospital. Isto de certa forma confere ao hospital características de hospital-escola. A rotatividade dos profissionais de saúde do hospital é elevada. Não apenas os convocados deixam o hospital ao fim do tempo de serviço militar obrigatório, mas a direção do hospital, a cada biênio, é substituída por um dirigente proveniente de uma das três forças armadas (Exército, Marinha, Aeronáutica).

Mesmo sendo um hospital militar, apresenta características de hospital civil, pois em um total de 1.317 funcionários, 915 (69,5%) não são militares. Em 1999, o seu quadro de pessoal era composto de 302 médicos, 44 enfermeiros, 48 farmacêuticos, 58 dentistas, e 295 auxiliares de enfermagem. Além do atendimento à Marinha, Exército e Aeronáutica, o HFA possui mais de 20 convênios com diversas entidades civis da região de Brasília, o que reforça ainda mais a característica de hospital não exclusivamente militar, tanto quanto a sua clientela, quanto de seu quadro de funcionários.

Em 1998 o HFA efetuou 8.675 internações (média/mês 723), 127.410 consultas ambulatoriais (média/mês 10.617), 99.525 atendimentos de emergência (média/mês 8.294) e 2.814 cirurgias eletivas (média/mês 234).

### 3.1.2. O serviço de farmácia hospitalar

A Farmácia Hospitalar contava com nove farmacêuticos que desenvolviam os seguintes serviços<sup>3</sup>:

- Serviço de Dispensação de Medicamentos (SDM)
- Serviço de Informações sobre Medicamentos (SIM)
- Serviço de Farmacotécnica
- Serviço de Nutrição Parenteral
- Serviço de Quimioterapia
- Programa de Fitoterapia e Horto-medicinal

O serviço de dispensação de medicamentos (SDM) implantou por todo o hospital o Sistema de Distribuição de Medicamentos por Dose Unitária (SDMDU). Um dos maiores desafios para a implantação do SDMDU compreendia o conhecimento da complexidade da clínica médica, tendo sido realizado um estudo sobre as principais morbidades e os medicamentos mais freqüentemente prescritos nessa clínica, visando o planejamento e cronograma de implantação (DIAS et alli, 1999). No período de transição, às clínicas não assistidas pelo SDMDU, eram dispensados produtos farmacêuticos por dose individualizada (SDMDI), passo preparatório. Implantado o SDMDU, o SIM passou a analisar diariamente as prescrições dos pacientes internados na Clínica Médica.

---

<sup>3</sup> Dados de 1999

### 3.2. Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo, observacional do tipo seccional, transversal ou de prevalência (MACMAHON & PUGH, 1976; MORTON & HEBEL, 1981; JENICEK & CLÉROUX, 1984; MAUSNER & KDRANER, 1985; SOUNIS, 1985a; SOUNIS, 1995b; FLEISCHHACKER, BARNAS, STUPPÄCK, 1989; LAPORTE, TOGNONI, ROZENFELD, 1989, MALETTA, 1992; LILIENFELD & LILIENFELD, 1994; PEREIRA, 1995; FORATTINI, 1996; STROM, 2000). Sendo um estudo transversal, não leva em conta acontecimentos passados ou futuros (não tem direcionalidade). Mede a suposta causa, definida como a *prescrição de três ou mais medicamentos concomitantes*, e o respectivo efeito, definido como a *interação medicamentosa potencial (IMP)* entre os medicamentos prescritos em um dado momento. Foi programado que o levantamento de dados para a determinação da prevalência das IMP incluiria todos os pacientes internados nos dias programados do levantamento dos dados (Figura 1). Estes seriam obtidos a partir de fonte secundária de informações, isto é, do prontuário médico, e seria avaliada a prescrição de medicamentos apenas do dia do estudo. Esclarecimentos de dúvidas, quando necessário, seriam feitos com os prescritores nas unidades de internação.

Para este estudo foram consideradas as seguintes fórmulas para avaliação das IMP:

- Foi calculado a Prevalência (P) segundo a fórmula 1, considerando a observação que a maioria dos pacientes internados são prescritos medicamentos do tipo se necessário (SN) ou para controle e tratamento emergencial (SOS), além da dipirona, o qual não foi identificado dados sobre interação. Os casos foram definidos como os pacientes com 3 ou mais medicamentos com pelo menos 1 IMP.
  
- Foram calculadas Razões de Prevalência (RP) a partir da fórmula 2 para expressar proporção entre os sub-grupos de comparação e estimado o *odds ratio* (OR) como medida de associação, com intervalo de confiança em 95%, demonstrado nos resultados.

**Fórmula 1 - Prevalência de IM para os pacientes internados (P):**

$$P = \frac{\text{N}^\circ \text{ Paciente} \geq 1 \text{ IMP (fármaco + fármaco)}}{\text{N}^\circ \text{ Pacientes com prescrição médica} \geq 3 \text{ medicamentos}} \times 100$$

**Fórmula 2 - Razão de prevalência geral:**

$$RP = \frac{\text{Prevalência da variável 1}}{\text{Prevalência da variável 2}}$$

### **3.2.1. Seleção dos Pacientes**

#### **3.2.1.1. Critérios de inclusão**

Todos os pacientes presentes em todas as unidades de internação do HFA durante os dias de coleta de dados, e que tinham prescrição de medicamentos foram incluídos no estudo para a realização da primeira triagem.

#### **3.2.1.2. Critérios de exclusão**

Foram excluídos os pacientes que se encontravam nos serviços de emergência, ambulatórios de atendimento, pacientes sem prescrição médica, e ainda os pacientes re-internados e que houvessem sido avaliados em uma coleta de dados anterior.

### **3.2.2. Seleção dos Medicamentos**

#### **3.2.2.1. Critérios de inclusão**

Os medicamentos incluídos foram aqueles contidos na prescrição médica para uso sistêmico, e utilizados para profilaxia, tratamento, ou para alterar uma função biológica, nos dias de levantamento dos dados. Os sais de potássio, de magnésio e de cálcio injetáveis foram incluídos pela grande importância relacionada com as IMP, bem como o colírio de cloranfenicol. Os medicamentos foram codificados pela classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC) até o 3° nível de classificação.

#### **3.2.2.2. Critérios de exclusão**

Foram excluídos os seguintes produtos farmacêuticos: soluções parenterais de grande volume; medicamentos de uso tópico; medicamentos fitoterápicos; oxigênio inalatório; soluções eletrolíticas injetáveis (exceto aqueles com potencial de interação, p.ex, potássio, cálcio e magnésio); albumina injetável; plasma injetável; nutrição parenteral; nutrição enteral; enemas (p.ex: fosfatos e glicerina).

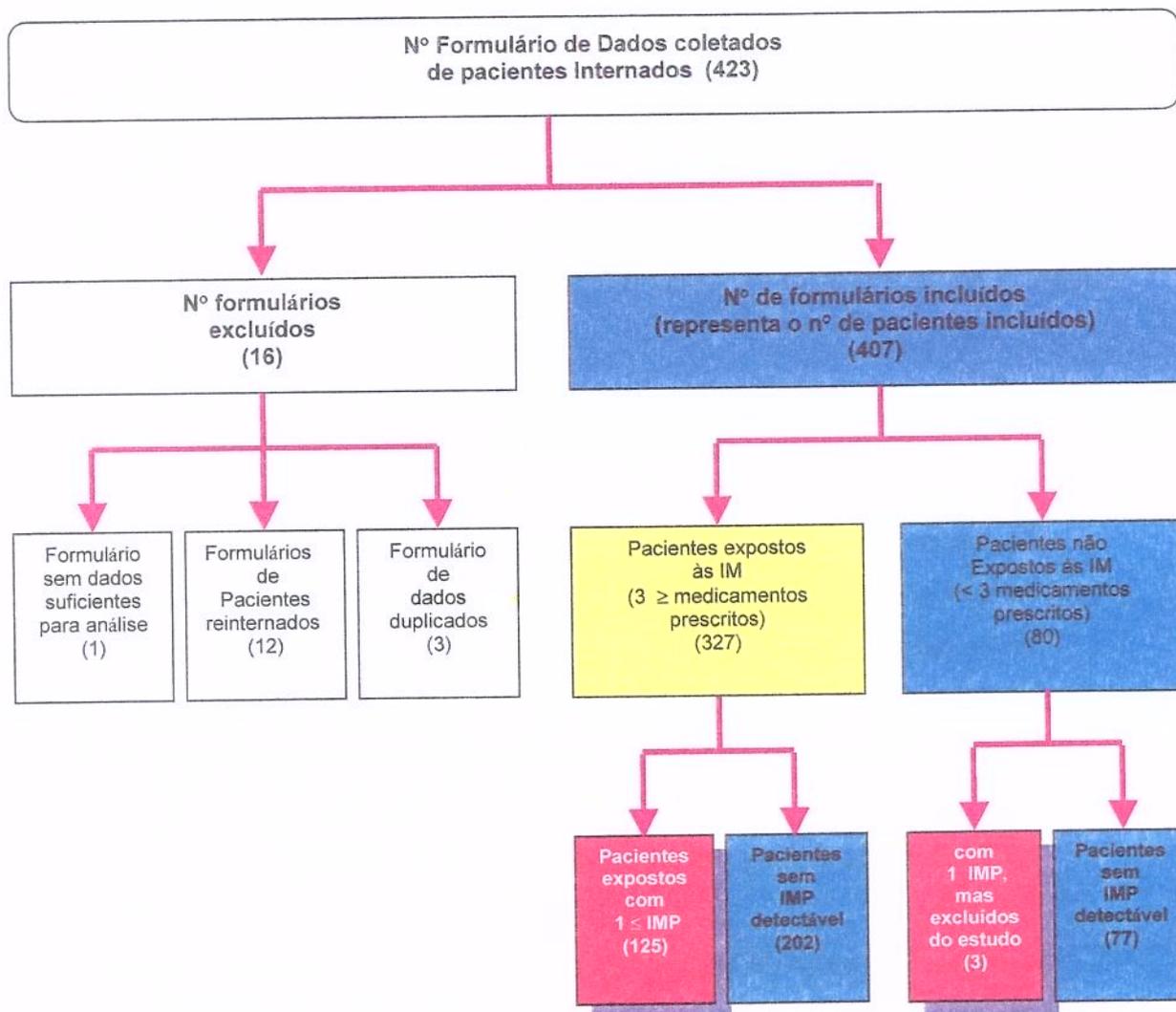
### **3.2.3. Dimensionamento da Amostra**

Tomando como referência estudos selecionados sobre interações medicamentosas em pacientes internados, foi verificado que um número inferior a 400 pacientes foi utilizado para a sua execução (FORD JR, RIVERS, WOOD 1977; OLIVEIRA et al. 1981; MANCHON et al. 1989; BEERS, STORRIE, GENNEL 1990 & DOUCET et al. 1996). Desta forma, o número de 400 pacientes foi considerado suficiente para o cálculo da prevalência de interações medicamentosas potenciais neste estudo.

### **3.2.4. Instrumento para Coleta Dos Dados**

Foi utilizado como instrumento para coleta de dados um formulário (Anexo), com as variáveis utilizadas no estudo, contendo campos para: identificação dos pacientes (nome, idade, sexo, unidade de internação, e número de prontuário), dados da internação (diagnóstico da internação, co-morbidades, alergias), dados sobre a farmacoterapia (nome do medicamento prescrito, dose, via, e esquema de administração). Teve-se o cuidado de verificar a ocorrência de pacientes re-internados e avaliados em dias de coleta anteriores

Figura 1 – Estrutura de distribuição dos pacientes identificados em quatro dias de coleta de dados no Hospital das Forças Armadas em um período de um ano.



### **3.2.5. Coleta dos Dados**

Foram inicialmente planejados três dias de coleta de dados dentro do período de um ano, com intervalo máximo de 5 meses entre os dias de coleta. As coletas não poderiam ser realizadas em dias de final de semana, e seriam sempre na segunda quinzena do mês.

Após a terceira coleta de dados, verificou-se a necessidade de mais um dia de coleta para completar o tamanho amostral programado. As coletas foram feitas nos seguintes dias: 17 de setembro de 1998 (33,3%), 28 de janeiro de 1999 (13,2%), 21 de junho de 1999 (26,5%) e 30 de julho de 1999 (27 %).

Os dados dos quatro dias de coleta foram analisados em conjunto. A estrutura de distribuição dos pacientes está descrito na figura 1.

Os diagnósticos dos pacientes foram classificados de acordo com a CID, 10a revisão. A figura 2 mostra esta distribuição por capítulos.

### **3.2.6. Formação do Banco de Dados e Análise Estatística**

Os dados obtidos nos quatro dias de coleta foram organizados em um único banco de dados utilizando o software Epi Info®, versão 6.04b (CDC/WHO, 1997).

As freqüências encontradas foram expressas como mediana, e média  $\pm$  desvio padrão. Para a análise estatística foi utilizado o teste do Chi-quadrado. Um valor de  $p$  menor que 0,05 foi considerado como nível estatisticamente significativo.

### **3.2.7. Base de Dados em Interações Medicamentosas**

A escolha da base de dados foi baseada, principalmente, em função de ampla cobertura dos medicamentos e pela disponibilização de informações sobre a qualidade de informação (excelente, boa, regular e fraca) e a severidade da interação (acentuada, moderada e ligeira) variáveis indispensáveis para o cálculo utilizado para o sistema de classificação das IMP sugerido neste estudo.

O uso de uma base de dados sobre IM já utilizada no Brasil por centros de informação (VIDOTTI et al, 2000a; VIDOTTI et al, 2000b) poderá facilitar a aplicabilidade deste trabalho, uma base de dados

Desta forma foi escolhido o módulo Drug-reax da Micromedex (MICROMEDEX®, Volume 99) a fim de identificar as interações medicamentosas potenciais, mesmo que não contemple em sua totalidade, os medicamentos comercializados no Brasil, fato este em que nenhum software brasileiro está disponível até a presente data.

### 3.2.8. Sistema de classificação das Interações Medicamentosas Potenciais

Foi desenvolvido um sistema de classificação de Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) para indicar o grau de importância das IMP para cada paciente, introduzindo alterações no método descrito por TATRO (1998), quadro 4.

A partir das informações provenientes da literatura sobre a severidade da IMP e a qualidade da documentação encontrada na literatura, foi atribuído um índice numérico (ver quadro 5), decrescente pelo valor de importância clínica.

#### 3.2.9. Definições:

**a) Interação Medicamentosa Potencial:** é a interação medicamentosa relatada na literatura e identificada na prescrição médica, mas que não necessariamente teve consequências clínicas ou laboratoriais no paciente.

**b) Quanto à severidade as interações medicamentosas podem ser:** (Drug-Reax - Micromedex®, Vol 99)

- **Acentuada<sup>4</sup>:** A interação pode trazer risco de vida e / ou requer intervenção médica para minimizar ou prevenir graves efeitos adversos.
- **Moderada:** A interação pode resultar em uma exacerbação da condição do paciente e / ou requer uma alteração na terapia
- **Ligeira:** A interação pode resultar em efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento em frequência ou severidade dos efeitos adversos, porém geralmente não necessita maior alteração na terapêutica.

---

<sup>4</sup> A interação apresenta evidente potencial lesivo ao paciente

**c) Quanto à qualidade, a documentação acerca da interação medicamentosa pode ser:** (diz respeito quanto a probabilidade do aparecimento da reação)<sup>5</sup>

- **Excelente:** existem estudos controlados que claramente estabelecem a existência da interação (*interação estabelecida*)
- **Boa:** documentação fortemente sugere que existe interação, porém faltam bons estudos controlados (*interação provável*)
- **Regular:** a documentação disponível é razoável, mas considerações farmacológicas levam os médicos a suspeitar que a interação existe, ou que a documentação é boa para um medicamento similar farmacologicamente (*interação suspeita ou possível*)
- **Fraca** (apenas para interações do tipo acentuada ou moderada): a documentação disponível é pobre, bem como o relato de casos, mas é teoricamente possível (*interação condicional*).

Para o método proposto (método TATRO modificado), foi atribuído a cada interação medicamentosa foi pontuada levando em conta a severidade e a qualidade da documentação, com informações colhidas no Drug – Reax®, sumarizadas no quadro 5.

A variável *velocidade de aparecimento da reação* não foi incluída no método, porém esta informação faz parte das tabelas remissivas para consulta (Anexo) como orientação ao farmacêutico e ao prescritor.

**d) Quanto à velocidade do aparecimento dos efeitos, as interações podem ser:**<sup>6</sup>

- **Rápidas:** aparecimento do efeito adverso espera-se que ocorra dentro de 24 horas da administração dos medicamentos;
- **Atrasadas:** aparecimento do efeito adverso não se espera que ocorra dentro de 24 horas após a administração dos medicamentos.

---

<sup>5</sup> A classificação dada pelo Drug – Reax do tipo *improvável* não foi considerada como critério de classificação para este estudo

<sup>6</sup> Não interfere na pontuação

**Quadro 4 – Método de pontuação de Tatro (1998).**

<b>Significance Rating</b>	<b>Severity</b>	<b>Documentation*</b>
<b>1</b>	Major	Suspect or >
<b>2</b>	Moderate	Suspect or >
<b>3</b>	Minor	Suspect or >
<b>4</b>	Major / Moderate	Possible
<b>5</b>	Minor	Possible
	Any	Unlikely

*\*Legenda:*

Documentation:

- Established: Proven to occur in well controlled studies
- Probable: Very likely, but not proven clinically
- Suspected: May occur; some good data, but needs more study.
- Possible: Could occur, but data are very limited
- Unlikely: Doubtful; no good evidence of an altered clinical effect.

**Quadro 5 – Sistema de Classificação das Interações Medicamentosas (Critérios de TATRO, modificado, 1998).**

<b>Severidade</b>	<b>Documentação</b>	<b>Pontuação*</b>	<b>Recomendações</b>
Acentuada	Excelente Boa	<b>6</b>	<b>Contra-indicação Absoluta</b>
	Regular Fraca	<b>5</b>	<b>Contra-indicação Relativa</b>
Moderada	Excelente Boa	<b>4</b>	
	Regular Fraca	<b>3</b>	<b>Uso com Precaução</b>
Ligeira	Excelente Boa	<b>2</b>	
	Regular Fraca	<b>1</b>	<b>Nenhuma conduta</b>

\*Observar que quanto maior a numeração, maior a importância clínica da interação medicamentosa.

e) Cada pontuação pode orientar a conduta clínica, a partir das seguintes recomendações gerais:

*Contra-indicação absoluta (Pontuação 6):* a prescrição dos medicamentos sob a IM é fortemente desaconselhada. Existe grande probabilidade de que a IMP apresente sinais e sintomas clinicamente e laboratorialmente visíveis. É imprescindível a suspensão ou substituição de um dos medicamentos pelo possível risco de morte que corre o paciente. Se, mesmo assim, for indispensável a prescrição dos dois medicamentos sob IMP, promover a monitorização intensiva do paciente por sinais e sintomas de interação. É fundamental o acompanhamento dos níveis plasmáticos de cada medicamento, independente das outras medidas de cuidado.

*Contra-indicação relativa (Pontuação 4 e 5):* a prescrição dos medicamentos sob a IM é desaconselhada. É provável que a IMP apresente sinais e sintomas clinicamente e laboratorialmente visíveis, sendo recomendado monitorização para identificação precoce dos efeitos nocivos da IMP, sendo importante a avaliação benefício / risco (B/R) da prescrição ao paciente. É recomendado acompanhar os níveis plasmáticos de cada medicamento.

*Precaução (Pontuação 2 e 3):* os medicamentos prescritos com Interação Medicamentosa deverão ser avaliados em relação ao balanço Benefício/Risco. É possível que a IMP apresente sinais e sintomas clinicamente e laboratorialmente visíveis. Se necessário, avaliar o paciente sob parâmetros clínicos e/ou laboratoriais.

*Nenhuma conduta especial (Pontuação 1):* é improvável, mas não impossível, que a IMP apresente sinais e sintomas clinicamente visíveis. Observar a resposta ao farmacoterapêutica do paciente ao tratamento.

Dentre todas as prescrições médicas foi verificado se existia algum tipo de interação medicamentosa, avaliando dois a dois todos os medicamentos prescritos. Para isso, foi utilizado o software Micromedex no módulo *Drug – Reax ® on line Help System*, identificando o tipo de interação medicamentosa para cada par, em relação a severidade (Acentuada, moderada e ligeira) e em relação ao tipo de documentação (Excelente, boa, regular e fraca). Assim, para cada par de medicamentos com interação foi atribuído um número de acordo com o quadro 5.

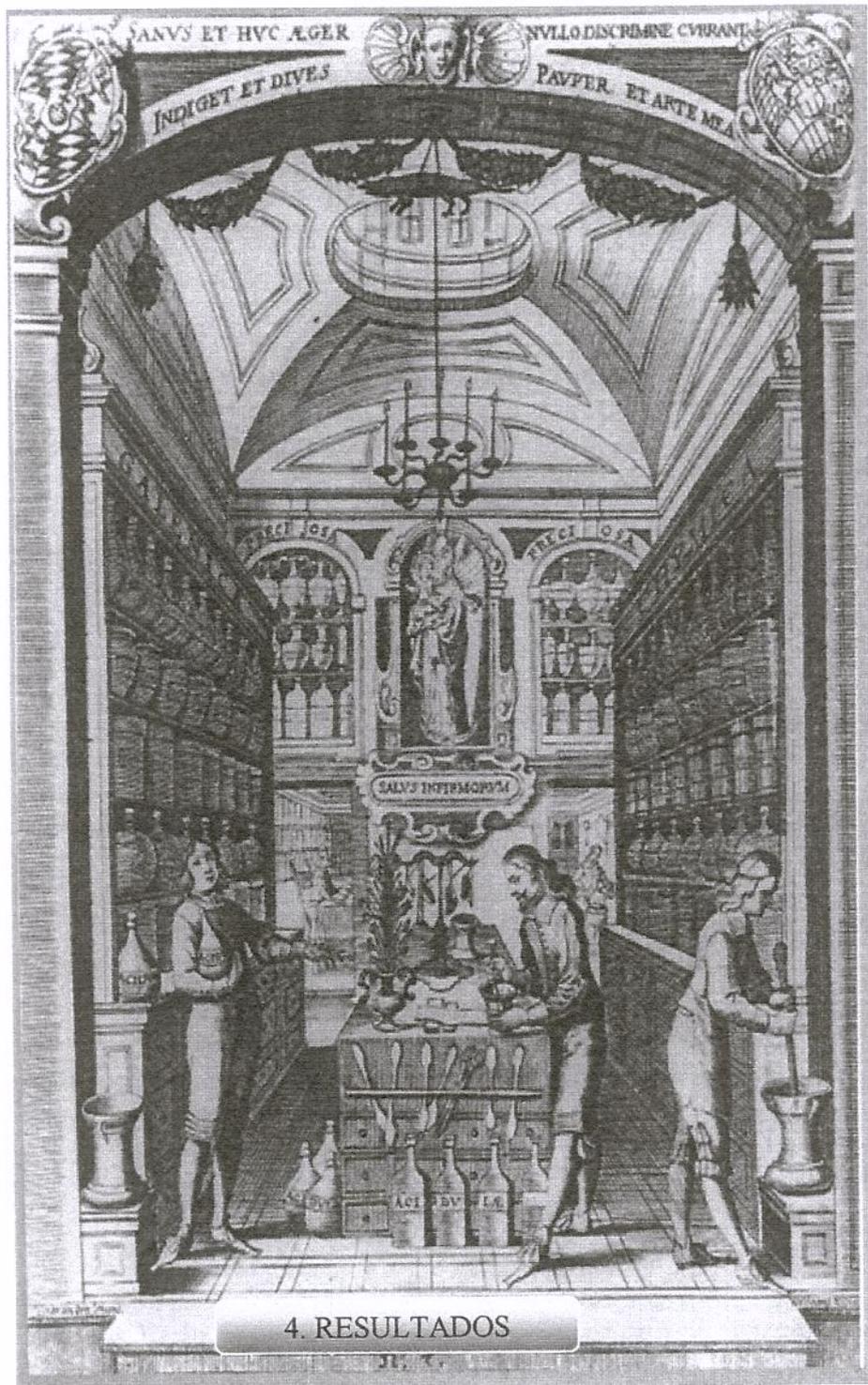
### **3.2.10. Limitações do Método proposto**

1. Limitação da acurácia do banco de dados consultado, dependente de atualizações e critérios de inclusão.
2. Limitação inerente aos dias de levantamento de dados; não incluindo pacientes sem IMP no dia da coleta, mas que poderiam ter IMP em dias anteriores ou posteriores.
3. Pacientes falecidos no dia da coleta, antes de serem prescritos, não apareceram na casuística.
4. Medicamentos administrados sem registro na prescrição médica não puderam ser avaliados.
5. Não determina risco absoluto (incidência).
6. Medicamentos tomados no dia anterior e descontinuados no dia do estudo poderiam ainda apresentar concentração sanguínea com potencial de interagir com outros medicamentos, mas não foram avaliados.
7. Baixo grau de evidência científica, comparado a outros métodos epidemiológicos longitudinais.
8. Difícil detecção de casos raros de interações medicamentosas.
9. Não detecta as IM novas ou não descritas na literatura, por ser um método baseado nas IM conhecidas.
10. Não há dados sobre as IM da dipirona na base de dados micromedex.
11. Nenhuma distinção entre fator de risco ou fator prognóstico
12. Exceções à regra sugerida no sistema de classificação – relação não matemática (ex. dipirona + furosemida, pelo sistema = 6, mas por avaliação farmacológica torna-se = 3).

### **3.2.11. Aspectos Éticos**

O Protocolo de procedimentos executado neste projeto foi encaminhado ao Departamento de Ensino e Pesquisa do HFA para considerações e avaliação quanto ao mérito científico e ético. O Projeto foi aprovado sem sugestões de alterações.

Após a aprovação pelo Departamento de Ensino e Pesquisa (DEP) foi iniciada a coleta de dados nas unidades de internação. Em todos os momentos foi garantida a confidencialidade dos dados dos pacientes e dos médicos prescritores, sendo que os resultados apresentados aqui são do tipo globais ou consolidados.



## **4. RESULTADOS**

### **4.1. População Estudada**

#### **4.1.1. Sexo, idade, unidades de internação.**

Nos quatro dias de coleta foram avaliados 407 pacientes. Destes, 205 eram do sexo feminino (50,4%) e 202 eram do sexo masculino (49,6%). A média de idade dos pacientes foi  $40,8 \pm 24,6$  anos, com uma mediana de 40 anos. A distribuição dos pacientes pelas unidades de internação está apresentada na Tabela 1.

#### **4.1.2. Diagnósticos**

Os três diagnósticos mais freqüentes de todos os pacientes internados, foram distribuídos por capítulos do CID 10. O gráfico 1 apresenta a distribuição por capítulos, com as seguintes porcentagens: doenças do aparelho circulatório, 120 pacientes (19 %); gravidez, parto e puerpério (e suas complicações), 84 pacientes (13,3 %); doenças do aparelho respiratório, 66 pacientes (10,4 %); lesões, envenenamentos e algumas outras conseqüências de causas externas, 57 pacientes (9 %); doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas, 48 pacientes (7,6 %).

#### **4.1.3. Medicamentos Prescritos**

Foram prescritos 2094 medicamentos para os 407 pacientes analisados nos quatro dias de levantamento de dados, com média de medicamentos prescritos de  $5,14 \pm 3,23$ , e uma mediana de 4 medicamentos.

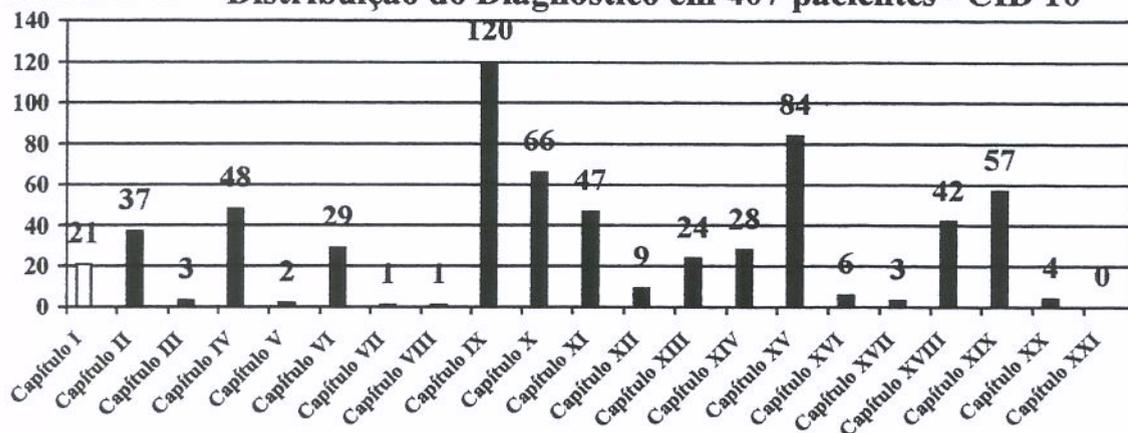
A distribuição do número total de medicamentos prescritos por paciente está apresentada na Tabela 2. Os 20 medicamentos (61%) mais prescritos aos 407 pacientes levantados nos quatro dias de coleta de dados estão apresentados na Tabela 3.

A Tabela 04 lista todos os medicamentos prescritos em ordem alfabética, indicando a freqüência e a porcentagem de ocorrência na amostra total dos medicamentos.

**TABELA 01 - Distribuição por sexo e idade dos pacientes internados nas unidades de internação do HFA.**

CLÍNICAS	SEXO			IDADE (anos)	
	Feminino n	Masculino n	Total n	Média ± DP	Mediana
Berçário	16	19	35	0,02 ± 0,1	0
Maternidade	50	0	50	27,4 ± 6,0	26
Unidade Terapia Intensiva	7	14	21	54,8 ± 20,3	57
Pediatria	7	11	18	5,4 ± 3,2	4
Clínica Médica	45	69	114	56,9 ± 20,3	61,5
Ortopedia	18	35	53	45,2 ± 20,9	41
Clínica Cirúrgica	62	54	116	44,1 ± 18,8	43
<b>Total</b>	<b>205</b>	<b>202</b>	<b>407</b>	<b>40,8 ± 24,6</b>	<b>40</b>

**GRÁFICO -1 Distribuição do Diagnóstico em 407 pacientes - CID 10**



Legenda:

- |   |  |
|---|--|
| <b>Capítulo I.</b> Algumas doenças infecciosas e parasitárias                                       | <b>Capítulo XIV.</b> Doenças do aparelho geniturinário   |
| <b>Capítulo II.</b> Neoplasias  | <b>Capítulo XV.</b> Gravidez, parto e puerpério  |
| <b>Capítulo III.</b> Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários | <b>Capítulo XVI.</b> Algumas afecções originadas no período perinatal  |
| <b>Capítulo IV.</b> Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas                                  | <b>Capítulo XVII.</b> Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas  |
| <b>Capítulo V.</b> Transtornos mentais e comportamentais  | <b>Capítulo XVIII.</b> Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte |
| <b>Capítulo VI.</b> Doenças do sistema nervoso  | <b>Capítulo XIX.</b> Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas                                     |
| <b>Capítulo VII.</b> Doenças do olho e anexos   | <b>Capítulo XX.</b> Causas externas de morbidade e de mortalidade  |
| <b>Capítulo VIII.</b> Doenças do ouvido e da apófise mastóide                                       | <b>Capítulo XXI.</b> Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde                              |
| <b>Capítulo IX.</b> Doenças do aparelho circulatório  |  |
| <b>Capítulo X.</b> Doenças do aparelho respiratório   |  |
| <b>Capítulo XI.</b> Doenças do aparelho digestivo   |  |
| <b>Capítulo XII.</b> Doenças da pele e do tecido subcutâneo   |  |
| <b>Capítulo XIII.</b> Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo                       |  |

**Tabela 2 – Distribuição do número de medicamentos prescritos pela frequência de pacientes.**

Total de medicamentos prescritos por paciente	Frequência de pacientes	
	N	%
0	10	(2,5)
1	22	(5,4)
2	48	(11,8)
3	59	(14,5)
4	66	(16,2)
5	61	(15,0)
6	31	(7,6)
7	29	(7,1)
8	18	(4,4)
9	16	(3,9)
10	16	(3,9)
11	10	(2,5)
12	9	(2,2)
13	4	(1,0)
14	2	(0,5)
15	2	(0,5)
16	2	(0,5)
17	2	(0,5)
<b>Total</b>	<b>407</b>	<b>(100,0)</b>
<b>MODA e MEDIANA</b>	<b>4 medicamentos</b>	<b>(16,2%)</b>
<b>MÉDIA ± DP</b>	<b>5,1 ± 3,2</b>	

**TABELA 03 – Os 20 medicamentos mais prescritos no HFA segundo frequência entre os pacientes e entre os medicamentos**

ATC	Medicamentos	Frequência entre os pacientes		Frequência entre os medicamentos
		n	%	%
N02B	Dipirona	276	67,8	13,17
A03F	Metoclopramida	147	36,1	7,02
A12B	Sais de potássio (injetável)	77	18,9	3,68
M01A	Diclofenaco	72	17,7	3,44
J01D	Cefazolina	63	15,5	3,01
M01A	Tenoxicam	56	13,8	2,67
A02B	Ranitidina	55	13,5	2,63
C09A	Captopril	54	13,3	2,58
A02B	Omeprazol	53	13,0	2,53
A11E	Vitaminas do complexo B	51	12,5	2,43
C03C	Furosemida	49	12,0	2,34
A11G	Vitamina C	49	12,0	2,34
P01A	Enoxaparina	48	11,8	2,29
C08C	Nifedipina	41	10,3	2,00
R03B	Brometo de ipratrópio	39	9,6	1,86
J01G	Gentamicina	31	7,6	1,48
R03A	Bromidrato de fenoterol	30	7,4	1,43
C01A	Digoxina	29	7,1	1,38
B02B	Vitamina k	29	7,1	1,38
N02A	Tramadol	28	6,9	1,34
<b>TOTAL</b>		<b>1277</b>	<b>-</b>	<b>61 %</b>

**TABELA 04 – Distribuição por ordem alfabética dos medicamentos prescritos**

ATC	MEDICAMENTOS	FREQUÊNCIA	
		n	%
L01B	6-mercaptopurina	1	0,05
A10B	Acarbose	1	0,05
S01E	Acetazolamida	1	0,05
D06B	Aciclovir	2	0,10
A01D	Ácido acetilsalicílico	22	1,05
B03B	Ácido fólico	11	0,53
B02A	Ácido tranexâmico	1	0,05
N02A	Ácido valpróico	1	0,05
M04A	Alopurinol	1	0,05
N05B	Alprazolam	1	0,05
J01G	Amicacina	9	0,43
C05D	Amilorida + hidroclorotiazida	2	0,10
R03D	Aminofilina	15	0,72
C01B	Amiodarona	6	0,29
N06A	Amitriptilina	3	0,14
J01C	Amoxicilina	2	0,10
J01C	Amoxicilina + clavulanato de potássio	25	1,19
J01C	Ampicilina	1	0,05
C07A	Atenolol	1	0,05
M03B	Baclofeno	1	0,05
A07E	Beclometasona	2	0,10
J01B	Benzilpenicilina benzatina	2	0,10
J01C	Benzilpenicilina cristalina	23	1,10
J01B	Benzilpenicilina procaína + Penicilina K	2	0,10
H02A	Betametasona	2	0,10
N04A	Biperideno	1	0,05
N05B	Bromazepam	15	0,72
R03B	Brometo de ipratrópio	39	1,86
R05C	Bromexina	24	1,15
R03A	Bromidrato de fenoterol	30	1,43
A03F	Bromoprida	20	0,95
A07B	Caolin coloidal + pectina cítrica + Al(OH) <sub>3</sub>	1	0,05
C09A	Captopril	54	2,58
N03A	Carbamazepina	2	0,10
J01D	Cefalexina	9	0,43
J01D	Cefazolina	63	3,01
J01D	Cefodizima	5	0,24
J01D	Cefotaxima	3	0,14
J01D	Cefpiroma	2	0,10
J01D	Ceftazidima	6	0,29
J01D	Ceftriaxona	17	0,81
A02B	Cimetidina	4	0,19
J01M	Ciprofloxacina	2	0,10
A03F	Cisaprida	3	0,14

**TABELA 04 – Distribuição por ordem alfabética dos medicamentos prescritos (cont.)**

ATC	MEDICAMENTOS	FREQUÊNCIA	
		n	%
J01F	Claritromicina	2	0,10
J01F	Clindamicina	11	0,53
R05D	Clobutinol	2	0,10
N06A	Clomipramina	1	0,05
N03A	Clonazepam	3	0,14
S01A	Cloranfenicol colírio	4	0,19
N05B	Clordiazepóxido	5	0,24
P01B	Cloroquina	1	0,05
C03B	Clortalidona	3	0,14
N02A	Codeína + paracetamol	2	0,10
N02C	Codergocrina	3	0,14
B03A	Complexo de hidróxido de ferro III polimaltosado	2	0,10
J01E	co-trimoxazol	4	0,19
H02A	Deflazacort	3	0,14
H02A	Dexametasona	2	0,10
N05B	Diazepam	20	0,95
M01A	Diclofenaco	72	3,44
N03A	Difenilhidantoína	13	0,62
C01A	Digoxina	29	1,38
C04A	Dihidroergocristina + flunarizina	1	0,05
C08D	Diltiazem	7	0,33
R06A	Dimenidrinato + vitamina B6	4	0,19
A02D	Dimeticona	25	1,19
C01D	Dinitrato de isossorbida	6	0,29
B01A	Dipiridamol	1	0,05
N02B	Dipirona	276	13,17
C01C	Dobutamina	3	0,14
C01C	Dopamina	3	0,14
C09A	Enalapril	3	0,14
C09B	Enalapril + hidroclorotiazida	1	0,05
P01A	Enoxaparina	48	2,29
J01F	Eritromicina	1	0,05
C03D	Espironolactona	5	0,24
H	Estrogênios conjugados	1	0,05
L01C	Etoposídeo	1	0,05
C08C	Felodipina	1	0,05
N03A	Fenobarbital	2	0,10
N	Fentanil	1	0,05
B03A	Ferro quelato glicinato	6	0,29
J02A	Fluconazol	7	0,33
N03A	Flumazenil	1	0,05
R03B	Flunisolida	1	0,05
R03B	Fluticasona + lecitina + di e triclofluorometano	1	0,05

**TABELA 04 – Distribuição por ordem alfabética dos medicamentos prescritos (cont.)**

ATC	MEDICAMENTOS	FREQUÊNCIA	
		n	%
C03C	Furosemida	49	2,34
J01G	Gentamicina	31	1,48
A10B	Glibenclamida	4	0,19
A10B	Glicazida	3	0,14
N05A	Haloperidol	2	0,10
B06A	Hialuronidase	2	0,10
C03A	Hidroclorotiazida	2	0,10
H02A	Hidrocortisona	8	0,38
J01B	Imipenem + cilastatina	8	0,38
J06B	Imunoglobulina anti - RHO	1	0,05
M01A	Indometacina	1	0,05
A10A	Insulina	18	0,86
C04A	Isoxsuprina	1	0,05
A06A	Lactulose	1	0,05
N04B	Levodopa	1	0,05
N04B	Levodopa (L-dopa + benserazida)	1	0,05
H03A	Levotiroxina	5	0,24
N05B	Lorazepam	1	0,05
G03D	Megestrol	1	0,05
N02A	Meperidina	10	0,48
A10B	Metformina	1	0,05
C02A	Metildopa	14	0,67
G02A	Metilergometrina	9	0,43
H02A	Metilprednisolona	1	0,05
A03F	Metoclopramida	147	7,02
J01X	Metronidazol	23	1,10
N05C	Midazolam	7	0,33
C01D	Mononitrato de isossorbida	4	0,19
N	Montelucaste	1	0,05
N02A	Morfina	1	0,05
R05C	N-acetil L-cisteína	3	0,14
A03B	N-butilescopolamina	19	0,91
A03D	N-butilescopolamina + dipirona	7	0,33
J01C	Neomicina	1	0,05
C08C	Nifedipina	41	2,00
M01A	Nimesulide	1	0,05
C08C	Nimodipina	12	0,57
A07A	Nistatina	1	0,05
S	Nitrato de prata colírio	6	0,29
G04A	Nitrofurantoína	1	0,05
C02D	Nitroprussiato de sódio	1	0,05
H01B	Ocitocina	11	0,53
J01M	Ofloxacina	23	1,10
A11A	Oligoelementos	4	0,19

**TABELA 04 – Distribuição por ordem alfabética dos medicamentos prescritos (cont.)**

ATC	MEDICAMENTOS	FREQUÊNCIA	
		n	%
A02B	Omeprazol	53	2,53
A04A	Ondansetron	5	0,24
J01C	Oxacilina	4	0,19
R01A	Oximetazolina	1	0,05
L01C	Paclitaxel	1	0,05
A02D	Pancreatina + dimeticona	4	0,19
N02B	Paracetamol	6	0,29
N06A	Paroxetina	1	0,05
C04A	Pentoxifilina	10	0,48
P01B	Pirimetamina	1	0,05
C02C	Prasozina	1	0,05
H02A	Prednisona	5	0,24
R06A	Prometazina	1	0,05
C01D	Propatilnitrato	15	0,72
H03B	Propiltiuracil	1	0,05
C07A	Propranolol	9	0,43
C01B	Quinidina	1	0,05
C09A	Ramipril	2	0,10
A02B	Ranitidina	55	2,63
C10A	Resina de colestiramina anidra	1	0,05
G02C	Ritodrina	1	0,05
A02A	Sais de alumínio (hidróxido de Al e de Mg)	9	0,43
A12A	Sais de cálcio (injetável)	24	1,15
B05X	Sais de magnésio (injetável)	13	0,62
A12B	Sais de potássio (injetável)	77	3,68
A12B	Sais de potássio (oral)	4	0,19
R03A	Salbutamol	3	0,14
A02B	Sucralfato	3	0,14
J01E	Sulfadiazina	2	0,10
B03A	Sulfato ferroso	16	0,76
L02B	Tamoxifeno	1	0,05
J01X	Teicoplanina	2	0,10
M01A	Tenoxicam	56	2,67
D01B	Terbinafina	1	0,05
R06A	Terfenadina	3	0,14
J01C	Ticarcilina + clavulanato de potássio	1	0,05
B01A	Ticlopidina	2	0,10
M03B	Tiocolchicosido	4	0,19
S01A	Tobramicina colírio	1	0,05
N02A	Tramadol	28	1,34
J01X	Vancomicina	9	0,43
C08D	Verapamil	3	0,14
A11D	Vitamina B1 + B6 + B12	5	0,24
B03B	Vitamina B12	1	0,05

**TABELA 04 – Distribuição por ordem alfabética dos medicamentos prescritos  
(cont.)**

ATC	<u>MEDICAMENTOS</u>	FREQUÊNCIA	
		n	%
A11G	Vitamina C	49	2,34
B02B	Vitamina k	29	1,38
A11C	Vitaminas C + B1 + B6 + frutose + nicotinamida	3	0,14
A11E	Vitaminas do complexo B	51	2,43
N05C	Zopiclona	1	0,05
	<b>Total Global</b>	<b>2094</b>	<b>100,0</b>

## **4.2. Sub-População dos pacientes com Interações Medicamentosas Potenciais**

### **4.2.1. Pacientes com Prescrição de pelo menos três Medicamentos**

No início do estudo foram identificados os pacientes com dois ou mais medicamentos, ou seja, aqueles com possibilidade de apresentarem interações medicamentosas. Todavia, quase 70% dos pacientes apresentavam prescrição de dipirona, e para este medicamento não existem informações sobre suas interações potenciais uma vez que não está incluído na maioria dos bancos de dados sobre IM. Por isso, decidiu-se analisar os pacientes com três ou mais medicamentos prescritos, sem considerar se havia ou não dipirona na prescrição.

Entre todos os pacientes, 327 apresentavam três ou mais medicamentos prescritos, sendo 156 (47,7%) do sexo feminino e 171 do sexo masculino (52,3%). A média de idade  $\pm$  desvio padrão foi de  $45,21 \pm 23,43$  anos, com a mediana em 45 anos (mínimo 0 recém-nascido e máximo 93 anos).

### **4.2.2. Distribuição dos Pacientes com Interações Medicamentosas Potenciais por Sexo, Idade e Unidades de Internação.**

Entre os 327 pacientes com prescrição de três ou mais medicamentos, 125 pacientes (38,2%) apresentavam em suas prescrições interações medicamentosas.

Dentre os pacientes com IMP, 54 (43,2%) eram do sexo feminino e 71 (56,8%) do sexo masculino. A média  $\pm$  desvio padrão da idade foi de  $51,6 \pm 23,65$  anos com mediana de 57 anos (mínimo 0 recém-nascido e máximo 93 anos). A média de medicamentos prescritos  $\pm$  desvio padrão foi de  $8,18 \pm 3,23$  medicamentos, com a mediana em 8 medicamentos (mínimo 3 e máximo 17)<sup>7</sup>, conforme tabela 5.

---

<sup>7</sup> Aos 279 pacientes sem IMP, foram prescritos em média  $3,8 \pm 2,1$  medicamentos, com mediana de 4.

**TABELA 05 - Pacientes com três ou mais medicamentos prescritos e com IMP, distribuídos por sexo e idade nas respectivas unidades de internação.**

UNIDADES DE INTERNAÇÃO	SEXO			IDADE (anos)	
	F n	M n	Total n	Média ± DP	Mediana
Berçário	2	4	6	0,05 ± 0,12	0,0
Maternidade	1	0	1	34	34
Unidade Terapia Intensiva	6	13	19	52,68 ± 20,18	56
Pediatria	1	1	2	10,50 ± 3,53	10,5
Clínica Médica	18	26	44	65,54 ± 14,96	66
Ortopedia	9	9	18	54,22 ± 21,35	56,5
Clínica Cirúrgica	17	18	35	43,82 ± 20,42	43
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>71</b>	<b>125</b>	<b>51,6 ± 23,65</b>	<b>57</b>

Estatística para sexo: Chi Quadrado = 3,48; Graus de Liberdade: 6 ; p-valor = 0,746 (ns)

### **4.2.3. Frequência das Interações Medicamentosas Potenciais**

#### **4.2.3.1. Prevalência Geral das Interações Medicamentosas Potenciais**

Foi considerada população sob o risco do desenvolvimento de interações medicamentosas potenciais, os pacientes que receberam três ou mais medicamentos durante o período de internação. Desta forma, foi calculado a prevalência (P) dos pacientes com IMP de acordo com a fórmula 1, abaixo indicada:

**Aplicação da Fórmula 1: Prevalência de pacientes com pelo menos uma IMP entre os pacientes com 3 ou mais medicamentos prescritos:**

$$P = \frac{125}{327} \times 100 = 38,2 \text{ pacientes com IMP para cada 100 internações}$$

#### **4.2.3.2. Prevalência das Interações Medicamentosas Potenciais, segundo Sexo e Faixas Etárias dos Pacientes**

Com relação às faixas etárias dos pacientes que apresentaram IMP, a tabela 6a e 6b e o gráfico 2 descrevem as prevalências das IMP por sexo, demonstrando que com o aumento da idade a prevalência de IMP tende a subir.

#### **4.2.3.3. Distribuição dos Pacientes segundo o número de Interações Medicamentosas Potenciais encontradas**

O número de IMP/paciente geral foi de  $2,3 \pm 1,8$ , ou seja, mais de duas IMP para cada paciente, variando entre 1 e 12 IMP (Tabela 7).

### **4.3. Fatores Ligados à Ocorrência de Interações Medicamentosas Potenciais**

Foram calculadas a taxa de prevalência (estimativa de risco) e estimativa do *Odds Ratio* (OR) para o número de medicamentos prescritos e a ocorrência de IMP (tabela 8), o sexo e IMP (tabela 9) e por fim, idade e IMP (tabela 10).

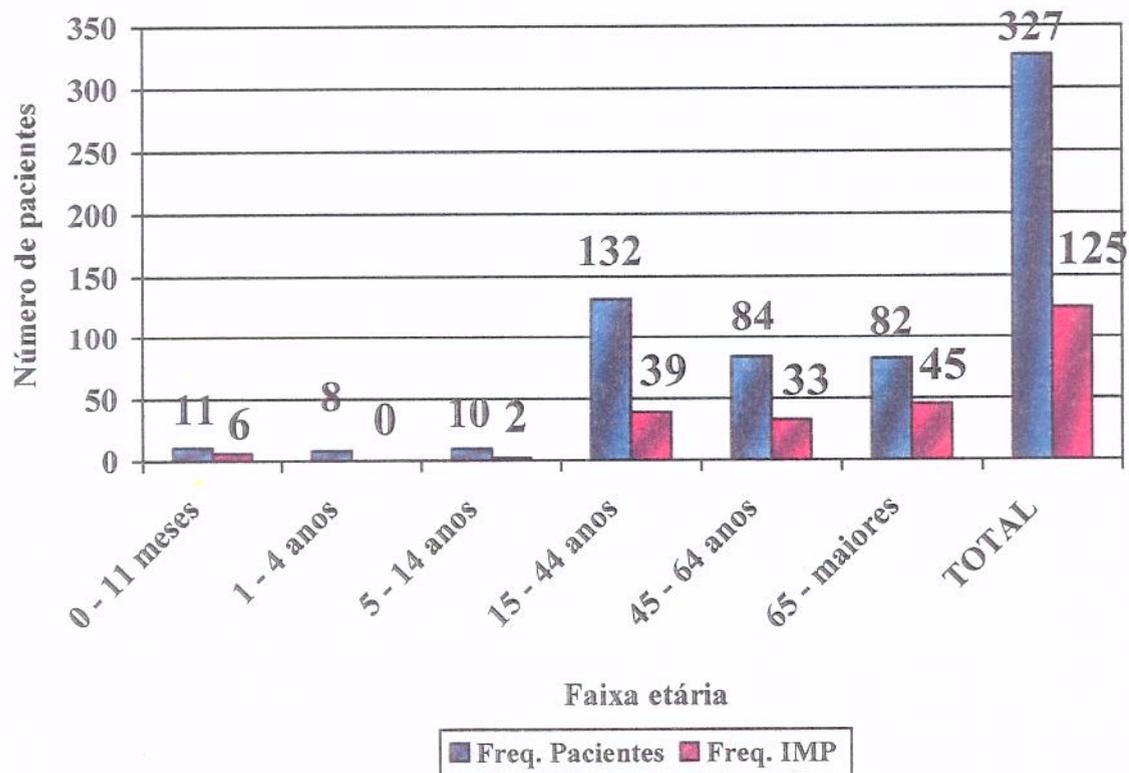
**TABELA 6a – Distribuição dos pacientes com IMP por faixa etária, sexo.**

Faixa Etária	Pacientes N	Pacientes com. IMP		
		Feminino n (%)	Masculino n (%)	Total n (%)
0 - 11 meses	11	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (54,5)
1 - 4 anos	8	-	-	-
5 - 14 anos	10	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (20,0)
15 - 44 anos	132	15 (38,5)	24 (61,5)	39 (29,5)
45 - 64 anos	84	17 (51,5)	16 (48,5)	33 (39,3)
65 – maiores	82	19 (42,2)	26 (57,8)	45 (54,9)
<b>TOTAL</b>	<b>327</b>	<b>54 (43,2)</b>	<b>71 (56,8)</b>	<b>125 (38,2)</b>

**TABELA 6b– Frequência de ocorrência de IMP em cada faixa etária e na população sob risco, e a contribuição das IMP de cada faixa etária para o total de IMP.**

Faixa Etária	Pacientes n	Taxa de IMP na Faixa Etária	Taxa de IMP na pop. IMP (125)	Taxa de IMP na pop. sob risco (327)
0 - 11 meses	11	54,5	4,8	1,8
1 - 4 anos	8	-	-	-
5 - 14 anos	10	20,0	1,6	0,6
15 - 44 anos	132	29,5	31,2	11,9
45 - 64 anos	84	39,3	26,4	10,1
65 – maiores	82	54,9	36,0	13,8
<b>TOTAL</b>	<b>327</b>	<b>-</b>	<b>100,0</b>	<b>38,2</b>

**GRÁFICO 2 – Distribuição dos pacientes com 3 ou mais medicamentos por faixa etária e Distribuição paralela dos pacientes com IMP.**



**Tabela 7 – Distribuição do número de IMP por paciente**

<b>N° de IMP/paciente</b>	<b>Freq. de pacientes</b>	<b>Distribuição Percentual</b>
1	58	46,4
2	30	24,0
3	10	8,0
4	11	8,8
5	8	6,4
6	6	4,8
7	1	0,8
12	1	0,8
<b>TOTAL</b>	<b>125</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 08: Estudo transversal: investigação sobre associação entre 5 ou mais medicamentos prescritos e identificação de interações medicamentosas potenciais**

N° de MED. PRESCRITOS	IMP		Total	Taxa de prevalência de IMP (%)
	Presente	Ausente		
5 ou mais	110	91	201	54,72
Menos de 5	15	111	126	11,91
<b>Total</b>	<b>125</b>	<b>202</b>	<b>327</b>	<b>38,23</b>

a) Cálculo de risco: Razão de prevalências =  $55 / 12 = 4,6$

b) OR =  $(110 \times 111) / (15 \times 91) = 8,95$

c) Intervalo de confiança de 95% para o *odds ratio*: 4,68 – 17,33; p-valor = 0,000

**Tabela 09: Estudo transversal: investigação sobre associação entre sexo e identificação de interações medicamentosas potenciais.**

SEXO	IMP		Total	Taxa de prevalência de IMP (%)
	Presente	Ausente		
Feminino	54	102	156	34,6
Masculino	71	100	171	41,5
<b>Total</b>	<b>125</b>	<b>202</b>	<b>327</b>	<b>38,23</b>

a) Cálculo de risco: Razão de prevalências =  $35 / 42 = 0,8$

b) OR =  $(54 \times 100) / (71 \times 102) = 0,75$

c) Intervalo de confiança de 95% para o *odds ratio*: 0,46 – 1,21; p-valor=0,2 (ns)

**Tabela 10: Estudo transversal: investigação sobre associação entre pacientes idosos e identificação de interações medicamentosas potenciais**

FAIXA ETÁRIA	IMP		Total	Taxa de prevalência de IMP (%)
	Presente	Ausente		
Maiores de 59 anos	53	48	101	52,5
Menores de 60 anos	72	154	226	31,9
Total	<b>125</b>	<b>202</b>	<b>327</b>	<b>38,23</b>

a) Cálculo de risco: Razão de prevalências =  $52 / 32 = 1,6$

b) OR =  $(53 \times 154) / (72 \times 48) = 2,36$

c) Intervalo de confiança de 95% para o *odds ratio*: 1,41 – 3,96; p-valor=0,0004

#### **4.4. Classificação das Interações Medicamentosas Potenciais Encontradas**

##### **4.4.1. Descrição Dos Medicamentos Encontrados sob Interação Medicamentosa Potencial**

A tabela 11 mostra os 20 pares de medicamentos (16% do total de pares e 53% de todas as IMP) envolvidos nas IMP identificadas.

O estudo evidenciou 124 pares de interações medicamentosas, representando uma frequência total de 291 IMP. (Tabela 12).

##### **4.4.2. Distribuição das Interações Medicamentosas Potenciais quanto ao mecanismo de ação**

As interações medicamentosas potenciais podem ser classificadas sob o prisma da fase de ocorrência, sendo considerado, posteriormente, o mecanismo de ação da interação. Assim, foram distribuídas todas as interações identificadas nas fases farmacêutica<sup>8</sup>, farmacocinética e farmacodinâmica (gráfico 3), sendo que a fase mais freqüente foi a farmacodinâmica (42%).

Foi determinado a frequência geral, por classes, das fases dos mecanismos de ação das IMP, onde o efeito aditivo (26%) foi o mais freqüente, conforme o gráfico 4.

A fase farmacodinâmica pode ser classificada, quanto seu mecanismo de ação, em antagonismo, sinergismo e ação aditiva. Esta classificação está relacionada com a ação do medicamento no tecido alvo e em especial nos receptores farmacológicos (gráfico 5). Considerando apenas esta fase, o efeito aditivo representou 61% de todas as IMP na fase farmacodinâmica.

A fase farmacocinética representa o momento em que o medicamento pode estar sendo absorvido, distribuído, metabolizado ou excretado pelo organismo. Com relação ao mecanismo de ação mais freqüente para a fase farmacocinética foi relativo ao metabolismo (43%) (gráfico 6).

---

<sup>8</sup> Somente foram consideradas as interações na fase farmacêutica que poderiam produzir inativação química *in vivo*.

**TABELA 11 – Distribuição dos pares de medicamentos sob interação por ordem decrescente de frequência**

ORDEM	MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2	FREQ.	DISTRIB. %
1	captopril	furosemida	21	7,2
2	furosemida	digoxina	19	13,8
3	digoxina	metoclopramida	15	19,0
4	captopril	KCl	14	23,8
5	enoxaparina	tenoxicam	10	27,2
6	cefazolina	gentamicina	7	29,7
7	digoxina	omeprazol	7	32,1
8	digoxina	nifedipina	6	34,1
9	enoxaparina	AAS	6	36,2
10	fenitoína	omeprazol	6	38,3
11	furosemida	teofilina	6	40,3
12	tenoxicam	nifedipina	6	42,4
13	penicilina	gentamicina	5	44,1
14	espironolactona	KCl	4	45,5
15	fenitoína	nifedipina	4	46,9
16	midazolam	omeprazol	4	48,3
17	ranitidina	hidróxido de al. Oral	3	49,7
18	amicacina	sulfato de magn. Inj.	3	50,7
19	diltiazem	AAS	3	51,7
20	espironolactona	captopril	3	52,8
		<b>Total</b>	<b>152</b>	<b>53</b>

**TABELA 12 – Descrição geral dos medicamentos sob IMP, indicando as IMP por ordem alfabética do medicamento 1.**

FREQ.	MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2	PTS	FASE	CLASSE	EFEITO	RECOMENDAÇÃO
1	AAS	diclofenaco	3	FC	distribuição	T	precaução
2	AAS	verapamil	3	FD	aditivo	T	precaução
1	ác. fólico	pirimetamina	3	FD	antagonismo	FT	precaução
1	alopurinol	mercaptapurina	6	FC	metabolismo	T	contra-indic. absoluta
1	amicacina	cefazolina	3	D	-	T	precaução
1	amicacina	ceftazidima	3	D	-	T	precaução
1	amicacina	ceftriaxona	3	D	-	T	precaução
2	amicacina	furosemida	3	D	-	T	precaução
3	amicacina	sulfato de magn.	3	FD	sinergismo	T	precaução
1	amicacina	ticarcilina	1	Q	inativação	FT	precaução
1	amilorida	captopril	6	FD	sinergismo	T	contra-indic. absoluta
1	amitriptilina	cimetidina	4	FC	metabolismo	T	contra-indic. relativa
1	amitriptilina	tramadol	5	D	-	T	contra-indic. relativa
1	amoxicilina + clav.	gentamicina	1	D	-	T	nenhuma conduta
1	atenolol	diclofenaco	1	FD	antagonismo	FT	nenhuma conduta
1	atenolol	nifedipina	3	FD	aditivo	T	precaução
2	captopril	diclofenaco	1	FD	antagonismo	FT	nenhuma conduta
21	captopril	furosemida	3	FD	aditivo	T	precaução
1	captopril	hidroclorotiazida	3	FD	aditivo	T	precaução
14	captopril	KCl	6	FD	sinergismo	T	contra-indic. absoluta
1	carbamazepina	clonazepam	3	FC	metabolismo	T	precaução
1	carbamazepina	teofilina	3	FC	metabolismo	FT	precaução
7	cefazolina	gentamicina	3	D	-	T	precaução
2	cefotaxima	amicacina	3	D	-	T	precaução
1	cimetidina	metoclopramida	1	FC	absorção	T	nenhuma conduta
1	cimetidina	midazolam	3	FC	metabolismo	T	precaução
1	cimetidina	morfina	5	FC	metabolismo	T	contra-indic. relativa
1	ciprofloxacina	fenitoína	5	D	-	T	contra-indic. relativa
1	cisaprida	diltiazem	5	FC	metabolismo	T	contra-indic. relativa
1	cisaprida	terfenadina	5	FC	metabolismo	T	contra-indic. relativa
1	claritromicina	cisaprida	6	FC	metabolismo	T	contra-indic. absoluta
1	clortalidona	diclofenaco	1	FD	antagonismo	FT	nenhuma conduta
2	diazepam	omeprazol	1	FC	metabolismo	T	nenhuma conduta
1	diclofenaco	nimodipina	3	FD	aditivo	T	precaução
1	digoxina	amiodarona	5	FC	excreção	T	contra-indic. relativa
1	digoxina	cálcio	5	FD	sinergismo	T	contra-indic. relativa
2	digoxina	diazepam	3	D	-	T	precaução
2	digoxina	diclofenaco	3	D	-	T	precaução
15	digoxina	metoclopramida	3	FC	absorção	FT	precaução
6	digoxina	nifedipina	3	FC	excreção	T	precaução
7	digoxina	omeprazol	1	FC	metabolismo	T	nenhuma conduta
1	digoxina	propranolol	4	FD	aditivo	T	contra-indic. relativa
2	digoxina	tramadol	5	D	-	T	contra-indic. relativa
1	digoxina	trimetoprim	3	FC	excreção	T	precaução
2	digoxina	verapamil	3	FC	excreção	T	precaução
3	diltiazem	AAS	3	FD	aditivo	T	precaução
2	diltiazem	digoxina	3	FC	excreção	T	precaução
1	diltiazem	nifedipina	4	FC	metabolismo	T	contra-indic. relativa
2	diltiazem	propranolol	3	D	-	T	precaução

**TABELA 12 – Descrição geral dos medicamentos sob IMP, indicando as IMP por ordem alfabética do medicamento 1. (continuação)**

FREQ.	MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2	PTS	FASE	CLASSE	EFEITO	RECOMENDAÇÃO
2	diltiazem	ranitidina	3	FC	metabolismo	T	precaução
1	enalapril	furosemida	3	FD	aditivo	T	precaução
1	enalapril	hidroclorotiazida	3	FD	aditivo	T	precaução
6	enoxaparina	AAS	3	FD	aditivo	T	precaução
2	enoxaparina	diclofenaco	3	FD	aditivo	T	precaução
10	enoxaparina	tenoxicam	3	FD	aditivo	T	precaução
3	espironolactona	captopril	6	FD	sinergismo	T	contra-indic. absoluta
2	espironolactona	digoxina	6	FC	excreção	T	contra-indic. absoluta
4	espironolactona	KCl	6	FC	excreção	T	contra-indic. absoluta
1	fenitoína	ác. valpróico	3	FC	metabolismo	T	precaução
1	fenitoína	cloranfenicol	4	FC	metabolismo	T	contra-indic. relativa
1	fenitoína	clordiazepóxido	3	FC	metabolismo	T	precaução
3	fenitoína	diazepam	3	D	-	T	precaução
1	fenitoína	fenobarbital	1	FC	metabolismo	MISTO	nenhuma conduta
1	fenitoína	midazolam	3	FC	metabolismo	FT	precaução
4	fenitoína	nifedipina	3	FC	metabolismo	T	precaução
3	fenitoína	nimodipina	1	FC	metabolismo	FT	nenhuma conduta
6	fenitoína	omeprazol	1	D	-	T	nenhuma conduta
1	fenitoína	teofilina	4	FC	metabolismo	FT	contra-indic. relativa
1	fenobarbital	ác. valpróico	4	FC	metabolismo	T	contra-indic. relativa
2	fluconazol	fenitoína	3	D	-	T	precaução
3	furosemida	diclofenaco	3	FD	antagonismo	FT	precaução
19	furosemida	digoxina	2	FC	excreção	T	precaução
1	furosemida	gentamicina	3	D	-	T	precaução
1	furosemida	nimodipina	1	D	-	T	nenhuma conduta
2	furosemida	propranolol	3	D	-	T	precaução
6	furosemida	teofilina	1	D	-	T	nenhuma conduta
1	hidroclorotiazida	diclofenaco	1	FD	antagonismo	FT	nenhuma conduta
1	hidroclorotiazida	prednisona	4	FD	aditivo	T	contra-indic. relativa
1	imipenem	teofilina	5	D	-	T	contra-indic. relativa
1	insulina	acarbose	3	FD	sinergismo	T	precaução
1	ipratrópio	cimetidina	1	FC	metabolismo	T	nenhuma conduta
2	ipratrópio	cisaprida	1	FD	antagonismo	FT	nenhuma conduta
1	levodopa	metoclopramida	3	FC	absorção	T	precaução
1	levotiroxina	fenitoína	3	FC	metabolismo	FT	precaução
1	meperidina	fenitoína	3	FC	metabolismo	FT	precaução
1	metformina	cimetidina	5	FC	excreção	T	contra-indic. relativa
1	metildopa	ferro oral	3	FC	absorção	FT	precaução
1	midazolam	fentanil	3	FD	aditivo	T	precaução
1	midazolam	fluconazol	2	FC	metabolismo	MISTO	precaução
4	midazolam	omeprazol	3	FC	metabolismo	T	precaução
1	morfina	tramadol	3	FD	aditivo	T	precaução
1	nifedipina	amiodarona	2	FD	aditivo	T	precaução
2	nifedipina	diclofenaco	3	FD	aditivo	T	precaução
1	nifedipina	fluconazol	3	FC	metabolismo	T	precaução
2	nifedipina	propranolol	3	FD	aditivo	T	precaução
1	nifedipina	sulfato de magn.	3	D	-	T	precaução
3	nifedipina	teofilina	3	D	-	T	precaução

**TABELA 12 – Descrição geral dos medicamentos sob IMP, indicando as IMP por ordem alfabética do medicamento 1. (continuação)**

FREQ.	MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2	PTS	FASE	CLASSE	EFEITO	RECOMENDAÇÃO
1	nimesulide	captopril	1	FD	antagonismo	FT	nenhuma conduta
1	nimesulide	enoxaparina	3	FD	aditivo	T	precaução
1	nimesulide	furosemida	3	FD	antagonismo	FT	precaução
2	nimodipina	amiodarona	2	FD	aditivo	T	precaução
1	ofloxacina	diclofenaco	3	FD	aditivo	T	precaução
1	ofloxacina	tenoxicam	3	FD	aditivo	T	precaução
1	oxacilina	gentamicina	1	Q	inativação	FT	nenhuma conduta
2	penicilina	cloranfenicol	1	FD	antagonismo	FT	nenhuma conduta
5	penicilina	gentamicina	1	Q	inativação	FT	nenhuma conduta
1	prazosim	propranolol	3	FD	aditivo	T	precaução
1	propranolol	hidroclorotiazida	4	D	-	T	contra-indic. relativa
1	propranolol	insulina	3	D	-	MISTO	precaução
1	propranolol	metildopa	3	FD	aditivo	T	precaução
2	ramipril	furosemida	3	FD	aditivo	T	precaução
1	ramipril	KCl	6	FD	aditivo	T	contra-indic. absoluta
3	ranitidina	hidróxido de al.	1	FC	absorção	FT	nenhuma conduta
1	ranitidina	metformina	5	FC	metabolismo	T	contra-indic. relativa
2	ranitidina	teofilina	1	FC	metabolismo	T	nenhuma conduta
2	tenoxicam	captopril	1	FD	antagonismo	FT	nenhuma conduta
1	tenoxicam	clortalidona	1	FD	antagonismo	FT	nenhuma conduta
1	tenoxicam	diclofenaco	3	FD	aditivo	T	precaução
1	tenoxicam	enalapril	1	FD	antagonismo	FT	nenhuma conduta
1	tenoxicam	furosemida	3	FD	antagonismo	FT	precaução
6	tenoxicam	nifedipina	3	FD	aditivo	T	precaução
1	tenoxicam	propranolol	1	FD	antagonismo	FT	nenhuma conduta
3	teofilina	diazepam	4	FD	antagonismo	FT	contra-indic. relativa
1	teofilina	midazolam	4	FD	antagonismo	FT	contra-indic. relativa
1	vitamina c	vitamina b12	1	Q	inativação	FT	nenhuma conduta

#### **4.4.3. Distribuição das Interações Medicamentosas Potenciais quanto ao Efeito Clínico**

As interações medicamentosas podem promover dois tipos básicos de efeitos (Efeito tóxico ou falha terapêutica), independente da fase de ocorrência (farmacêutica, farmacocinética ou farmacodinâmica)<sup>9</sup>, conforme descritos na tabela 13 e gráfico 7.

#### **4.4.4. Distribuição das Interações Medicamentosas Potenciais quanto à necessidade de intervenção**

O gráfico 8 descreve o tipo de recomendação, conforme descrito na tabela 12 (acima). A recomendação é o resumo da conduta clínica para cada IMP, segundo descrito abaixo:

### **4.5. Método para quantificar as Interações Medicamentosas Potenciais**

#### **4.5.1. Descrição do Método**

##### **4.5.1.1. Origem do Método de Quantificação das IMP**

O método de TATRO (1998) classifica as interações medicamentosas de 1 a 5 sendo que o menor número representa o maior risco ao paciente. O método apresentado aqui estabelece uma numeração de 1 a 6, sendo que quanto maior o valor numérico, maior risco ao paciente.

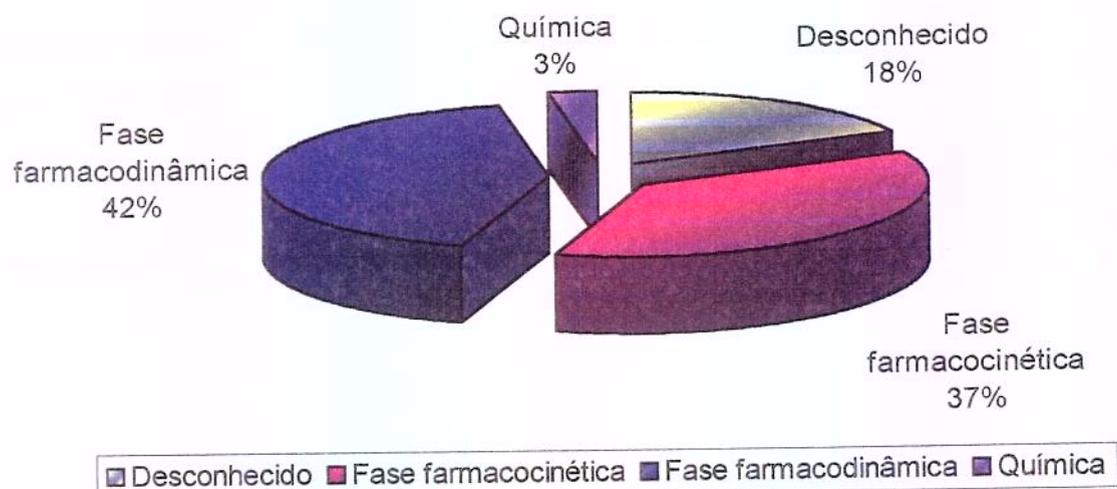
##### **4.5.1.2. Distribuição dos pacientes segundo a pontuação proposta**

Com referência a pontuação estabelecida neste estudo, os 125 pacientes apresentaram 291 interações medicamentosas conforme distribuídos na tabela 14 e gráfico 9.

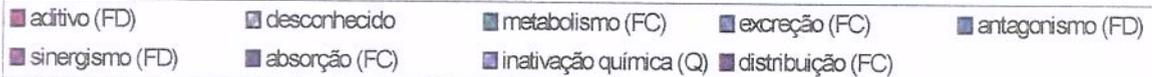
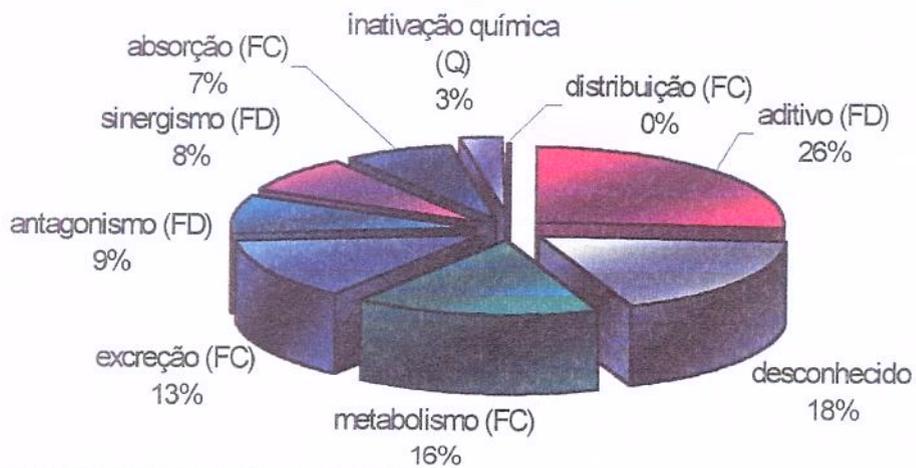
---

<sup>9</sup> As Interações Medicamentosas podem ocorrer clinicamente de forma idiossincrática, mas não foram considerados como tipo de classificação quando não descrito na literatura.

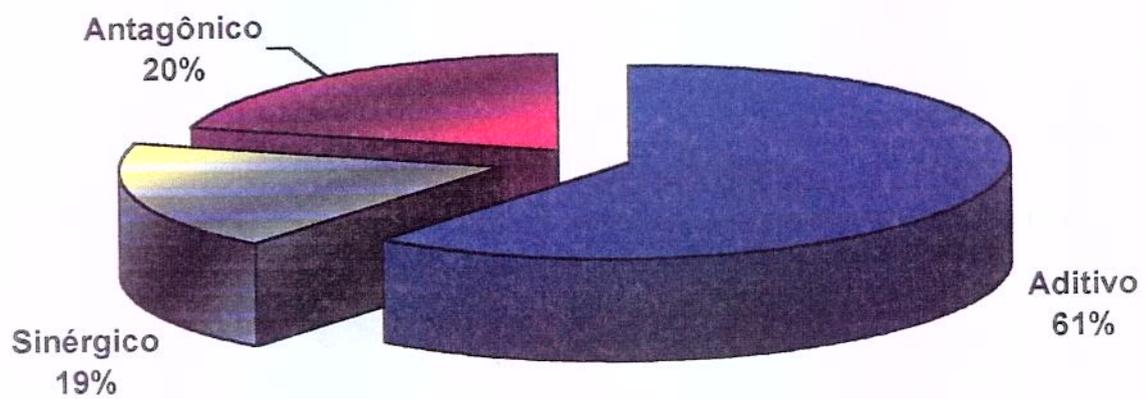
**GRÁFICO 3 - Distribuição das IMP pelo mecanismo de ação**



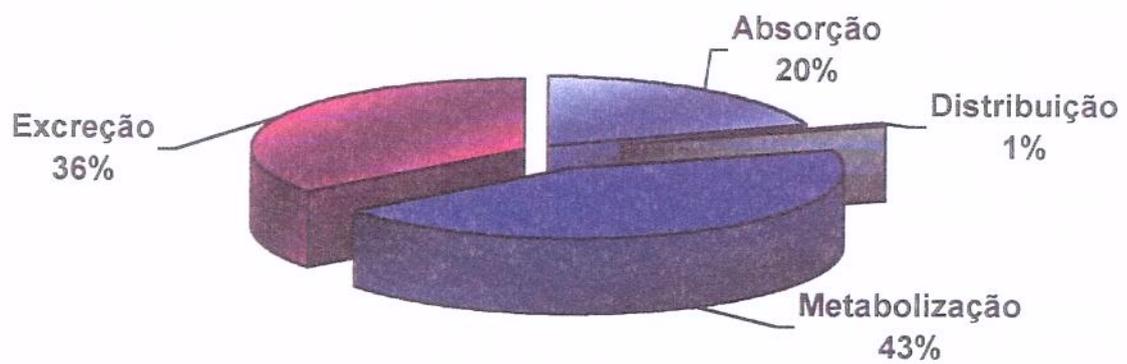
**GRÁFICO 4 - Distribuição dos mecanismos de ação das IMP por classes**



**GRÁFICO 5 - Distribuição das IMPs na fase FARMACODINÂMICA quanto ao mecanismo de ação**



**GRÁFICO 6 - Distribuição das IMPs na fase FARMACOCINÉTICA quanto ao mecanismo de ação**

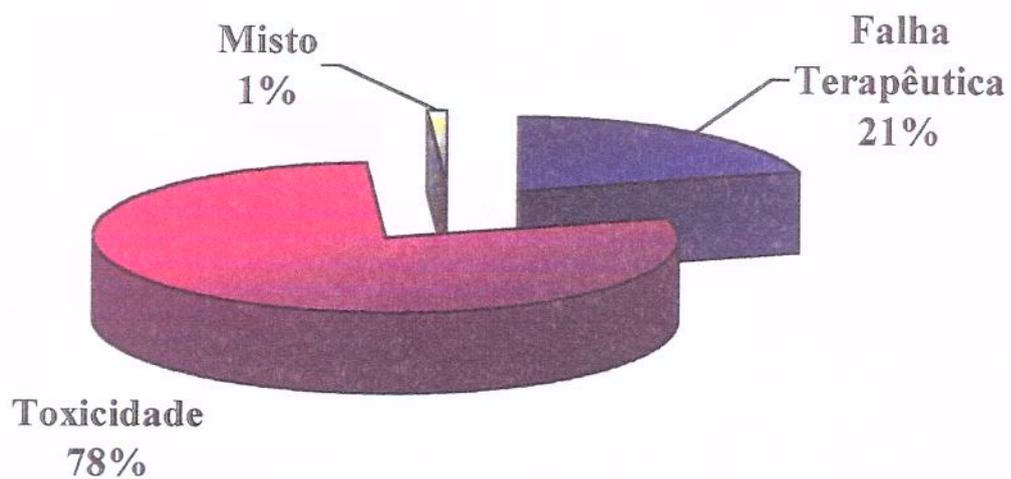


**Tabela 13 – Distribuição por fase das IMP descrevendo a frequência e a porcentagem do efeito clínico.**

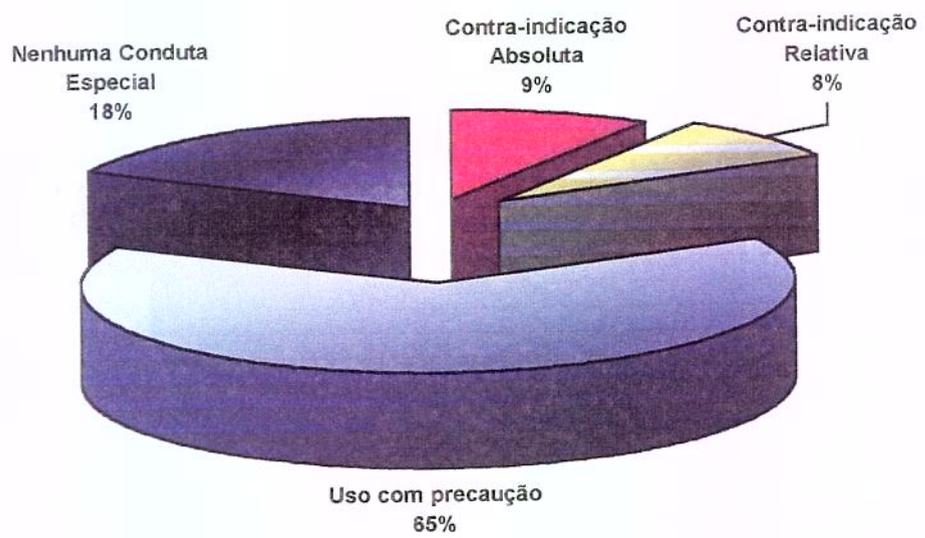
FASE	Efeito Clínico			Frequência geral (%)
	T (%)	FT (%)	MISTO (%)	
Farmacocinética	78 (72,9)	27 (25,1)	2 (1,9)	107 (36,8)
Farmacodinâmica	98 (79,7)	25 (20,3)	-	123 (42,3)
Farmacêutica	-	8 (100)	-	8 (2,7)
Desconhecida	52 (98,1)	-	1 (1,9)	53 (18,2)
<b>TOTAL</b>	<b>228 (78,3)</b>	<b>60 (20,6)</b>	<b>3 (1,0)</b>	<b>291 (100,0)</b>

Legenda: T = Toxicidade FT = Falha terapêutica

**GRÁFICO 7 - Distribuição das IMPs quanto ao efeito clínico**



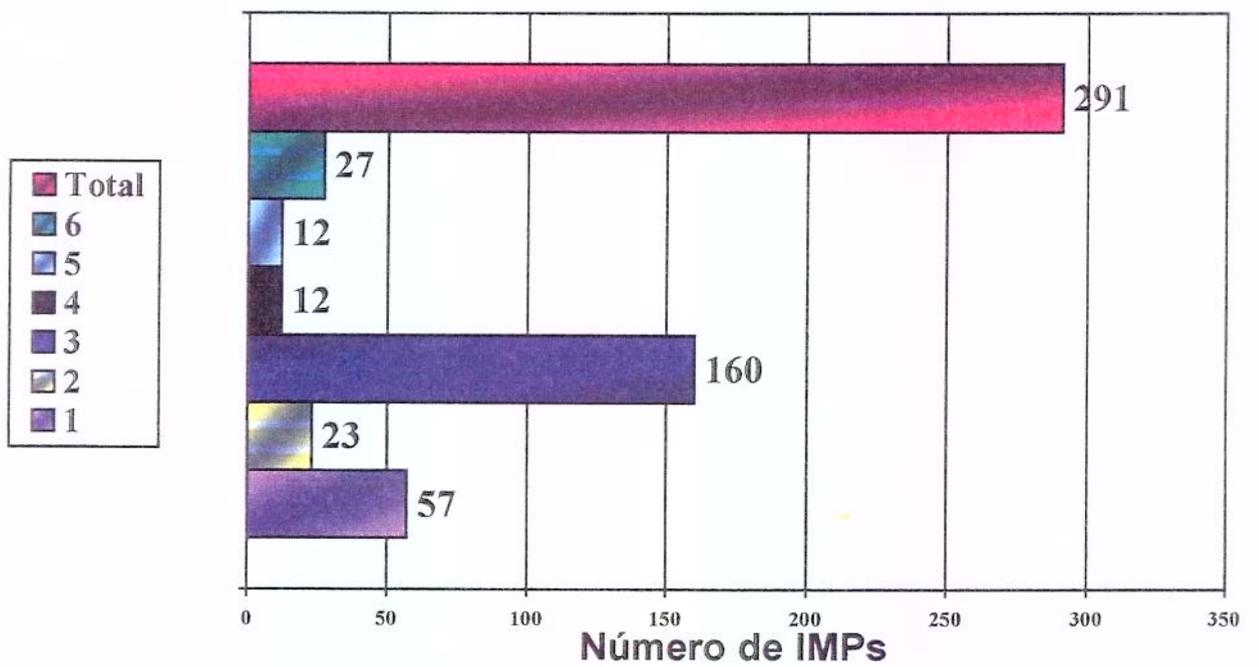
**GRÁFICO 8 - Distribuição das IMPs quanto as  
Recomendações**

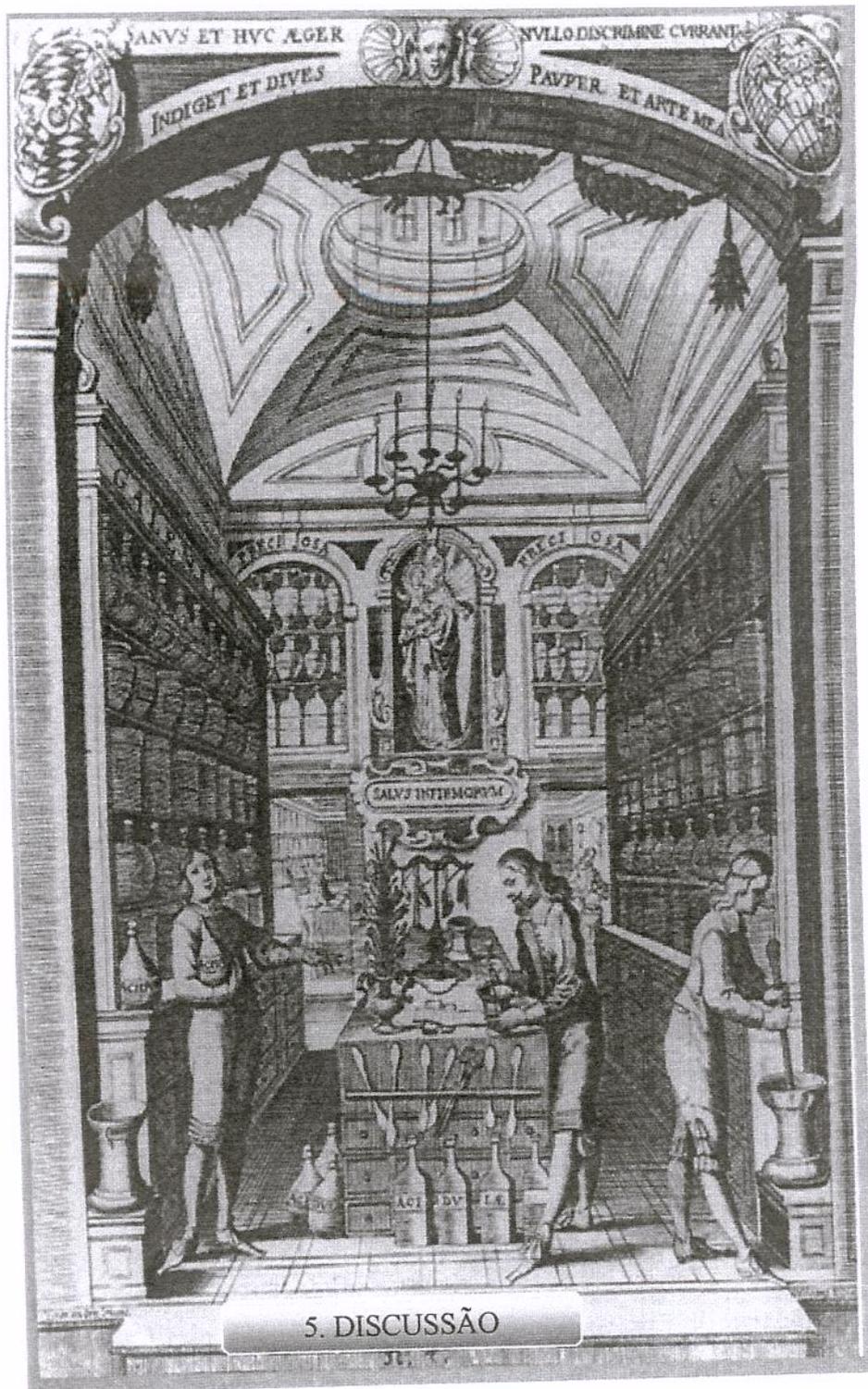


**TABELA 14 – Distribuição da frequência da pontuação das IMP**

<b>Pontuação</b>	<b>Frequência de pacientes</b>	<b>Distribuição %</b>
6	27	9,3
5	12	4,1
4	12	4,1
3	160	55,0
2	23	7,9
1	57	19,6
<b>TOTAL</b>	<b>291</b>	<b>100,0</b>

GRÁFICO 9 - Distribuição das IMPs segundo Pontuação (1 - 6)





5. DISCUSSÃO

## 5. DISCUSSÃO

A presente dissertação apresenta, de forma pouco explorada no Brasil, as Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) em nível hospitalar. O prescritor, na sua grande maioria, não possui recursos para superar as dúvidas ou consultar bibliografia durante sua atividade de prescrição em ambiente hospitalar. O farmacêutico hospitalar possui todas as condições para o desenvolvimento de um trabalho de apoio ao corpo clínico, no que tange aos Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRM), principalmente as IM.

A Forma de determinação da prevalência de IMP descrito nessa dissertação demonstra a viabilidade e aplicação de um método necessário para determinar o grau de ocorrência das IMP. Foi possível, também, determinar características descritivas da população hospitalizada, o que pôde mostrar as variáveis que mais estavam envolvidas na detecção de IMP.

### 5.1. O Farmacêutico Orientado para a Clínica

A partir de intervenções farmacêuticas pode-se prevenir ou reduzir os riscos dos PRM em nível hospitalar, notadamente com relação às IM, considerando a impossibilidade do prescritor de conhecer e recordar, com detalhes, cada uma das IM descritas na literatura e em que grau de importância clínica real ela se enquadra. É importante conhecer todos os fatores dos pacientes e características dos fármacos que possam ajudar e prever e, em muitos casos, evitar uma interação (ARANCIBIA et al., 1993). Tanto o médico como os pacientes podem não reconhecer uma reação adversa e interações medicamentosas, e muitos pacientes, simplesmente, param de tomar ou recusam seus medicamentos sem dizer o porquê. O conhecimento das IM auxilia ao prescritor a prevenir toxicidade ou ausência de efeito dos medicamentos, reconhecendo e intervindo prontamente os sintomas induzidos pelas IM, resolvendo assim problemas complexos relacionados com reações adversas e promovendo uma terapia precisa e específica ao paciente (MELMON et al., 1972, SACKETT e al., 1985).

Pode-se atribuir algumas características da missão do farmacêutico hospitalar que é atuar em todas as fases do ciclo do medicamento de forma ética, técnica e socialmente bem orientadas, promovendo a saúde e bem-estar dos pacientes

submetidos a tratamento médico-cirúrgico, prevenindo e reduzindo o risco e o custo excessivo dos tratamentos farmacológicos.

Por isso, uma busca ativa por pacientes com perfil de alto risco deve ser considerado na rotina de trabalho do farmacêutico.

Interações medicamentosas significantes não ocorrem clinicamente em todos os pacientes que recebem uma combinação relatada na literatura e os guias ou tabelas que funcionam como recomendações para a prática clínica, entretanto, isto não dispensa o trabalho do farmacêutico hospitalar como apoio ao corpo clínico.

As Interações medicamentosas graves ou que ameaçam a vida devem ser memorizadas, particularmente se são confrontadas na prática clínica do prescritor.

Sob o ponto de vista clínico, as interações importantes são as que levam a uma diminuição da eficácia do tratamento de patologias graves e as que significam um aumento da toxicidade que pode ser lesivo ou mortal direta ou indiretamente para o paciente.

## **5.2. Os Médicos e as IMP**

As interações medicamentosas se tornam aparentes quando ocorrem alguma alteração da efetividade ou toxicidade durante o tratamento medicamentoso. A extensão no qual os medicamentos podem levar a um efeito adverso é variável com a terapêutica e os índices de toxicidade dos fármacos prescritos, além da capacidade individual dos mecanismos homeostáticos em compensar as alterações. Os clínicos somente percebem o topo do “iceberg das interações medicamentosas”, o que deve ser alterado, individualmente, pela expansão de consciência do problema, buscando soluções objetivas, tais como, agregando o contato com o farmacêutico na rotina de trabalho.

As fontes de promoção da doença (neste caso consideramos as IM por poderem induzir RAM) podem ser representadas, através do exemplo ilustrativo do “iceberg da enfermidade”. A parte acima da água (porção visível), representa só uma pequena parte das enfermidades mórbidas e que se ocupa principalmente a clínica. A parte submersa, porção invisível, é a grande massa constituída pelas enfermidades sub-clínicas e não aparentes, de pouca ou nenhuma importância para

a clínica, porém de grande transcendência e magnitude para a epidemiologia tais como fatores de risco (pode representar, também, informações valiosas sobre custos para o administrador hospitalar).

As IMP ocorrem em uma elevada frequência em nível hospitalar (38% em nosso estudo) e por isso não deve ser desconsiderada como fator crítico para o desenvolvimento de um plano terapêutico para cada paciente. A ação de um fármaco em um paciente doente pode ser diferente das pessoas saudáveis e pode ser observada na presença de diferentes doenças.

Mesmo que os médicos estejam ativamente atentos para identificar as IMP, eles são inadequadamente preparados. O aumento da consciência e o treinamento em IMP mais comuns podem ser suficientes para que os médicos sejam mais eficientes para procurar interações e promover um ajuste do plano de tratamento (BRAVERMAN et al., 1996).

Além disso, os médicos devem ser orientados a prescreverem com ênfase nos fatores: reconhecimento de alergias ou idiosincrasias, interações medicamentosas, apreciação do estado de saúde do paciente e em uma terapia individualizada a fim de prevenir as reações adversas aos medicamentos (GHARAIBEH et al., 1998)

A cada nova combinação produzida pela prescrição médica é na verdade um experimento, e cada paciente é um caso teste. Desta forma, os problemas com IM devem ser avaliados pela perspectiva médico-legal sempre que um paciente apresentar um dano à saúde (GOLDSTEIN, 1973).

Os profissionais de saúde têm a obrigação com o paciente e consigo mesmo em minimizar a negligência em todos os aspectos da terapia medicamentosa (por todo ciclo do medicamento, principalmente, seleção de medicamentos, administração de medicamentos).

A farmácia hospitalar deve promover seminários, cursos e palestras sobre farmacoterapia integrando os profissionais de saúde, visando a educação continuada.

### **5.3. A Farmácia Hospitalar e a Cadeia do Medicamento**

O HFA, através do Departamento de Medicina, poderá dar suporte na aquisição de software e bibliografia básica em farmacoterapia, visando favorecer aos

profissionais. Esse material poderá ficar no Serviço de Informações sobre Medicamentos (SIM) para procedimentos operacionais diários, centralizando sua localização para facilitar e universalizar o acesso a todos da equipe multiprofissional.

A Farmácia Hospitalar – HFA certamente dá um passo para o futuro, considerando que diversos outros serviços de farmácia já desenvolvem serviços clínicos, além de priorizar o processo de seleção, aquisição de medicamentos e programação (Comissão de Parecer técnico<sup>10</sup>), buscando a disponibilização de medicamentos mais seguros e de qualidade<sup>11</sup>.

Como procedimento para inclusão de novo medicamento na padronização, levando em conta o perfil de eficácia e segurança (e aqui se inclui o potencial de interação medicamentosa com os outros medicamentos já incluídos na padronização), o Serviço de Informações sobre Medicamentos atuava integrado com a Comissão de Padronização.

Poucos medicamentos em doses fixas (7%<sup>12</sup>) estavam presentes na Padronização do HFA. Entre os 409 produtos farmacológicos, número justificado pelo perfil do HFA (hospital de nível de atenção terciário), fato este que indica um elevado padrão de qualidade do processo de padronização.

O Serviço de Informações de Medicamentos (SIM) em 1996 foi, pioneiramente, atuante no apoio a tomada de decisão clínica dos prescritores e depois orientador no processo de administração de medicamentos pela equipe de enfermagem nas clínicas de internação, tendo auxiliado também profissionais e

---

<sup>10</sup> De 1995 até 1998 a Farmácia Hospitalar do Hospital das Forças Armadas possuía um grupo coeso e atuante nas questões relacionadas ao processo de seleção, programação, aquisição distribuição e uso de medicamentos. O grupo de trabalho dava apoio técnico-científico à Comissão de Farmácia e Terapêutica do HFA e ao Departamento de Administração (DA), e era composto por: Tenentes Farmacêuticos do Exército Leonardo Araújo Gonçalves, Herlon Francisco, Rogério da Silva Lima, Murilo Freitas Dias e Andréa Rufatto Corá, Tenente Farmacêutico Aeronáutica Nilton Luz Netto Júnior e a Farmacêutica Civil Sônia Costa.

<sup>11</sup> Para cada pedido dos médicos e dentistas por introdução de novo medicamento, formalizado em formulário de padronização, era avaliado a relação benefício/risco e a possibilidade de exclusão de seu equivalente terapêutico já padronizado, caso existisse.

Em todo processo de compra de medicamentos era exigido dos fornecedores, sempre que aplicável, os laudos de controle de qualidade. Os laudos continham dados dos testes biológicos (pirogênio, toxicidade, esterilidade, potência), testes físico-químicos (aspecto, solubilidade, viscosidade, poder rotatório, condutibilidade, características organolépticas, densidade, índice de refração, pH e ponto de Fusão). O laudo apresentava, por fim, o doseamento dos fármacos da formulação.

<sup>12</sup> A grande maioria dos medicamentos em dose fixa no HFA são produtos de elevado valor terapêutico tais como Bupivacaína + epinefrina, Lidocaína + epinefrina, carbidopa + levodopa, complexos vitamínicos hidro e lipossolúveis, oligoelementos, cloreto de sódio + dextrano, estrógenos conjugados, toxóides diftérico e tetânico, hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio, solução de ringer e ringer lactato, imipenem + cilastatina, amicacina + clavulanato de potássio, ticarcilina + clavulanato de potássio e sulfametoxazol + trimetoprina.

hospitais de outros estados brasileiros, demonstrando sua utilidade, mas também a carência deste tipo de serviço.

Muitas farmácias hospitalares, hoje, já incorporaram a necessidade de manter um serviço de farmácia clínica (principalmente associada a um SIM), realidade que deve ser incentivada pela direção hospitalar.

### **5.3.1. A Farmácia Hospitalar como observatório de novas Interações Medicamentosas.**

É a partir da experiência do medicamento no mercado que se conhece mais profundamente o perfil de segurança dos produtos. Por isso, as Interações de Medicamentos não devem ser observadas apenas pelo prisma de informações provenientes dos bancos de dados, mas também a partir da aceitação de que eventos adversos podem estar relacionados com IM ainda não descritos na literatura e nas bulas dos medicamentos.

Segundo CABRAL DE BARROS 2000, é fato que o Brasil não possui uma cultura voltada para a boa produção e atualização dos textos de bula pelas indústrias produtoras de medicamentos. Infelizmente, a qualidade das informações das bulas brasileiras são ruins, em sua grande maioria, mesmo sendo obrigatório a inclusão de informações sobre o uso e sua restrição no processo de registro dos medicamentos (Portaria N° 424/MS/SVS/98, Portaria N° 110/MS/SVS/97 e Instrução Normativa N°01MS/SVS/94). Mesmo assim, cabe uma modernização da regulamentação sobre o tema com especial atenção as interações medicamentosas.

Isso pode passar uma falsa idéia que o medicamento possui mais benefícios que riscos. As omissões de informações podem estar induzindo a prescrições irracionais promovendo um risco adicional ao paciente. Mas é fundamental que os fabricantes introduzam informações sobre IM quanto a relevância clínica e o mecanismo das IM (se conhecido), além das necessárias recomendações (SANIT-SALVI, 1995) para orientação tanto do paciente quanto ao profissional de saúde.

Outros problemas relacionados com as IM são as indicações inexistentes, nas bulas, sobre as interações com cigarro quanto às alterações na sua ação terapêutica, bem como explicitar os efeitos prejudiciais orgânicos resultantes da associação do medicamento com o tabagismo.

Ressalta-se a importância de uma anamnese orientada a obtenção da informação do paciente sobre tabagismo para avaliação de risco quanto às interações.

## **5.4. Discussão dos Resultados**

### **5.4.1 - Descrição do perfil farmacoterapêutico no HFA**

Verificou-se que a população atendida pelo HFA é, em sua maioria adultos com mediana da idade 40 anos. A grande maioria dos pacientes foram prescritos dipirona (analgésico e antipirético – N02) e cefazolina (antibiótico de 1º geração, largamente utilizado como profilático - J01).

Importante ressaltar que a dipirona (N02B B02) é um medicamento largamente usado no Brasil e que não se tem informações precisas quanto ao perfil de segurança. A ausência de informações sobre IM impedira sua interpretação em nosso estudo, mas é importante considerar qual impacto pode estar ocorrendo com o uso concomitante com outros medicamentos, principalmente em hospitais, considerando seu amplo emprego.

Ao final do estudo, foram identificados, aproximadamente 70% dos pacientes prescritos com dipirona. A frequência de sua prescrição superou a prescrição de solução glicosada 5% (47,4%), o que representa uma elevada taxa de prescrição.

Pesquisas em modelos em animais poderão ser desenvolvidas a fim de conhecer melhor o perfil das interações medicamentosas e orientar os profissionais de saúde quanto a previsibilidade de efeitos.

É fato que apenas 20 medicamentos foram responsáveis por mais de 60% de todos os medicamentos prescritos (Tabela 3), o que pode favorecer estratégias de divulgação de informações, passando pela educação continuada e promoção do uso racional. Esta estratégia pode levar a prevenção primária dos PRM, principalmente as IM.

Apenas três condições clínicas básicas representaram mais de 40% de todas as doenças e co-morbidades apresentadas pelos pacientes ao se internarem: as doenças do aparelho circulatório (19%), gravidez e parto (13,3%) e doenças do

aparelho respiratório (10,4%) [GRÁFICO 1], entretanto, outra estratégia seria atuar com a população proveniente das doenças do aparelho circulatório e respiratório.

#### **5.4.2 - Pacientes selecionados**

A Prevalência (calculada pela fórmula 1) demonstrou que existe uma elevada porcentagem dos pacientes internados sob IMP (38%). Este nível de IMP parece estar compatível com os resultados na literatura.

Para alguns autores, entretanto, a forma de se calcular as IMP podem variar. Uma das citações, calcula as IMP a partir de prescrições médicas que contenham três ou mais medicamentos. Essa consideração passa a ser pertinente em nosso estudo pela constatação de que a grande maioria dos pacientes no hospital foram prescritos medicamentos do tipo SOS. Foi considerado para o denominador da fórmula 1 os pacientes com três ou mais medicamentos prescritos já que em estudos preliminares, e confirmado durante o presente estudo, que os medicamentos mais extensamente prescritos são os do tipo SN (se necessário), SOS (uso em emergência) ou a critério médico (são aqueles prescritos para dor, febre, elevação da pressão arterial entre outros, o qual a enfermagem possui a liberdade de aplicá-los quando observado os sinais e sintomas). Inclui aqui a prescrição da dipirona.

Sendo assim, os medicamentos SOS não são, necessariamente medicamentos administrados em sua totalidade, e por essa razão não podem ser considerados um risco iminente para o desenvolvimento de reações adversas, comparados com os outros medicamentos prescritos que serão obrigatoriamente administrados. Soma-se ainda, que a Dipirona (medicamento mais prescrito no HFA e em geral prescrito como SOS) não apresentou, na literatura, dados suficientes sobre IMP para ser incorporado na casuística dessa dissertação.

A partir da percepção de que poderia existir uma melhor seleção dos pacientes pelo número de medicamentos prescritos, foi verificado, então, a prevalência de IMP naqueles pacientes com três ou mais medicamentos. Em apenas três pacientes com dois medicamentos prescritos apresentaram IM, que foram excluídos do estudo.

Para os pacientes com três ou mais medicamentos prescritos, foi identificado uma mediana de 8 medicamentos por prescrição. Entre estes pacientes, 125 apresentaram pelo menos uma IM (38,2%).

Estes 125 pacientes apresentaram uma mediana da idade de 57 anos. Esses valores apresentam um claro desvio para o aumento da tendência central das variáveis avaliadas.

Assim, os pacientes sob o risco de IMP podem ser aqueles que possuam o perfil de 8 ou mais medicamentos prescritos e de mais de 57 anos.

A Farmácia Hospitalar pode utilizar esse dado para orientar a discussão sobre monitorização intensiva. Entretanto, deve-se direcionar mas não negligenciar outros pacientes internados, principalmente aqueles que apresentam uma IM clinicamente significativa.

#### **5.4.3. Medicamentos e as IMP**

Apenas 10 medicamentos (7,8%) foram responsáveis por mais da metade dos medicamentos envolvidos nas IMP (78 medicamentos) [TABELA 12], demonstrando um número relativamente pequeno de medicamentos padronizados possuem um maior potencial para interagirem mutuamente.

Foi calculado que os pacientes com IMP, apresentaram mais de duas interações por prescrição, um número elevado, considerando que os pacientes estão sob um risco duplo de apresentar reações adversas por dia de tratamento hospitalar. Este risco aumenta ao longo do período de internação, e também cresce proporcionalmente com o aumento do número de médicos responsáveis pela assistência do paciente e pelo número de medicamentos prescritos (um pode ser a causa do outro).

A digoxina (prescrito para 23% dos pacientes com IMP e 7% entre todos os pacientes internados), demonstrando sua grande importância clínica. Isso pode contribuir para que a Farmácia Hospitalar promova uma monitorização intensiva pela primeira prescrição da digoxina<sup>13</sup>, considerando que a digoxina é um medicamento de margem terapêutica estreita, isto é, aquele medicamento que possui dose tóxica

---

<sup>13</sup> É importante considerar que as IM da digoxina referem-se, também, ao Lanatosídeo C injetável (análogo químico da digoxina).

próxima às doses terapêuticas. Assim, uma pequena alteração na dose pode resultar em um grande aumento nos efeitos clínicos, podendo acarretar efeitos tóxicos ao paciente. Desta forma, o estabelecimento de doseamentos farmacocinéticos para este medicamento pode ser útil na detecção precoce de reações adversas graves nos pacientes que recebem o tratamento com a digoxina. Entretanto, não pode ser descartada a monitorização clínica dos efeitos tóxicos da digoxina em pacientes com ou sem acompanhamento farmacocinético.

Furosemida e captopril foram, respectivamente os 2° e 3° medicamentos que mais estavam envolvidos com as IMP, importante informação para orientar uma estratégia de ação coletiva.

Os três medicamentos juntos (digoxina, captopril e furosemida) representam 29 % de todos os medicamentos sob IMP. Isso representa o grande valor que deverá ser dado tanto pelos prescritores quanto pela farmácia hospitalar, em relação aos aspectos de prevenção primária e secundária dos efeitos nocivos das IMP.

Na mesma linha de raciocínio, apenas 10 medicamentos são responsáveis por mais da metade dos medicamentos envolvidos pelas IMP.

Entretanto, os pares de medicamentos sob interação mais freqüentes foram o captopril + furosemida (7,2%), seguida pela furosemida + digoxina (6,6%).

A tabela 11 mostra que apenas 7 pares de medicamentos sob IMP foram responsáveis por 1/3 das IMP.

#### **5.4.4. Avaliação das IMP por faixa etária**

Entre os pacientes que receberam três ou mais medicamentos, nota-se que quanto maior a faixa etária, maior a prevalência das IMP. É possível observar que os neonatos também apresentam um elevadíssimo valor de prevalência de IMP, mas este elevado valor pode ser explicado pelo pequeno número de pacientes avaliados e que, ainda, o berçário do HFA recebe pacientes de alto grau de risco médico, elevando, também, o número de medicamentos prescritos.

As IM podem apresentar menor importância clínica em muitos pacientes com doenças menos graves. Mas pacientes com elevada idade, mulheres grávidas, ou pacientes com doenças graves do tipo cardiovascular, infecção, distúrbios metabólicos, doenças do trato-gastrointestinal ou mesmo respiratória, podem

aumentar o risco, consideravelmente. Isto tem importância porque, como vimos acima, a grande maioria dos pacientes internados no HFA apresentam disfunções cardiovasculares, gravidez e disfunções respiratórias, sem esquecer que quanto maior o número de medicamentos, maior a probabilidade do desenvolvimento de IMP.

#### **5.4.5. Apresentação das IMP**

A partir dos dados identificados na literatura, foi montada uma tabela que resume as informações das IMP (ANEXO).

O desenvolvimento de ferramentas que possam auxiliar o prescritor, deve ser disponibilizado nas clínicas, nos informativos e até mesmo em murais nas clínicas de internação, visando o acesso rápido e fácil das informações sobre IM mais comuns no hospital. Na tabela 12 existe um grande destaque das IMP de severidade acentuada (nº 6) (faixa vermelha), para mostrar, objetivamente, os pares de medicamentos que são fortemente recomendados a não serem prescritos.

#### **5.4.6. O método de quantificação das IMP**

O diferencial quanto ao método de TATRO (1998) é a classificação crescente, preferível, considerando a racionalidade e adequação da numeração.

Outra questão importante é que o método do TATRO modificado apresenta seis níveis de classificação (número par) e não cinco no método de TATRO original (ímpar). Isso promove um aumento em uma classe distanciando ainda mais os graus de importância e pode contemplar maiores informações sobre Interação Medicamentosa. A tabela 15 apresenta algumas diferenças entre os dois métodos.

Importante ressaltar que o nível das interações medicamentosas potenciais será influenciado pelo tipo da atenção hospitalar, do tipo do paciente, dos medicamentos padronizados, do corpo médico e da estrutura hospitalar (ex: Comissão de Farmácia e Terapêutica atuante).

É observável que 17% das IMP (somatório das frequências das pontuações 4, 5 e 6) representam um maior risco ao paciente, quando comparadas individualmente.

Além disso, mais de 9% das IM foram atribuídas ao maior valor, nº 06, podendo ser considerado uma frequência elevada.

**TABELA 15 – PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE OS MÉTODOS REFERÊNCIA E PROPOSTO**

TATRO (1998) Método Referência	TATRO MODIFICADO Método Proposto	VANTAGENS DO MÉTODO PROPOSTO
Escala numérica de 1 – 5	Escala numérica de 6 – 1	Distanciou as IM clinicamente significantes com as IM com pouco impacto na saúde do paciente
Classificação numérica crescente	Classificação numérica decrescente	Dá a idéia clara de qual IM é mais importante clinicamente
Uso de classificação da documentação do tipo improvável	A classificação da documentação do tipo improvável não foi considerado para nenhum índice	Melhor representatividade de questões clinicamente importantes
Número restrito de pares de medicamentos. Base de dados que muitas vezes não contemplam medicamentos presentes no mercado brasileiro	Número de pares de medicamentos amplo e que possuem diversos medicamentos no mercado brasileiro (micromedex)	O uso do micromedex amplia a aplicação do método
Preço da Base de dados mais barato, porém menos conhecido e disseminado no Brasil	Preço da Base de dados mais cara, porém mais conhecido, disseminado e aceito no Brasil (micromedex)	O método permite utilizar uma base de dados largamente utilizada no Brasil

#### **5.4.7 - Avaliação das Interações Medicamentosas Potenciais**

A presente dissertação não trata dos possíveis efeitos idiossincráticos das Interações Medicamentosas, paciente por paciente, efeito possível que não deve ser descartado pelo prescritor.

Os efeitos clínicos considerados para classificação com a interação entre dois medicamentos foram:

A) O efeito tóxico ocorre quando os medicamentos sob interação apresentam uma exacerbação de seus efeitos farmacológicos, explicado por inibição do metabolismo ou excreção e mesmo pelos efeitos aditivos ou sinérgicos dos medicamentos concomitantes.

B) A falha terapêutica pode ser resultado de inativação metabólica, química, aumento da eliminação do medicamento pelo organismo ou antagonismo farmacológico, significando a não ocorrência dos efeitos farmacológicos desejados. O gráfico 4 mostra a distribuição entre todas as interações identificadas, sendo que a mais freqüente foi a toxicidade (78%). Esta constatação da maioria das IMP pode orientar o tipo de monitoramento de RAM.

A fase da ocorrência da IM mais comum nos pacientes estudados foi a farmacodinâmica, indicando que a partir do mecanismo de ação dos medicamentos prescritos pode-se prevenir as RAM.

Em relação às IM que ocorrem na fase farmacocinética, a grande maioria apresentou mecanismo baseado no metabolismo, importante fonte de IMP, principalmente aquelas relacionadas com as enzimas do citocromo P 450.

Foi evidenciado que a maioria absoluta das IMP, na fase farmacodinâmica, apresentavam-se à ação aditiva + sinérgica (80 %), o que explica a grande freqüência dos efeitos tóxicos das IMP.

Quanto à recomendação, o maior grupo foi o do uso com precaução, 65%, e uma parcela significativa representada pelo grupo de contra-indicação absoluta com 9%, o que pode orientar estratégias de prevenção secundária.

#### **5.4.8 - Razões de prevalência**

Por análise estratificada pelas datas das coletas de dados (4 tomadas) e cuidados (3 níveis), não foi evidenciada interferências e as proporções se mostraram não diferentes estatisticamente, não sendo consideradas variáveis confundidoras.

Podemos verificar que o estudo evidenciou uma diferença entre as prevalências dos subgrupos de análises 5 ou mais medicamentos prescritos.

Como prática a ser instituída, os pacientes com prescrição de 5 ou mais medicamentos podem ser alvo de maiores atenções pela equipe médica, quanto a busca e identificação de medicamentos com interação.

Não foi identificado diferenças estatisticamente significativas de comparação entre os pacientes gerais distribuídos por categorias de cuidados comparados por sexo, nem mesmo aqueles com mais de 45 anos. Assim, a variável tipo de atenção médica não foi considerado como uma variável confundidora.

O risco de um paciente apresentar uma IMP recebendo 5 ou mais medicamentos é 5 vezes maior (RP) do que aquele que recebe menos que 5 medicamentos prescritos , ou

A chance de ocorrer interações medicamentosas em pacientes prescritos com 5 ou mais medicamentos é 9 vezes (OR) maior do que aqueles pacientes com menos de 5 medicamentos prescritos, mostrando a força de relação calculada.

Assim, 5 ou mais medicamentos prescritos em um paciente internado pode representar um fator de risco ou fator prognóstico para o desenvolvimento de IMP.

Idade maior que 60 anos é um fator de risco ou prognóstico para o desenvolvimento de IM (RP = 1,6 e OR = 2,4). Este fato, já conhecido na literatura, foi identificado em nosso estudo, mostrando a importância do monitoramento farmacoterapêutico dos idosos.

### **5.5. Limitações do Método proposto**

1. Limitação da Acurácia (Drug-Reax Vol.1999 - Micromedex), o qual depende de informações atualizadas e proveniente de informações de interações medicamentosas conhecidas ou teoricamente previsíveis. As bases de dados não possuem a capacidade de identificar as IM inesperadas ou novas;
2. Erros de classificação (pacientes que no dia anterior possuía IMP no dia da coleta podem não ser mais, bem como pode ocorrer no dia posterior);
3. Pacientes falecidos não aparecem na casuística;
4. Os dados dos medicamentos administrados sem registro na prescrição médica, alterados pela equipe médica e não registrados ou suspensos, não puderam ser avaliados;
5. Os dados dos medicamentos que foram alterados ou suspensos e não registrados nas prescrições médicas não podem ser coletados;
6. Não determina risco absoluto (incidência);
7. Medicamentos tomados no dia anterior ao estudo mas descontinuados no dia do estudo e que ainda está ativo na circulação sanguínea, com potencial de interação com outros medicamentos prescritos não foram avaliados;
8. Baixo grau de evidência científica comparado a outros métodos epidemiológicos como por exemplo ensaio clínico randomizado, cohort, caso-controle;
9. Dificil detecção de casos raros de interações medicamentosas;

10. Nenhuma possibilidade de utilizar o método proposto para detecção de IM novas ou não descritas na literatura;

11. A base de dados utilizada não descreve nenhuma IM com o produto Dipirona. Esse fato pode estar encobrindo um grande problema em nível hospitalar, considerando que 70% dos pacientes foram prescritos com o referido medicamento;

12. Para enfermidades de curta duração, especialmente quando existe uma distribuição temporal irregular, os estudos transversais podem dar lugar a conclusões errôneas e

13. Não se pode concluir se a associação identificada é um fator de risco ou fator prognóstico.

14. Não aplicabilidade da regra para Classificação das IMP para *todos* os medicamentos, ou seja, correlação entre numeração atribuída e significância clínica real.

## **5.6. Observações**

As interações medicamentosas devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de respostas inesperadas aos medicamentos (OATES, 1995)

O acompanhamento automático das prescrições no hospital, reduz a necessidade de o médico memorizar as potenciais interações (NIES, 1997).

As interações mais freqüentes são as do tipo farmacodinâmico, o que podem ser consideradas preveníveis.

Um trabalho multiprofissional deve ser realizado como estratégia de redução dos fatores de risco associados às interações medicamentosas envolvendo prescritores, dispensadores e administradores hospitalares.

O não reconhecimento dessa condição e a conseqüente ausência de intervenção podem estar associados a um aumento da morbidade pós-prescrição, dificultando a recuperação e o prognóstico além de prolongar o tempo de internação hospitalar.

É importante difundir informação objetiva sobre o uso adequado dos medicamentos aos prescritores no intuito de repercutir em melhor cuidado ao paciente. Buscar a implementação de um sistema de detecção de interações farmacológicas contribuirá para promover o uso adequado dos medicamentos, podendo-se contar com um serviço de informações de medicamentos para promover o uso racional e seguro dos medicamentos.

## **5.7. Recomendações**

Considerando a impossibilidade de avaliação de todos os pacientes internados sem um sistema informatizado de identificação de IMP, uma estratégia para o desenvolvimento de um processo de monitoramento das interações medicamentosas deve, preferencialmente, rastrear por pacientes que apresentam as seguintes características:

- Monitorizar pacientes com 5 ou mais medicamentos prescritos;
- Monitorizar pacientes com 60 anos ou mais;
- Monitorizar aqueles medicamentos com reduzido índice terapêutico, principalmente quando for introduzido, retirado ou alterada dose ou

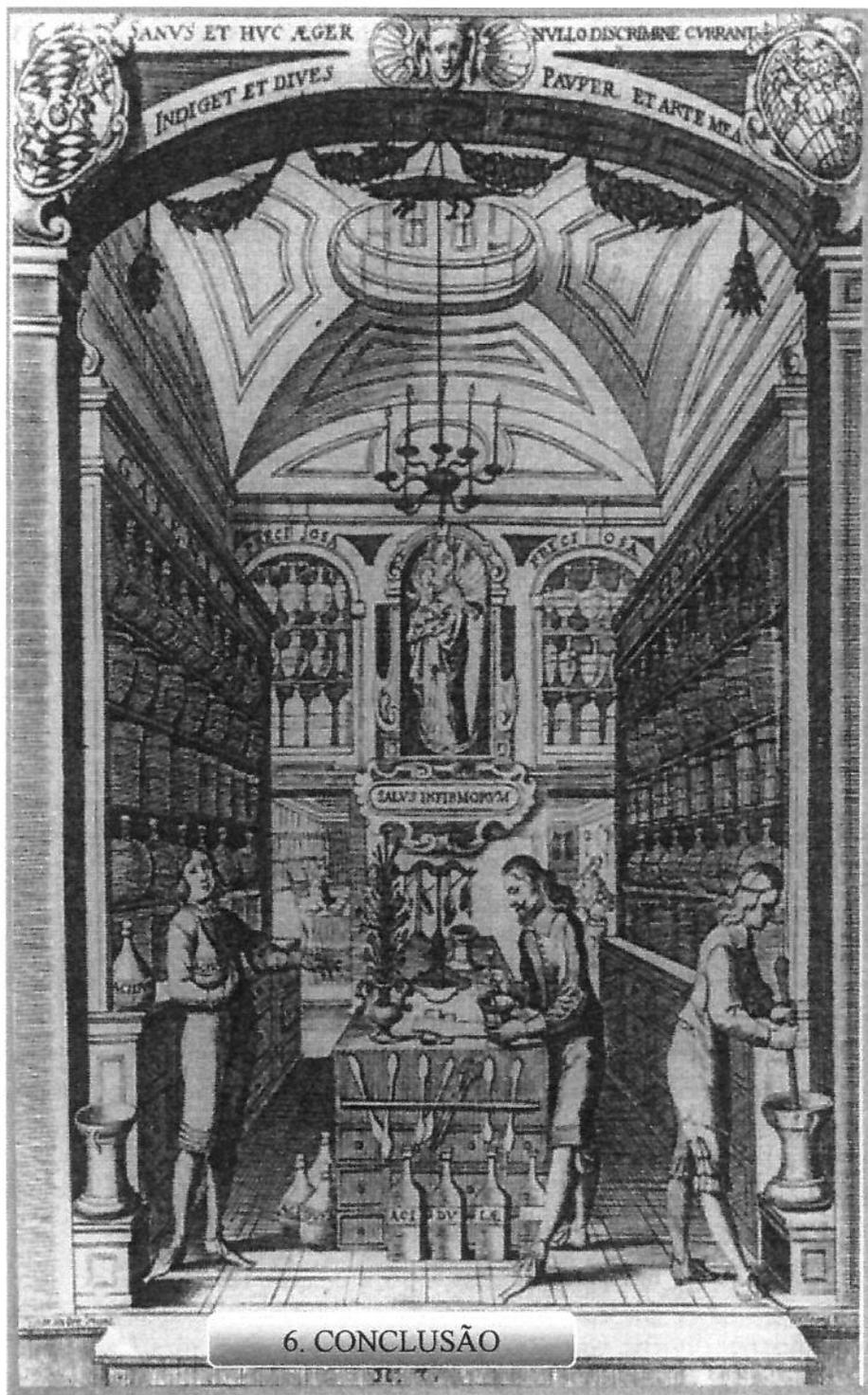
posologia (ex: cardiotônicos, aminoglicosídeos, corticóides, anticonvulsivos, imunossopressores).

É necessário o apoio do administrador hospitalar que poderá contribuir com a redução do risco do paciente internado, elevando o padrão de atendimento hospitalar e reduzindo custo por gastos desnecessários com as IMP. Sua contribuição passa pela aquisição de instrumentos de prescrição informatizada com software de detecção de IMP on-line, ou pelo menos programas de identificação de interações medicamentosas para consulta pelo farmacêutico ou médico prescritor; Apoiar as iniciativas da Farmácia Hospitalar, visando selecionar os medicamentos com maior relação de Benefício / Risco.

Aos profissionais de saúde em nível hospitalar competem:

- Promover e participar de programas de educação continuada sobre Interações medicamentosas;
- Contribuir ativamente na comissão de Farmácia e Terapêutica para a produção de protocolos clínicos que incluam as IMP clinicamente mais importantes;
- Promoção de informação passiva e ativa sobre IMP (principalmente o farmacêutico através do Serviço de Informações sobre Medicamentos);
- Busca da atualização constante e
- Busca do trabalho em equipe.

Com relação às bulas brasileiras, deve ser exigida dos fabricantes e importadores de medicamentos a incorporação de novas informações de forma periódica e homogênea entre produtos com os mesmos princípios-ativos com relação às interações medicamentosa potenciais (IMP) dos medicamentos comercializados

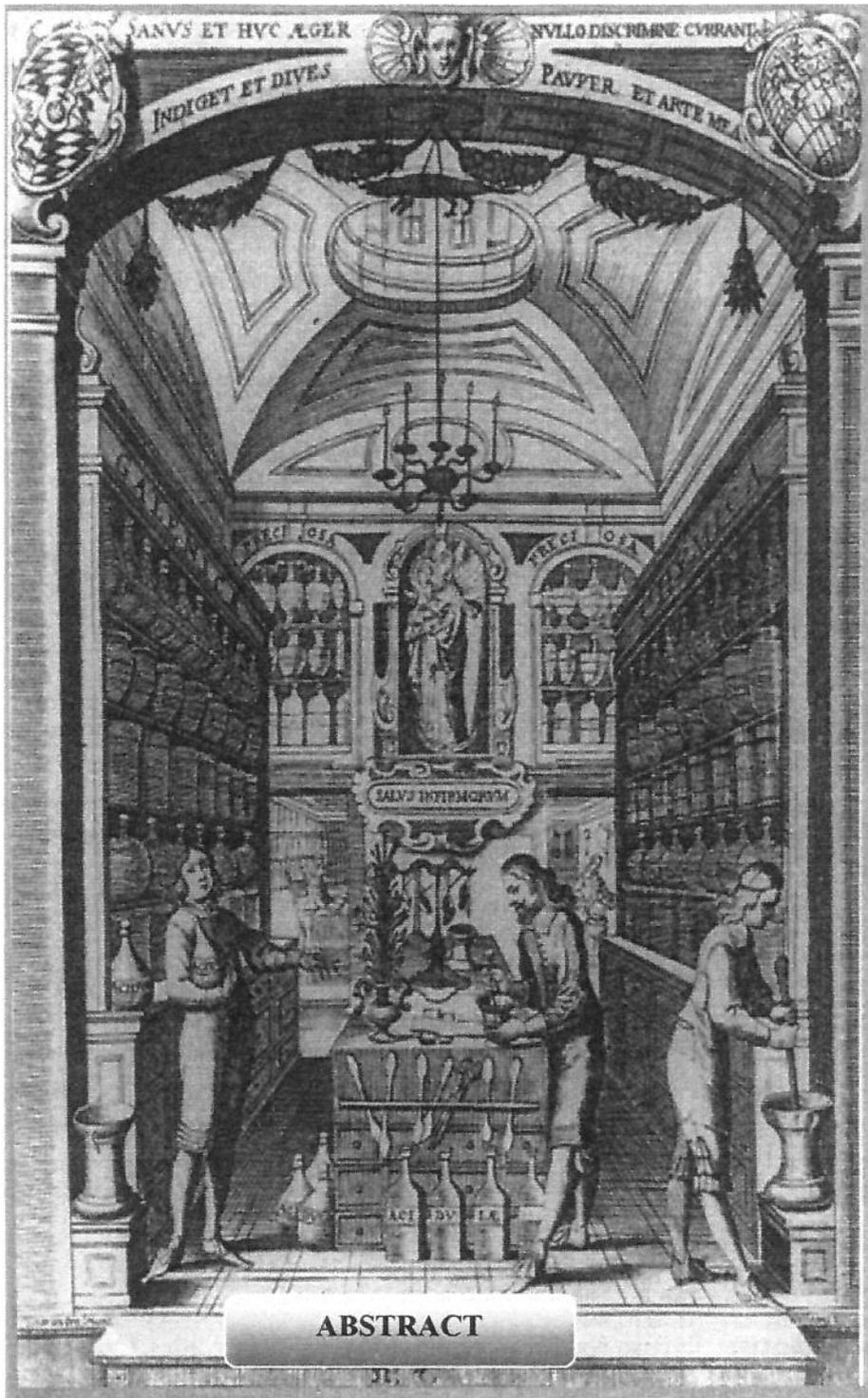


## 6 .CONCLUSÃO

A prevalência de Interações Medicamentosas Potenciais calculada neste estudo foi de 38,2 %. A prevalência de Interações Medicamentosas Potenciais consideradas de elevada severidade foi de 9%.

Entre os pacientes internados para tratamento clínico e cirúrgico, a ocorrência das IMP foi, principalmente, maior nos idosos (acima de 60 anos) e naqueles que recebem um grande número de medicamentos (acima de 5). A classe de medicamentos que mais apresentaram IMP foi os cardiovasculares.

O método de classificação de IMP proposto foi importante para identificar e selecionar pacientes com maiores fatores de risco ou prognóstico do desenvolvimento de reações adversas graves. Por isso, o conjunto dos pacientes com pelo menos uma IMP de número 6 (*contra-indicação absoluta*) representam um dos grupos prioritários para serem avaliados, constantemente, na rotina médica e do Farmacêutico Hospitalar, a fim de intervir, clinicamente, prevenindo ou minimizando as reações potencialmente lesivas aos pacientes internados.



ABSTRACT

## Abstract

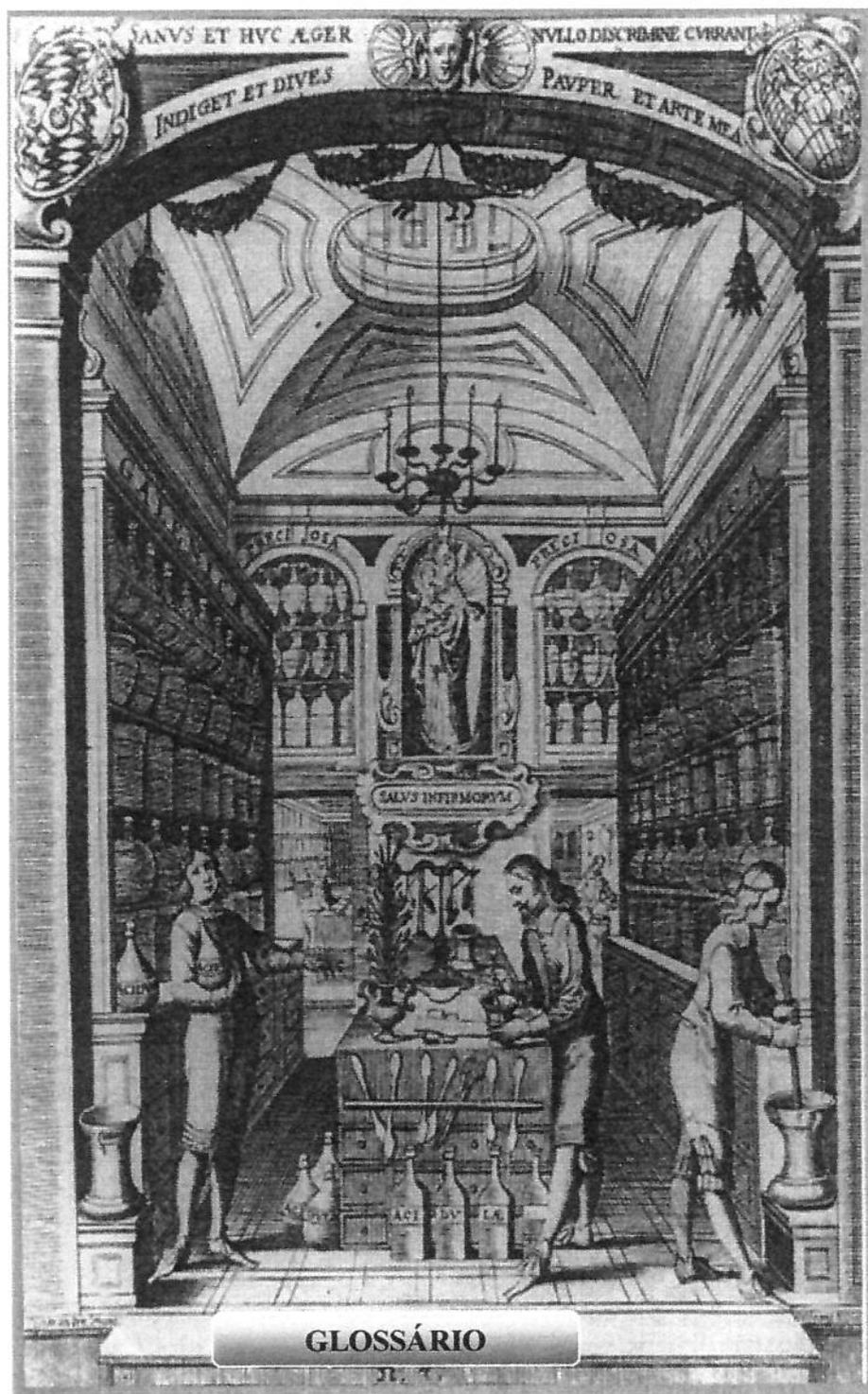
### POTENTIAL ADVERSE DRUG INTERACTION IN THE HOSPITAL ENVIRONMENT

**BACKGROUND** – One of the ways to prevent Adverse Drug Interaction (ADI) is to use the information available in literature to promote the best clinical approach for each in-patient. Nevertheless, it is not always possible to obtain on-line prevention or recommendation methods for ADI during medical prescription, especially by hospital pharmacy in developing countries. The present method associates ADI related variables such as severity of adverse reactions and quality of ADI documentation to prioritise more important in-patients in clinical terms.

**METHODS** – A cross-sectional study was developed in a 200 - bed Tertiary Hospital in Brasilia, Brazil, in order to calculate the prevalence of ADI and to present a new ADI classification method, based on alteration in TATRO's drug interaction classification method, introducing a new score from 1 to 6 for the analysis of severity and documentation quality per each interaction, 6 being the most potential life-threatening adverse reactions. Two softwares were used: Epi Info 6.04b for statistic analyses, and Micromedex's Drug-reax for potential ADI database.

**RESULTS** – Among 407 in-patients (average age  $40.8 \pm 24.6$  S.D.), 205 (50.4%) were female and 202 (49.6%) were male. Considering all in-patients presenting ADI (38.2% out of the total), 193 different types of medicines of 57 therapeutic classes (ATC) were prescribed  $5.1 \pm 3.1$  S.D. mean medicine/in-patient and  $2.3 \pm 1.8$  S.D ADI/in-patient (1 – 12). The in-patients with 5 or more medicines prescribed were at the highest risk level for ADI (prevalence rate = 4.6 and odds ratio = 8.9 [95% CI 4.7 – 17.3]), in comparison with in-patients with less than 5 medicines prescribed. In the other hand, the in-patients at 60 or more years of age at the were highest risk level for ADI (prevalence rate = 1.6 and odds ratio = 2.4 [95% CI 1.4 – 4.0]), in comparison with in-patients with less than 60 years of age.

**DISCUSSION** – Potential Adverse Drug Interactions have been occurring very frequently (38.2 % of all patients) in the hospital environment. This situation increases the risk of adverse drug reaction for in-patients. However, not all patients will present clearly identifiable ADI clinical or laboratorial reactions. This method, in spite of its limitations, enabled the identification of common features among patients, thus selecting the population with the highest tendencies for developing ADIs and leading to a more efficient and intensive drug monitoring.



GLOSSÁRIO

## 7. GLOSSÁRIO

**Acurácia:** É o grau que uma medida se aproxima da verdade (exatidão) (STROM, 2000).

**Desenho** (de uma investigação): o mesmo que delineamento. Estrutura, arquitetura, configuração, modelo, protocolo; os traços gerais e específicos da metodologia da investigação, tais como: o tamanho da amostra, a existência ou não de grupo controle, as características dos participantes, as observações necessárias, a frequência da coleta de dados e outros aspectos técnicos, que permitam alcançar os objetivos do estudo (PEREIRA, 1995).

**Desvio-Padrão:** afastamento-padrão em relação à média; informa a dispersão dos valores em torno da média (PEREIRA, 1995).

**Diferenças estatisticamente significativas:** diferenças não-aleatórias; que não são imputadas ao acaso; algum fator que, não o acaso, explica as diferenças (PEREIRA, 1995).

**Estudo Transversal** (ou seccional): investigação para determinar prevalência; para examinar a relação entre eventos (exposição, doença e outras variáveis de interesse), em um dado momento. Por exemplo, a associação entre hábito de fumar e bronquite crônica, entre os participantes de um congresso (PEREIRA, 1995).

**Evento Adverso:** É um resultado adverso que ocorre durante ou após o uso clínico de um medicamento (STROM, 2000).

**Farmacoepidemiologia:** É o estudo do uso e dos efeitos dos medicamentos em um grande número de pessoas (STROM, 2000).

**Farmacoterapia:** É a aplicação dos princípios da farmacologia clínica para a prescrição racional ou na condução de ensaios clínicos e obter resultados durante a prática clínica na vida real (STROM, 2000).

**Farmacoepidemiologia:** É a aplicação dos métodos clássicos e clínicos da epidemiologia, bem como as tecnologias da moderna comunicação da farmacologia clínica e farmacoterapia. Ela representa a última fase de avaliação do desenvolvimento de um medicamento e é absolutamente essencial para completar o conhecimento de um novo produto para garantir a efetividade, segurança, racionalidade e o uso custo-efetivo (COBERT & BIRON, 2002).

**Farmacologia:** Ciência biomédica aplicada a entidades moleculares usadas como medicamentos. Ela descreve e explica suas interações com o organismo vivo (COBERT & BIRON, 2002).

**Farmacovigilância:** É a identificação e a avaliação dos efeitos do uso, agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos (LAPORTE & TOGNONI, 1989).

**Farmacovigilância** (*Sinônimos em inglês*): *drug surveillance, drug safety surveillance, drug safety monitoring/reporting, pharmaceutical surveillance, pharmacosurveillance, postmarketing surveillance (PMS), e spontaneous reporting system/scheme (SRS)* (COBERT & BIRON, 2002).

**Fator de Risco:** atributo ou circunstância do ambiente ou característica do indivíduo, herdada ou adquirida, associada à maior probabilidade de este mesmo indivíduo apresentar, no futuro, um dano à saúde (PEREIRA, 1995).

**Interação Medicamentosa Potencial:** É a possibilidade de que um fármaco altere a intensidade dos efeitos farmacológicos de outro fármaco administrado simultaneamente. O resultado final pode aumentar ou diminuir os efeitos de um ou dos dois fármacos, ou pode promover o aparecimento de um novo efeito que não ocorreu com um dos fármacos sozinho (NIES, 1997).

**Interação Medicamentosa:** É uma resposta farmacológica ou clínica a administração de uma combinação de medicamentos, diferente dos efeitos de dois agentes dados individualmente (TATRO, 1998).

**Medicamento:** Toda substância contida em um produto farmacêutico empregada para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa em que se administra ... (OMS, 1977).

**Nível Plasmático (sangue ou soro):** A medida do nível no plasma (ou no soro) de um medicamento e/ou metabólitos é considerado para a monitorização de pacientes em tratamento medicamentoso, particularmente quando existe uma grande variação do índice terapêutico. Isto é conhecido como monitorização farmacoterapêutica. O objetivo é produzir níveis plasmáticos suficientemente altos para obter efeitos farmacológicos desejáveis, enquanto evita níveis muito elevados que podem ser considerados tóxicos. Assim, Monitorização farmacoterapêutica é a medida de prevenção das reações adversas do tipo dose-dependentes, ao invés de detectar tais reações *a posteriori* (COBERT & BIRON, 2002).

**ODDS-RATIO (OR):** o mesmo que odds relativa, “chance relativa”, “relação de chances”, “razão de chances”. O OR é utilizado como medida de associação em estudos de caso-controle; é estimativa do risco relativo (PEREIRA, 1995).

**P igual ou menor que 0,05:** critério usualmente empregado para indicar que as diferenças são significativas; o acaso é explicação pouco provável para as diferenças encontradas; um fator ou conjunto de fatores pode estar determinando as diferenças (PEREIRA, 1995).

**Postmarketing Surveillance:** é um estudo do uso e dos efeitos dos medicamentos após a liberação de comercialização. Este termo é, às vezes, usado sinonimamente como “farmacoepidemiologia”, mas este último pode ser relevante para os estudos “pré-comercialização”. Reciprocamente, o termo “posmarketing surveillance” é, às vezes, aplicado em somente estudos conduzidos após a comercialização de medicamentos que sistematicamente procuram por efeitos adversos aos medicamentos (STROM, 2000).

**Prescrição Médica:** Prescrição escrita de medicamentos, com orientação ao paciente, efetuada por profissionais habilitados, quer seja de formulações (preparações magistrais) ou de produtos industrializados”(BRASIL, Ministério da Saúde, Portaria nº 02 de 08 de março de 1985.)

**Prevalência:** número ou proporção de pessoas portadoras de um evento em um particular momento. O coeficiente de prevalência é este número expresso em unidade de população (PEREIRA, 1995).

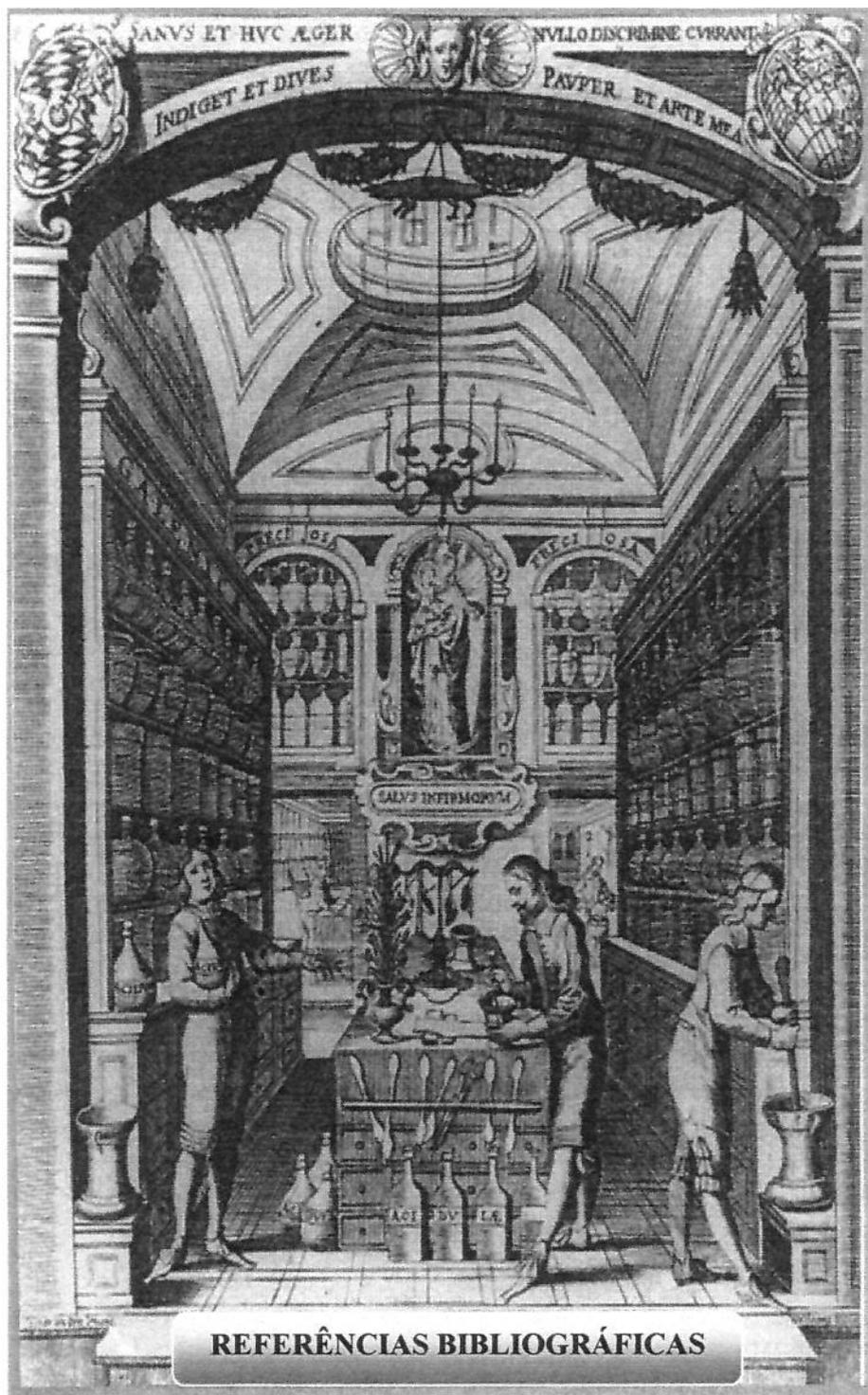
**Produto Farmacêutico:** Formulação galênica que possui princípios-ativos e excipientes que pode ser um produto de marca ou um produto genérico (COBERT & BIRON, 2002).

**Reação Adversa a Medicamentos:** É qualquer resposta a um fármaco que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento

de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica (WHO, 1972).

**Risco:** probabilidade de um indivíduo desenvolver um resultado (doença ou outro desfecho clínico), em um certo período de tempo. (PEREIRA, 1995).

**Taxa:** É a frequência com que um evento ocorre na população; proporção de uma população possuidora de uma determinada característica. O mesmo que coeficiente (PEREIRA, 1995).



**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ARANCIBIA, A.; CID, E.; DOMEQ, C.; PAULOS, C.A.; PEZZANI, M.P.; PINILLA, E.R.; ROJAS, M.G.; RUIZ, I.A.; VARGAS, M.C. - Fundamentos de Farmacia Clínica. Santiago de Chile, PIADE - Universidad de Chile, 1993.
- ATC: index with DDD's 1997 - WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo, WHO C.C.D.S.M., 1997. 164 p.
- BEERS, M.H.; STORRIE, M.; GENNEL, L.G. - Potential adverse drug interactions in the emergency room: an issue in the quality of care. *Ann. Intern. Med.*, 112:61-64, 1990.
- BOECHAT, N.S. - Interação medicamentosa em idosos. *J. Bras. Med.*, 60(suppl. 4): 75,77-78, 1991.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 02/MS/SVS, 08 de março de 1985.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa, nº01/MS/SNVS, 30 de setembro de 1994.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 424/MS/SVS, 21 de maio de 1998.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 110/MS/SVS, 10 de março de 1997.
- BRAVERMAN, S.E., HOWARD, R.S.; BRYANT, P.R.; BELANDRES, P.V. - Potential drug interactions in a physical medicine and rehabilitation clinic. *Am. J. Physical Medicine & Rehabilitation*, 75(suppl. 1):44-49, 1996.
- BRODY, T.M.; LARNER, J.; MINNEMAN, K.P.; NEU, H.C. - Farmacologia humana: da molecular à clínica. 2.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997. p. 62-63.
- BURKE, J.P.; TILSON, H.H.; PLATT, R. - Expanding roles of hospital epidemiology: pharmacoepidemiology. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 10(suppl. 6), 1989.
- CABRAL DE BARROS, J. A. One more case of the double standard: discrepancies between drug information provided to brazilian and american physicians. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 9 (4): 281- 287, 2000.
- CENTRO COLABORADOR DA OMS PARA A CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇAS EM PORTUGUÊS. - Código Internacional de Doenças. São Paulo, Faculdade de Saúde Pública da USP, 1993. (Versão 1.6c - ©1993 by CBCD e DATASUS)
- COBERT, B. L & BIRON, P. - Pharmacovigilance from A to Z: Adverse Drug Event Surveillance. Massachusetts, Blackwell Science, 2002. 235 p.

- DENNEHY, C.E.; KISHI, D.T.; LOUIE, C. - Drug-related illness in emergency department patients. *Am. J. Health-Syst Pharm.*, 53: 1422-1426, 1996.
- DIAS, M.F. - Estudo de interações medicamentosas em pacientes hospitalizados. In: Congresso Nacional da Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar- SBRAFH, 2, Belo Horizonte, 1998. p.56. (Pôster)
- DIAS, M.F.; Meiners, M.M.; Lima, R. S.; Vidotti, C.F.; Bergstein-Mendes, G. - Evaluation study for the implementation of an unit dose drug distribution system in the general clinic of the Armed Forces Hospital – Brasilia – Brazil. In: World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences - 1999; International Congress of THE International Pharmaceutical Federation (FIP), 59, Barcelona, 1999. p.183 (Pôster)
- DIAS, M.F.; Vidotti, C.F.; Meiners, M.M.; Bergstein-Mendes, G. -Relation between prescribed cardiovascular drugs and prescribers. In: International Conference on Pharmacoepidemiology (ICPE), 16, Barcelona, 2000. International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE), Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 9(suppl.1):S134, 2000. (Pôster)
- DOUCET, J.; CHASSAGNE, P.; TRIVALLE, C.; LANDRIN, I.; PAUTY, M.D.; KADRI, N.; MENARD, J.F.; BERCOFF, E. – Drug-Drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. *J. Am. Geriatrics Society*, 44(suppl. 8):944-948, 1996.
- ELANJIAN, S.; GORA M.L.; SYMES, L.R. - Methods used by pharmacy departments to identify drug interactions. *Am. J. of Hospital Pharmacists*, 50: 2546-49, 1993.
- F.I.P. International PHARMACEUTICAL Federation – Medication errors associated with prescribed medication: statement of professional standards. F.I.P./NCCMERP, 1998. p.5.
- FLEISCHHACKER, W.W.; BARNAS, C.; STUPPÄCK, C. - Benzodiazepines: utilization and patterns of use in an University hospital. *Pharmacopsychiatric*, 22:111-114, 1989.
- FORATTINI, O.P. - Epidemiologia geral. 2.ed. São Paulo, Artes Médicas, 1996.
- FORD JR., D.R.; RIVERS, N.P.; WOOD, G.C. - A computerized detection system for potentially significant adverse drug-drug interactions. *J. Am. Pharmaceutical Association*, NS17(suppl. 6): 354-357, 1977.
- FOX, J.P.; HALL C.E.; ELVEBACK, L.R. - Epidemiology: man and disease. New York, Macmillan Publishing Co., 1970.
- FRIEDMAN, R.B.; YOUNG, D.S.; BEATTY, E.S. - Automated monitoring of drug-test interactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 24(suppl.1):16-21, 1978.
- FUNDACIÓ INSTITUT CATALÀ DE FARMACOLOGIA, BUTLLETÍ GROC - Reacciones adversas relacionadas com la metabolización de los fármacos.

- Universitat Autònoma de Barcelona, Director Joan-Ramon Laporte, 12(suppl. 3): 10-11, 1999.
- GARABEDIAN-RUFFALO, S.M.; SYRJA-FARBER, M.; LANIUS, P.M.; PLUCINSKI, A. - Monitoring of drug-drug and drug-food interactions. *Am. J. Hospital Pharmacy*, 45: 1530-4, 1988.
- GENNARO, A.R. - Remington: the theory and practice of pharmacy. Eston, Mack Publishing Co., 1995.
- GHARAIBEH, M. N.; GREENBERG, H.E.; WALDMAN, S.A. - Adverse drug reactions: a review. *Drug Information Journal*, 32: 323-338, 1998.
- GILL, D.G. & LOFTUS, B.G. - Prescribing for children. *Ir. Med. J.*, 76(suppl.12): 506-8, 1983.
- GOLDBERG, R.M.; MABEE, J.; CHAN, L.; WONG, S. - Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high risk population. *The Am. J. Emergency Medicine*, 14(suppl.5): 447-450, 1996.
- GOLDSTEIN, E.M. - The medico-legal aspects of drug interactions. *J. Forensic Sciences*, 18(suppl.4): 335-43, 1973.
- GOODMAN, L.S. & GILMAN, A.G. - The pharmacological basis of therapeutics. 9.ed. New York, MacGraw-Hill, 1996.
- GUPTA, A. & WALDHAUSER, L.K. - Adverse drug reactions from birth to early childhood. *Pediatr. Clin. North Am.*, 44(suppl.1): 79-92, 1997.
- HALLAS, J.; HARVALD, B.; WORM, J.; BECK-NIELSEN, J.; GRAM, L.F.; GRODUM, E.; DAMSBO, N.; SCHOU, J.; KROMMAN-ANDERSEN, H.; FROLUND, F. - Drug related hospital admissions: results from an intervention program. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 45:199-203, 1993.
- HANSTEN, P.D. - Associação de Medicamentos. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu, 1985. p.vii, 1-4.
- HARRISON, T.R. & ISSELBACHER, K. J., ed. - Medicina interna. 13.ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 1995. vol. 1 e 2.
- HARTZEMA, A.; PORTA, M.G.; TILSON, H.H. - Pharmacoepidemiology: an introduction. 3.ed. Cincinnati, Harvey Whitney Books Company, 1998.
- HICKS, W.E. - Practice: standards of ASHP 1995-96. Bethesda, American Society of Health-System Pharmacists, 1995.
- HUSSAR, D.A. - Drug interactions. In: GENNARO, A.R. - Remington: the theory and practice of pharmacy. Eston, Mack Publishing Co., 1995.

- JANKEL, C. & MARTIN, B.C. - Evaluation of six computerized drug interaction screening programs. *Am. J. Hospital Pharmacists*, 49:1430-35, 1992.
- JENICEK, M. & CLÉROUX, R. - *Épidémiologie: principes, techniques, applications*. St. Hyacinthe, Edisem Inc., 1984.
- JICK, H.; MIETTINEM, O.S.; SHAPIRO, S.; LEWIS, G.P.; SISKIND, V.; SLONE, D. - Comprehensive drug surveillance. *JAMA*, 213(suppl.9), 1970.
- JOLSON, H. M.; TANNER, L. A.; GREEN, L.; GRASELA, T. H. - Adverse reaction reporting of interaction between warfarin and fluorquinolones. *Arch. Intern. Med.*, 151:1003-1004, 1991.
- KARAS, S. - The potencial for drug interactions. *Ann. Emerg. Med.*, 10:627-630, 1981.
- KARCH, F.E. & LASAGNA, L. - Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 21(suppl. 23): 247-254, 1977.
- KOROLKOVAS, A. & BURCKHALTER, J.H. - *Química Farmacêutica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1988. p. 9-13, 103-104.
- LAPORTE, J.R. & TOGNONI, G. - Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. In: \_\_\_\_\_ - *Principios de epidemiología del medicamento*. 2.ed. Barcelona, Masson - Salvat Medicina, 1993. p.1-23.
- LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. - *Epidemiologia do medicamento: princípios gerais*. São Paulo, Hucitec-Abrasco, 1989.
- LARSON, E.B. & RANSEY, P.G. - *Medical therapeutics: a pocket companion*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1989.
- LAURENCE, D.R. & BENNETT, P.N. - General Pharmacology. In: \_\_\_\_\_ - *Clinical pharmacology*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992. p.110-115.
- LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. - Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 279(suppl. 15):1200-1205, 1998.
- LECCA, P.J. & THARP, C.P. - *Pharmacy in health care and institutional systems*. Saint Louis, Mosby Company, 1978.
- LEEDER, J.S. & KEARNS, G.L. - Pharmacogenetics in pediatrics: implications for practice. *Pediatr. Clin. North Am.*, 44(suppl.1):55-77, 1997.
- LILIENFELD, A.M. & LILIENFELD, D.E. - *Foundations of epidemiology*. New York, Oxford University Press, 1994.
- LITTER, M. - *Compendio de farmacologia: experimental y clinica*. 3.ed. Buenos Aires, El Ateneo Editorial, 1984.

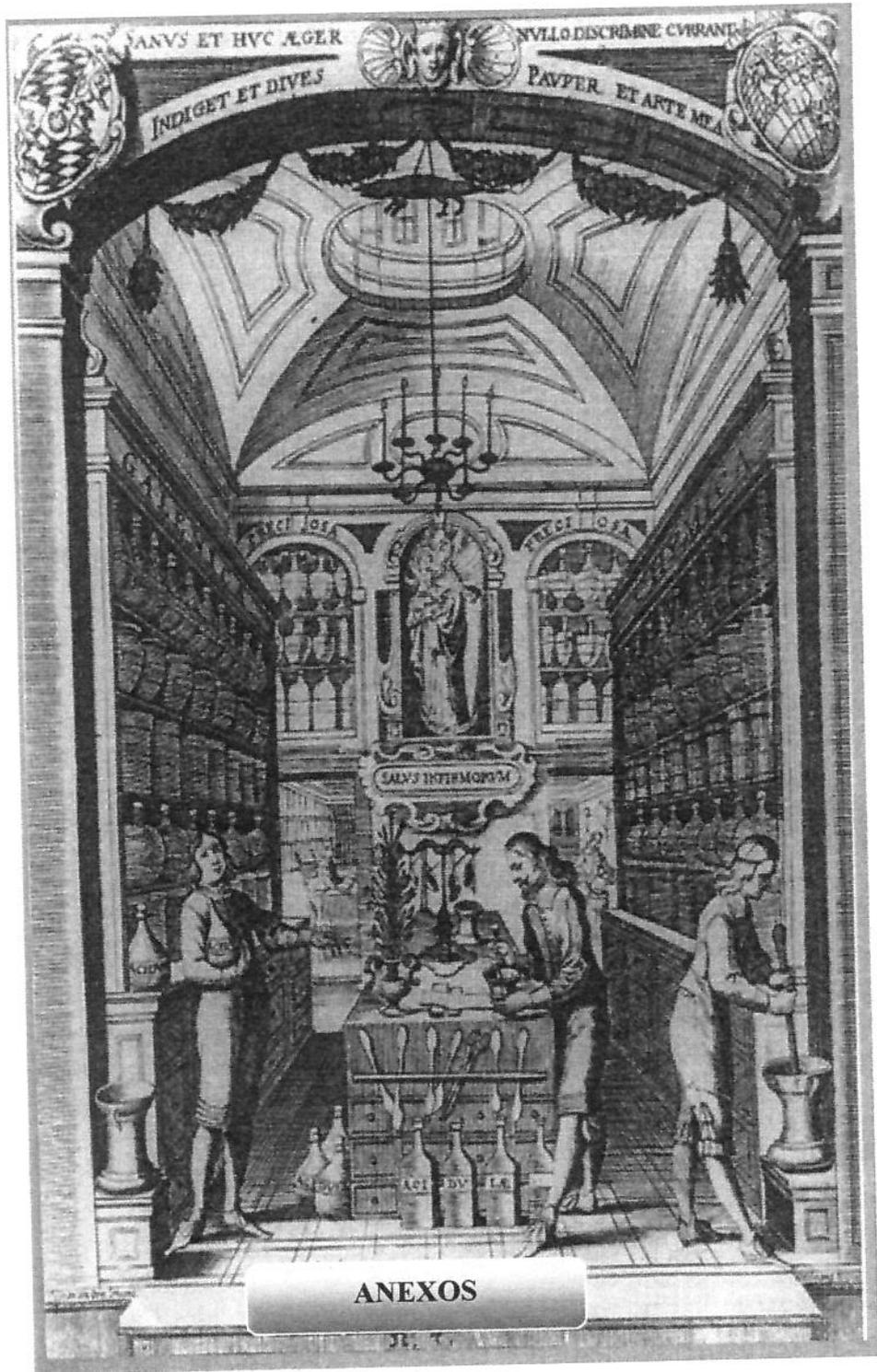
- MACMAHON, B. & PUGH, T.F. - Principios y métodos de epidemiologia. México, La Prensa Médica Mexicana, 1976.
- MALETTA, C.H. - Bioestatística: saúde pública. 2.ed. Belo Horizonte, Coopmed Editora, 1992. 349p.
- MANCHON, N.D.; BERCOFF, E.; LEMARCHAND, P.; CHASSAGNE, P.; SENANT, J.; BOURREILLE, J. - Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée: étude prospective concernant 639 malades. La Revue de Médecine Interne, 521-525, 1989.
- MAUSNER, J.S. & KRANER, S. - Epidemiology: an introductory text. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1985.
- MAYRENT, S.L. - Epidemiology in medicine. Boston, Little, Brown and Company, 1987.
- MELMON, K.L. - Preventable drug reactions: causes and cures. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, 284(suppl.24):1361-1368, 1971.
- MELMON, K.L. & MORRELLI, H.F. - Basic principles in therapeutics. New York, The Macmillan Company, 1972.
- MEYBOOM, R.H.B.; EGBERTS, A.C.G.; GRIBNAU, F.W.J.; HEKSTER, Y.A. - Pharmacovigilance in perspective. Drug Safety, 21(suppl.6):429-447, 1999.
- MEYBOOM, R.H.B.; LINDQUIST M.; EGBERTS A.C.G. - An ABC of drug-related problems. Drug Safety, 22(suppl. 6): 415-423, 2000.
- MICROMEDEX. - Drug/Reax, vol. 99. [Mídia eletrônica – CD]
- MÜLLER, H.J. & GUNDERT-REMY, U. - The regulatory view on drug-drug interactions. International J. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 32(suppl. 6): 269-273, 1994.
- MORSELLI, P.L; GARATTIM, S.; COBEN, S.N. - Drug Interactions. New York, Raven Press, 1974.
- MORTON, R.F & HEBEL, J.R. - A study guide to epidemiology and biostatistics. Baltimore, University Park Press, 1981. 569p.
- MOSEGUI, G.B.G.; ROZENFELD, S.; VERAS, R.P.; VIANNA, C.M.M. - Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. Rev. de Saúde Pública/USP, 33(suppl. 5): 437-444, 1999.
- MUTSCHLER, E. & DERENDORF, H. - Drug actions: basic principles and therapeutic aspects. Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers, 1995. p.80-84.

- NIES, A.S. & SPIELBERG, S.P. - Princípios da terapêutica. In: HARDMAN, J.G. & LIMBIRD, L.E., ed. - Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 9.ed. Rio de Janeiro, McGraw Hill, 1997. p. 36-38.
- NOVOTNÝ, J. & NOVOTNÝ, M. - Adverse drug reactions to antibiotics and major antibiotic drug interactions. Gen. Physiol. Biophys./Focus Issue, 18:126-139, 1999.
- NOWLIN, D.B. & BLANCHE, W. - Refining a food-drug interaction program. Am. J. Health System Pharm., 55(suppl.15):114,122-3. 1998.
- OATES, J.A. & WILKINSON, G.R. - Princípios de terapia medicamentosa. In: HARRISON, T.R. & ISSELBACHER, K. J., ed. - Medicina interna. 13.ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 1995. p.421-422.
- OGA, S. & BASILE, A. C. - Medicamentos e suas interações. São Paulo, Atheneu, 1994. 199 p.
- OLIVEIRA, M. A. & DIAS, M. F. Padronização de Medicamentos 1999/2000. Brasília: Ministério da Defesa, Hospital das Forças Armadas, 1999. 134 p.
- OLIVEIRA, B.; OLIVEIRA, R.M.; BENEVIDES, M.F.; BACCHI, M.; HUSCH, M.I.; SANCHES, C.; RAMOS, G.H.A. - Interações medicamentosas: nossa realidade. Rev. Méd. do Paraná, 41:49-60, 1981.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD - Selección de medicamentos esenciales: informe de un comité de expertos de la OMS. Ginebra, OMS, 1977. (Serie de Informes Técnicos, 615)
- PEREIRA, M. G. - Epidemiologia: teoria e prática. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1995. 596p.
- POLISUK, J. & VAINER, R. - Interação medicamentosa: um problema em terapia intensiva. Rio de Janeiro, ARS CVRANDI, 1981. p.96-100.
- QUINN, D.I. & DAY, R.O. - Drug interactions of clinical importance: an updated guide. Drug Safety, 12(suppl.6):393-452, 1995.
- RIZACK, A. & HILLMAN, C.D.M. - The medical letter handbook of adverse drug interactions. New Rochelle, The Medical Letter, 1993. 223p.
- ROTHMAN, K. J. & GREENLAND S. - Modern Epidemiology. 2 ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998. p. 75.
- SACKETT, D. L.; HAYNES, R.B.; TUGWELL P. - Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine. Boston, Little, Brown and Company, 1985.
- SAINT-SALVI, B. - Interactions médicamenteuses: les aspects réglementaires. Advances in Peritoneal Dialysis, 14, 1998.

- SHI, M.M.; BLEAVINS, M.R.; IGLESIA, F.A. - Technologies for detecting genetic polymorphisms in pharmacogenomics. *Molecular Diagnosis*, 4(suppl. 4):343-351, 1999.
- SIERRA, P.; CASTILLO, J.; GÓMEZ, M.; SORRIBES, V.; MONTERDE, J.; CASTAÑO, J. - Interacciones farmacológicas potenciales y reales en pacientes en estado crítico. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 44(suppl.10): 383-387, 1997.
- SMITH, J.M, SEIDL, L.G & CLUFF L.E. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. V. Clinical factors influencing susceptibility. *Ann. Intern. Med.*, 65:629-640, 1969.
- SOUNIS, E. - Bioestatística: princípios fundamentais, metodologia estatística; aplicação às Ciências Biológicas. 3 ed. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu, 1985a. 216p.
- SOUNIS, E. - Epidemiologia Geral, vol. 1. Rio de Janeiro, Livraria Atheneu, 1985b.
- SPIEGEL, M.R. - Estatística. 2.ed. Rio de Janeiro, Schaum McGraw-Hill, 1985, 454 p.
- STOCKLEY, I.H. - Drug interactions; a source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management. 3.ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1994.
- STRAND, L.M.; MORLEY, P.C.; CIPOLLE, R.R.; LAMSAM, G.D. - Drug-related problems: their structure and function. *DICP The Annals of Pharmacotherapy*, 24:1093-1097, 1990.
- STROM, B.L. - Pharmacoepidemiology. 3.ed. Chinchester, John Wiley & Sons, 2000, 874 p.
- TATRO, D.S. - Drug interaction facts 1998. St Louis, Facts and Comparisons, 1998. p.xiii-xxvii.
- THORNTON, P.D.; SIMON, S.; MATHEW, T.H. - Towards safer drug prescribing, dispensing and administration in hospitals. *Qual. Clin. Practice*, 19:41-45, 1999.
- VAN PUIJENBROEK, E.P.; EGBERTS, A.C.G.; MEYBOOM, R.H.B.; LEUFKENS, H.G.M. - Signalling possible drug-drug interactions in a spontaneous reporting system: delay of withdrawal bleeding during concomitant use of contraceptives and itraconazole. *Br. J. Clinical Pharmacology*, 47(suppl.6):689-693, 1999.
- VERDUGO, M.D.C.; DURÁN, H.C.; BRAVO, J.M.C. - Detección y seguimiento de interacciones farmacológicas en un hospital mexicano. *La Revista O.F.I.L. Organismo Internacional de Expression de la Organizacion de Farmaceuticos Ibero Latinoamericanos*, 8(suppl.2): 51-64, 1998.

VIDOTTI, C.C.F.; HELEODORO, N. M.; ARRAIS, P.S.D.; HOFLE, R.; MARTINS, R.E; CASTILHO, S.R., org. - Centros de informação sobre medicamentos: análise diagnóstica no Brasil. Brasília, Conselho Federal de Farmácia/Organização Pan-Americana da Saúde, 2000a. 72 p.

VIDOTTI, C.C.F.; HOFLE, R.; SILVA, E. V.; BERGSTEN-MENDES, G. - Sistema Brasileiro de Informações Sobre Medicamentos SISMED. Cadernos de Saúde Pública, 16(supl.4):1121-1126, 2000b.



ANEXOS

## **ANEXO I**

### **Planilhas de Interações Medicamentosas**



## I. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS - ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS E ANALGÉSICOS

### 01. Diclofenaco e Tenoxicam

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVAVEL	
						VEL	SEV	DOC		
<b>1</b>	CLORTALIDONA/ HIDROCLOROTIA -ZIDA	Redução da eficácia diurética e anti-hipertensiva	Ao associar diuréticos tiazídicos com AINES, monitorizar clinicamente a pressão sanguínea e o peso. Também acompanhar o paciente para determinar diminuição de perda de urina e consequente edema	-	NAPROXENO parece não alterar a função renal na presença de HIDROCLOROTI-AZIDA		<b>D</b>	<b>L</b>	<b>R</b>	Redução da produção de prostaglandinas vasodilatadoras e renais pelos AINES, antagonizando o efeito anti-hipertensivo do PROPRANOLOL
<b>1</b>	PROPRANOLOL	Redução do efeito anti-hipertensivo	Quando associado com o TENOXICAM, monitorizar clinicamente pelo controle da pressão arterial e ajuste a dose do beta-bloqueador se necessário	-	O SULINDAC parece não antagonizar os efeitos anti-hipertensivos dos beta-bloqueadores		<b>D</b>	<b>L</b>	<b>R</b>	Redução da produção de prostaglandinas vasodilatadoras e renais pelos AINES, antagonizando o efeito anti-hipertensivo do PROPRANOLOL

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = accentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação (A = alta, M = moderada e L = baixa);



01. Diclofenaco e Tenoxicam (continuação)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	DIGOXINA	Ao ser co-administrado com DICLOFENACO, aumenta o risco de toxicidade da DIGOXINA (náusea, vômito, arritmias)	Monitorizar clinicamente os pacientes digitalizados que recebem DICLOFENACO por sinais de toxicidade digitalica, incluindo vômito, náusea e arritmia. Se essa interação for suspeita, um doseamento dos níveis plasmáticos da DIGOXINA deve ser realizado	-	-	D	M	P	Desconhecido
3	FUROSEMIDA	Redução dos efeitos diuréticos e da eficácia anti-hipertensiva	Monitorizar clinicamente pelo controle da pressão sanguínea e pelo peso corporal. Acompanhe pela redução da perda de urina e aumento de edema	-	-	D	M	R	Os diuréticos de alça agem inibindo o transporte ativo de cloro para dentro da alça de <i>Hente</i> e aumenta o fluxo renal, presumivelmente via aumento da liberação das prostaglandinas nos rins. O efeito anti-hipertensivo dos diuréticos de alça ficam antagonizados com a inibição da produção de prostaglandinas pelos AINES

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);  
**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);  
**Sev** = Grau de Severidade (A = accentuada, M = Moderada e L = ligeira);  
**Doc** = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



01. Diclofenaco e Tenoxicam (continuação)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
1	CAPTOPRIL	Redução do efeito anti-hipertensivo e natúriético	A co-administração deve ser realizada com cuidado para evitar perda de efeito terapêutico do anti-hipertensivo. Monitorizar laboratorialmente por hipercalemia ou insuficiência renal aguda	Cuidado especial deve-se ter em pacientes predispostos a ou com nefropatia pré-existente	-	D	L	P	Interferência com a produção de prostaglandinas vasodilatadoras ou natúriéticas, antagonizando o efeito anti-hipertensivo, principalmente em pacientes com baixa produção de renina
3	AAS	Redução da eficácia do DICLOFENACO	A co-administração dessa associação não é recomendada. Ambos os fármacos possuem potencial para irritação gastrointestinal com possível hemorragia	-	-	D	M	P	Deslocamento do DICLOFENACO dos sítios de ligação pelo AAS

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, I (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado). B = boa. R = regular. P = nobre (teoricamente possível))



## 02. Salicilatos

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	ENOXAPARINA	Aumento do risco de sangramento (mucosa TGI e cutânea) e um aumento do risco de hematoma quando paciente recebe anestesia neuraxial (epidural / espinal)	Os salicilatos devem ser descontinuados antes do início da terapia com heparinas de baixo peso molecular (HBPM) e se utilizar concomitantemente, deve ser monitorizado clinicamente por sangramentos que podem ser graves. Sangramento gastrointestinal	Cuidado especial com pacientes que recebem anestesia epidural/espinal ou puntura espinal antes da administração de terapia com HBPM. Os médicos devem estar cientes que o aumento do risco de sangramento com esta combinação pode não estar sendo refletido totalmente pelo tempo de tromboplastina	A administração concomitante de dalteparina and aspirina parece estar associado a menores frequências de risco hemorrágico	R	M	R	Redução da função plaquetária com redução da coagulação

### Legenda:

**PTS** = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (**R** = rápida, até 24 h ou **D** = demorada, mais de 24 h);

**Sev** = Grau de Severidade (**A** = acentuada, **M** = Moderada e **L** = ligeira);

**Doc** = Documentação consultada (**E** = excelente (ensayo clínico controlado), **B** = boa, **R** = regular, **P** = pobre (teoricamente possível))



### 03. Alopurinol

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
6	MERCAPTOPURI NA	Risco do desenvolvimento de toxicidade da MERCAPTOPURI NA (supressão da medula óssea, náusea, vômito)	A dose oral da MERCAPTOPURINA deve ser reduzida em 1/3 (33%) a 1/4 (25%) da dose usual quando associado ao ALOPURINOL.	-	MERCAPTOPURI NA intravenosa parece não alterar sua cinética com o uso concomitante de ALOPURINOL.	D	A	E	ALOPURINOL inibe a metabolização oxidativa da MERCAPTOPURI NA pela xantina oxidase hepática, reduzindo o metabolismo da MERCAPTOPURI NA, elevando significativamente os níveis plasmáticos

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

**Sev** = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

**Doc** = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado) R = boa R = regular D = pobre (tratamento sintomático))



## II. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS - ANTIBIÓTICOS

### 01. Aminoglicosídeos (Amicacina e gentamicina)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	CEFAZOLINA, CEFOTAXIMA E CEFTRIAXONA CEFOTAZIDIMA	Aumento do risco de nefrotoxicidade	Se a co-administração for necessária, os pacientes devem ser monitorizados por evidência de nefrotoxicidade	O uso desses fármacos concomitantemente devem ser evitados em pacientes que já possuam insuficiência renal	-	D	M	P	Efeitos Nefrotóxicos aditivos
3	SAIS DE MAGNÉSIO INJETÁVEL	Debilidade Neuromuscular	Monitorar pacientes por disfunções respiratórias e apnéia. Se ocorrer bloqueio neuromuscular, descontinue o aminoglicosídeo e altere a terapia antibiótica.	Pacientes recebendo altas doses acumulativas de aminoglicosídeos devem ser monitorizados por doseamento sérico de cálcio, magnésio, potássio e creatinina	-	D	M	P	Diminuição da liberação de acetilcolina levando a debilidade neuromuscular e a possibilidade de paralisia.
1	AMOXACILINA, PENICILINA, OXACILINA E TICARCILINA	Perda de eficácia terapêutica do aminoglicosídeo	Monitorizar os pacientes por falta de eficácia clínica do aminoglicosídeo	Pacientes com deficiência da função renal	Entre os aminoglicosídeos, o de escolha para doenças graves, é a amicacina	R	L	R	Inativação química do aminoglicosídeo <i>in vivo</i>
3	FUROSEMIDA	Ototoxicidade e/ou nefrotoxicidade e alteração dos níveis plasmáticos da gentamicina	Considerar período de testes auditivos para pacientes com disfunção renal ou por pacientes com altas doses dos fármacos em associação. Também deve-se monitorizar a função renal e os níveis plasmáticos dos aminoglicosídeos.	Evitar doses excessivas de ambos os fármacos em pacientes urêmicos. Pacientes com disfunção renal possuem riscos maiores para ototoxicidade	-	R	M	P	Toxicidade aditiva ou sinérgica para oto e nefrotoxicidade; desconhecida para as outras alterações

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

**Sev** = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

**Doc** = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



02. Fluconazol

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVAVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	FENITOÍNA	Reações de toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmus, tremores) pelo aumento dos níveis plasmáticos	Conidere monitorizar os níveis plasmáticos da fenitoína e os sintomas de toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmus, tremores). Redução da dose de fenitoína pode ser considerada.	cetoconazol e itraconazol podem teoricamente, interagir com fenitoína	Se houver indicação clínica, um antifúngico tóxico deve ser considerado	D	M	R	-
2	MIDAZOLAM	Aumento moderado das concentrações plasmáticas do midazolam com risco potencial de toxicidade	Monitorizar os pacientes com sedação excessiva e depressão do Sistema Nervoso Central e cautela para um aumento ou prolongamento dos efeitos sedativos. Pode ser útil reduzir a dose do midazolam durante terapia concomitante com fluconazol	Alguns antifúngicos azóis como cetoconazol e itraconazol são mais potentes como inibidores das enzimas hepáticas CYP3A4. Por isso, deve-se esperar também a ocorrência dessa interação	Como alternativa para antifúngico, considere o uso da terbinafina	R	L	B	Inibição das isoenzimas CYP3A4 resultando em diminuição do metabolismo do midazolam
3	NIFEDIPINA	Aumento as concentrações plasmáticas da nifedipina com risco potencial de toxicidade (vertigens, hipotensão, rubor, cefaléia)	Observar o desenvolvimento da toxicidade associada com o bloqueador dos canais de cálcio (edema periférico, vertigens, hipotensão, flushing, cefaléia) Considerar como alternativa, uma redução de dose do bloqueador dos canais de cálcio ou mesmo a suspensão de um dos fármacos	Alguns antifúngicos azóis como cetoconazol e itraconazol são mais potentes como inibidores das enzimas hepáticas CYP3A4. Por isso, deve-se esperar também a ocorrência dessa interação com a nifedipina, nicardipina, amlodipina, isradipina e felodipina	-	D	M	R	Inibição das isoenzimas CYP3A4 resultando em diminuição do metabolismo da nifedipina

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, I (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = accentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (F = excelente (ensaio clínico controlado), D = boa, D = razoável, R = limitada, G = nenhuma)



### 03. Cloranfenicol

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
4	FENITOINA	Reações de toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmus, tremores) pelo aumento dos níveis plasmáticos	Monitorizar os níveis plasmáticos da fenitoína e os sintomas de toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmus, tremores). Redução da dose de fenitoína pode ser considerada.	-	-	D	M	B	Inibição da biotransformação hepática da fenitoína pelo cloranfenicol
1	PENICILINA G	Diminuição da eficácia terapêutica antimicrobiana	Monitorar os sinais clínicos de perda de eficácia terapêutica	O uso dessa associação parece não ter eficácia para casos de meningite causado por <i>Listeria</i>	Para meningite bacteriana em crianças maiores que dois meses, a associação entre cloranfenicol e ampicilina pode ser administrada até que os resultados de cultura e sensibilidade sejam conhecidos. Com o advento de cefalosporinas potentes e de largo espectro, tem sido sugerido como uma alternativa para terapia de meningite	D	L	P	O cloranfenicol é um antibiótico bacteriostático que tem ação por inibição da função do RNA mensageiro. A penicilina é um antibiótico bactericida que tem ação por inibição da síntese da parede celular. Como esta síntese depende do crescimento bacteriano, a penicilina perderá atividade farmacológica

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);  
**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);  
**Sev** = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);  
**Doc** = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



### 04. Fluorquinolonas (Ofloxacina, levofloxacina e ciprofloxacina)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	DICLOFENACO	Aumento do risco de convulsões	A ofloxacina deve ser, cautelosamente administrado em pacientes, recebendo outros fármacos que podem levar ao desenvolvimento de convulsões, incluindo os Antiinflamatórios não esteroidais.	Terapia alternativa deve ser considerada especialmente nos pacientes que estão predispostos a convulsão	-	D	M	P	Inibição do GABA (ácido gama aminobutírico) resultando em estimulação do Sistema Nervoso Central
5	FENITOÍNA	Aumento ou diminuição dos níveis plasmáticos da fenitoína	Monitorizar por alterações nas concentrações plasmáticas da fenitoína quando a ciprofloxacina é adicionada a terapia. O monitoramento deve ser feito por dois dias após iniciar o uso do ciprofloxacina injetável. Ocasional ajuste de posologia da fenitoína deve ser considerado	-	O uso de ciprofloxacina oral parece não alterar os níveis plasmáticos da fenitoína. Entretanto, mais estudos devem ser realizados.	D	A	P	Desconhecido. Talvez por alteração do volume de distribuição ou uma alteração da circulação enterohepática da fenitopina

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (F = excelente (ensaio clínico controlado) R = boa D = regular B = baixa A = nenhuma documentação)



## 05. Claritromicina

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUITA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
6	CISAPRIDA	Risco de cardiotoxicidade (prolongamento QT, parada cardíaca e <i>pointes de torsades</i> )	Evitar a co-administração para evitar risco de eventos cardíacos acentuados e até mesmo fatais	A co-administração está contra-indicada pelo fabricante. Podem ocorrer eventos cardíacos adversos acentuados e até mesmo fatais.	-	R	A	B	Inibição do metabolismo da cisaprida resultando em elevação dos níveis plasmáticos e podendo resultar em eventos cardíacos adversos

## 06. Trimetoprim (componente da associação co-trimoxazol)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUITA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	DIGOXINA	Aumento do risco de toxicidade digitalítica	Em pacientes digitalizados que recebem trimetoprim por sete ou mais dias, monitorar as concentrações plasmáticas e por sinais clínicos de toxicidade digitalítica (náuseas, vômitos, arritmias). Uma redução da dose da digoxina pode ser necessário	Cuidado especial deve-se ter com pacientes idosos ou mesmo em nefropatas.	-	D	M	P	Diminuição da secreção tubular renal da digoxina resultando em aumento dos níveis séricos da digoxina

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensayo clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



### 07. Imipenem

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
5	TEOFLINA	Aumento do risco de toxicidade da teofilina	Se for necessário o uso concomitante, monitorar clinicamente por efeitos adversos do Sistema Nervoso Central (eg. Convulsões)	Certifique-se que as margens terapêuticas da teofilina esteja em baixos níveis e que as doses do imipenem sejam ajustadas para pacientes nefropatas e ainda não administra-lo mais rápido que 1000mg/hora	-	D	A	P	Elevação dos efeitos tóxicos para o Sistema Nervoso Central causado pela teofilina

### 08. Pirimetamina

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	Ácido Fólico	Perda da eficácia terapêutica da pirimetamina	Essa associação não deve ser utilizada, já que não previne anemia megaloblástica.	Em pacientes com leucemia, o uso de ácido fólico para prevenir toxicidade hematológica pode piorar a leucemia.	Ácido fólico pode ser adicionado a pirimetamina para prevenir toxicidade hematológica sem afetar a eficácia da pirimetamina	D	M	R	O ácido fólico promove antagonismo farmacodinâmico contra a pirimetamina que age por inibição da síntese do ácido dihidrofólico e reduz a produção de doenças causadas por parasitas.

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (F = avaliação favorável, A = avaliação adversa, L = avaliação neutra);



### III. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS - CARDIOTERÁPICOS

#### 01. Cloreto de Potássio (Injetável, como suplemento)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
6	ESPIRONOL ACTONA	Risco de hipercalemia	Monitorizar cuidadosamente os níveis plasmáticos de potássio	Cuidado especial em pacientes nefropatas	-	D	A	E	Diminuição do clearance renal do potássio
6	CAPTOPRIL/ RAMPRIL	Risco de hipercalemia	Monitorizar cuidadosamente os níveis plasmáticos de potássio por persistentes elevações, mesmo que sejam usualmente transitórias	Cuidado especial em pacientes nefropatas ou em idosos	Os pacientes em terapia com inibidores da ECA devem ser alertados pelo perigo potencial do excesso de potássio na dieta, incluindo sais substitutos que contenham potássio ou suplementos	D	A	B	Redução dos níveis de aldosterona pelos inibidores da ECA que podem resultar em retenção de potássio com consequente risco de hipercalemia

Legenda:

**PTS** = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

**Sev** = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

**Doc** = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



## 02. Digoxina e lanatosídeo C

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
2	FUROSEMIDA	Risco de toxicidade digitalica (náusea, vômitos, arritmias cardíacas)	Monitorização laboratorial frequente dos níveis de potássio e possivelmente magnésio com apropriada reposição	Educar os pacientes sobre a importância de manter adequada tomada de potássio na dieta e/ou suplementos de potássio	-	D	A	B	Perda de potássio e magnésio levando a intoxicação digitalica
3	NIFEDIPINA DILTIAZEM VERAPAMIL	Risco de toxicidade digitalica (náusea, vômitos, arritmias cardíacas)	Monitorização clínica dos sinais e sintomas de toxicidade digitalica (náusea, vômitos, arritmias cardíacas). Ajustar dose se necessário	A magnitude do aumento dos níveis plasmáticos da digoxina parece ser dependente da dose dos Bloqueadores de canais de cálcio. Pacientes que possuem altas concentrações plasmáticas de digitalicos antes do uso dos Bloqueadores de canais de cálcio possuem maior risco de desenvolver toxicidade digitalica	-	D	M	R	Inibição do clearance renal e/ou extrarenal da digoxina, aumentando as concentrações plasmáticas da digoxina levando a intoxicação digitalica

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

## 02. Digoxina e lanatosídeo C (continuação)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DO C	
3	METOCLOPRA MIDA	Diminuição da eficácia da digoxina oral	Cuidado deve existir quando se administrar digoxina com liberação controlada ou quando se alterar o fabricante da digoxina durante o tratamento	-	-	D	M	R	Diminuição da absorção gastro-intestinal
1	OMEPRAZOL	Risco de toxicidade digital (náusea, vômitos, arritmias cardíacas)	Monitorização clínica dos sinais e sintomas de toxicidade digital (náusea, vômitos, arritmias cardíacas). Ajustar dose se necessário	-	-	D	L	P	Aumento da biodisponibilidade e da digoxina
4	PROPRANOLOL	Bloqueio AV e possível toxicidade digital	Monitorizar cuidadosamente por ECG (bradicardia e prolongamento do tempo de condução AV) e por concentrações plasmáticas da digoxina. Ajustar a dose de acordo com a monitorização	Cuidado deve-se ter também com administração oftálmica de beta-bloqueadores	-	D	M	B	Efeitos cardíacos aditivos, possivelmente aumento da biodisponibilidade da digoxina

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



## 02. Digoxina e lanatosídeo C (continuação)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUITA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
6	ESPIRONOLACTONA	Risco de toxicidade digital (náusea, vômitos, arritmias cardíacas)	Monitorizar cuidadosamente pela resposta clínica ao digitalico. Monitorizar os níveis plasmáticos da digoxina devido ao possível deslocamento da digoxina dos sítios de ligação tecidual pela espironolactona ou seus metabólitos. Ajuste as doses de digoxina, se necessário, devido a redução do clearance renal da digoxina.	Pode ocorrer falsa elevação dos níveis de digoxina em alguns testes de radioensaio	-	D	A	B	Inibição da secreção tubular ativa da digoxina, com consequente redução do clearance renal com aumento dos níveis plasmáticos da digoxina. Além disso, pode ocorrer deslocamento dos sítios de ligação tecidual da digoxina pela espironolactona.
5	AMIODARO NA	Risco de toxicidade digital (náusea, vômitos, arritmias cardíacas)	Monitorizar laboratorialmente os níveis plasmáticos da digoxina (margem terapêutica: 0,8 a 2,0 ng/mL) quando amiodarona for adicionado ou retirado da terapia e monitore clinicamente os sinais de toxicidade digital. A dose oral da digoxina pode ser necessário ser reduzida em até 50%.	O aumento dos níveis plasmáticos da digoxina parece ser dependente das doses de amiodarona. Existem relatos de assistolia e torsades de pointes com a associação da digoxina e amiodarona.	Administração intravenosa de digoxina parece não promover alterações significativas em sua cinética com uso de amiodarona oral, porém interações farmacodinâmicas podem ocorrer.	D	A	R	Redução do clearance renal e não renal da digoxina com aumento dos níveis plasmáticos da digoxina.

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

02. Digoxina e lanatosídeo C (continuação)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUITA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
5	SAIS DE CÁLCIO INJETÁVEL	Risco do desenvolvimento de colapso cardiovascular	Se for necessário o uso de cálcio em pacientes digitalizados, influndir o cálcio injetável após várias horas da administração da digoxina ou administrar o cálcio por via oral	Algumas revisões sobre o assunto tem contraindicado essa associação devido aos graves efeitos decorrentes, inclusive mortes	-	R	A	P	Desenvolvimento de toxicidade cardíaca aditiva ou sinérgica
3	DIAZEPAM	Risco de toxicidade digitalítica (náusea, vômitos, arritmias cardíacas)	Monitorizar clinicamente os sinais de intoxicação por digoxina (p. ex. náusea, vômito, diarreia, cefaleia persistente, confusão, distúrbios visuais, desmaio). Se os sintomas estiverem presentes durante o tratamento, faça um doseamento plasmático da digoxina e reduza a dose de acordo com o resultado	Alprazolam apresenta os mesmos efeitos tóxicos que o diazepam. Monitore os níveis da digoxina quando adicionar ou retirar uma terapia com alprazolam ou diazepam em pacientes digitalizados	-	D	M	P	Desconhecido

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensayo clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



### 03. Captopril e enalapril

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	FUROSEMI DA	Hipotensão postural (primeira dose)	Se a primeira opção não for possível, inicie a terapia com doses muito baixas do inibidor da ECA ao final da tarde e monitorize a pressão sanguínea por uma resposta hipertensiva por quatro horas após a dose inicial. Monitorize os sinais de hipotensão, a condição hemodinâmica e a regularidade do peso corporal por mais de duas semanas após ajustes da dose	Cuidado maior em pacientes com depleção de sódio ou hipovolemia devido a diuréticos ou restrição de sódio.	-	R	M	R	Vasodilatação e relativa depleção do volume intravascular, levando a hipotensão postural
6	ESPIRONOLAC-TONA E AMILORIDA	Hipercalcemia. Severas arritmias e mortes tem sido relatadas	Monitorizar laboratorialmente os níveis plasmáticos de potássio por elevações persistentes em pacientes com a associação.	Cuidado especial em pacientes com disfunção renal, diabetes e os idosos.	-	D	A	B	Aumento da retenção de potássio secundariamente ao abaixamento dos níveis de aldosterona

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

### 03. Captopril e enalapril (continuação)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
<b>3</b>	HIDROCLO- ROTTA- ZIDA	Hipotensão postural (primeira dose)	inicie a terapia com doses muito baixas do inibidor da ECA ao final da tarde e monitorize a pressão sanguínea por uma resposta hipertensiva por quatro horas após a dose inicial. Monitorize os sinais de hipotensão, a condição hemodinâmica e a regularidade do peso corporal por mais de duas semanas após ajustes da dose	Efeito mais comum em pacientes com depleção de sódio ou hipovolemia devido ao diurético ou restrição de sódio	O uso do perindopril leva a menor redução do pico plasmático de perindoprilato (metabólito ativo) e uma diminuição na fração da dose do perindopril excretado na urina como perindoprilato tem sido relatado com o uso da hidro-clorotiazida	<b>R</b>	<b>M</b>	<b>R</b>	Vasodilatação e relativa depleção do volume intravascular, levando a hipotensão postural

Legenda:

**PTS** = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

**Sev** = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

**Doc** = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

## 04. Propranolol e atenolol

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	INSULINA	Risco do desenvolvimento o de hipoglicemia, hiperglicemia ou hipertensão	Se o uso de um beta bloqueador é necessário em um paciente diabético, observe pela diminuição do controle da diabetes por monitoramento de sua glicose cuidadosamente.	Propranolol é o mais relatado quanto a essa interação, por isso deve ser evitado	Beta bloqueadores cardioseletivos (atenolol, metoprolol, betaxolol) causa menos distúrbios do metabolismo da glicose e mascaram menos a hipoglicemia	D	M	R	Alteração do metabolismo da glicose e bolqueio beta o que aumenta a intolerância a glicose no diabetes do tipo II
3	DILTIAZEM	Risco do desenvolvimento o de hipotensão, bradicardia e distúrbios na condução A-V	Se o uso dessa associação é necessária, monitorizar as funções cardíacas cuidadosamente. Ajuste de dose deve ser necessário para os beta bloqueadores metabolicamente hepaticamente	Cuidado especial aos pacientes predispostos a insuficiência cardíaca. Esta interação ocorre mais frequentemente nos pacientes idosos e em pacientes com disfunção ventricular esquerda, estenose aórtica ou uso de altas doses dos fármacos envolvidos	-	R	M	R	Efeitos cardiovasculares aditivos, diminuição metabólica de muitos beta bloqueadores
3	NIFEDIPINA	Risco do desenvolvimento o de hipotensão e bradicardia	Se o uso dessa associação é necessária, monitorizar as funções cardíacas cuidadosamente	Cuidado especial aos pacientes predispostos a insuficiência cardíaca	O efeito adverso pode ser reduzido utilizando formulações dos bloqueadores dos canais de cálcio de liberação lenta	R	M	R	Efeitos cardiovasculares aditivos

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

#### 04. Propranolol e atenolol (continuação)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	FUROSEMI DA	Risco do desenvolvimento de hipotensão e bradicardia	Monitorizar clinicamente por um possível aumento da incidência de hipotensão e/ou bradicardia	-	-	R	M	P	Desconhecido
3	PRAZOZIM	Resposta hipotensiva exagerada na primeira dose do bloqueador alfa (Prazozim)	Se o uso concomitante for necessário, inicie o alfa bloqueador com uma dose menor que a usual, preferencialmente ao dormir. Monitorizar clinicamente por hipotensão	-	Utilização de outros alfa-bloqueadores que não o prazosim	R	M	R	Supressão das elevações compensatórias mediadas pelos receptores beta nas taxas cardíacas
3	METILDOP A	Resposta hipertensiva exagerada, taquicardia, arritmias durante estresse psicológico ou exposição a catecolaminas exógenas	Monitorizar clinicamente a pressão sanguínea cuidadosamente	Cuidado especial deve-se ter com os pacientes com estresse psicológico ou exposição as catecolaminas exógenas como as fenilpropanolamina	-	R	M	P	Estimulação alfa-adrenérgica e resposta pressora aumentada
4	HIDROCLO ROTA-ZIDA	Risco do desenvolvimento de hiperiglicemia e hipertrigliceridemi <sup>a</sup>	Evitar essa associação em diabéticos ou hipertrigliceridêmicos. Entretanto, se necessário a terapia, o médico deve considerar a monitorização laboratorial da glicose e os níveis lipídicos	-	-	D	M	B	Desconhecido

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



## 05. Nifedipina e nimodipina

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
2	AMIODARO NA	Bloqueio atrioventricular e lentificação da taxa sinoatrial	Essa associação deve ser evitado em pacientes com síndrome sinusal ou bloqueio (atrioventricular) parcial A-V	Esta interação parece ser significante para todos os bloqueadores de canais de cálcio	-	R	L	B	Aditivo bloqueio da atividade dos canais de cálcio
3	FENITOÍNA	Risco do desenvolvimento de toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmus, tremor)	Monitore os pacientes clinicamente por sinais de toxicidade da fenitoína e por teste de laboratório para as elevações inapropriadas dos níveis plasmáticos da fenitoína. Faça ajuste posológico da fenitoína, se necessário	-	-	D	M	P	Diminuição do metabolismo da fenitoína
4	DILTIAZEM	Toxicidade da nifedipina (cefaleia, edema periférico, hipotensão, taquicardia)	Considere monoterapia com uma classe de fármaco anti-hipertensiva alternativa como os inibidores da ECA ou a combinação tradicional com fármacos de diferentes classes terapêuticas	-	-	R	M	B	Diminuição do metabolismo da nifedipina com consequente aumento dos níveis plasmáticos
3	TEOFLINA	Alterações nas concentrações plasmáticas da teoflina	Monitorizar laboratorialmente pelos níveis plasmáticos da teoflina quando adicionar nifedipina, descontinuar ou quando alterações de doses ocorrerem. Ajuste de dose da teoflina pode ser necessário	-	-	D	L	P	Desconhecido

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = accentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

### 05. Nifedipina e nimodipina

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	SAIS DE MAGNÉSIO INJETÁVEL	Risco do desenvolvimento de hipotensão e bloqueio neuromuscular	Monitorizar clinicamente a pressão sanguínea quando adicionar ou retirar os bloqueadores de canais de cálcio da terapia em pacientes c/ uso de magnésio	Cuidado especial com mulheres grávidas em trabalho de parto que usam magnésio. O efeito pode ser excessivo.	-	R	M	P	Desconhecido

### 06. Diltiazem e verapamil

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	AAS	Prolongamento do tempo de sangramento	Monitorizar clinicamente por sinais ou sintomas de sangramento anormal, especialmente do trato-gastrointestinal	-	-	D	M	P	Inibição da agregação plaquetária mediada por ADP
3	RANITIDINA	Aumento das concentrações plasmáticas do diltiazem com possíveis efeitos tóxicos cardiovasculares	Monitorizar clinicamente a resposta cardiovascular (pressão sanguínea e taxa cardíaca) se a ranitidina for acrescentada ao regime terapêutico	-	Famotidina é uma alternativa que também possui um efeito inotrópico negativo que pode ser útil em alguns pacientes selecionados	D	L	P	Diminuição do metabolismo hepático do diltiazem com aumento de sua biodisponibilidade

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



### 07. Furosemida e hidroclorotiazida

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
1	TEOFLINA	Risco de alterações na concentração plasmática da teofilina no uso concomitante de furosemida	Monitorizar laboratorialmente as concentrações plasmáticas da teofilina quando furosemida for adicionada, descontinuada ou quando ocorrer alterações de dose. Se necessário faça ajustes posológicos.	-	Administrar um fármaco pelo menos duas horas distante da administração do outro	R	L	P	Desconhecido
4	PREDNISOLONA	Risco do desenvolvimento de hipocalcemia com o uso concomitante com a hidroclorotiazida	Monitorizar laboratorialmente o balanço de potássio quando uma terapia crônica com hidroclorotiazida for iniciada, descontinuada ou alterada com corticóides	-	-	D	M	B	Kalemia aditiva
	NIMODIPINA								

### 08. Metildopa

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	FERRO ORAL	Diminuição da efetividade da metildopa	Monitorizar clinicamente a diminuição da eficácia da metildopa	-	Ferro parenteral parece não alterar a biodisponibilidade da metildopa	D	M	R	Diminuição da absorção da metildopa

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = accentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

## IV. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS - PSICOTERÁPICOS

### 01. Benzodiazepínicos (Bromazepam, diazepam, midazolam)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	CIMETIDINA	Risco de toxicidade ao midazolam (sedação, vertigem, ataxia, fraqueza, redução do estado cognitivo ou performance motora)	Monitorizar clinicamente os sinais de intoxicação por benzodiazepínicos (i.e, sedação, vertigem, ataxia, fraqueza, redução do estado cognitivo ou performance motora). Se apresentar os sintomas de intoxicação, reduza a dose do benzodiazepínico a troca por outro benzodiazepínico (ver alternativa terapêutica)	-	Benzodiazepínicos com eliminação por glicuronidação (ie, lorazepam, oxazepam, tenazepam) não interagem com a cimetidina	D	M	P	A cimetidina é um inibidor da enzima do citocromo P 450 3A4 o que acarreta diminuição do metabolismo do midazolam. A cimetidina reduz o clearance dos benzodiazepínicos que são metabolizados por hidroxilação ou desalquilação (ie, diazepam, clordiazepóxido, clorazepato, flurazepam, alprazolam, triazolam, midazolam, bromazepam)

Legenda:

**PTS** = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

**Sev** = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

**Doc** = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



### 01. Benzodiazepínicos (Bromazepam, diazepam, midazolam) continuação

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	OMEPRAZOL	Risco de toxicidade dos benzodiazepínicos (depressão do SNC, ataxia, letargia)	Em pacientes em tratamento com midazolam, monitorizar clinicamente os pacientes com depressão do SNC (sedação, letargia, dificuldades na fala). Considere a troca por outro benzodiazepínico (ver alternativa terapêutica)	Esta interação ocorre em 40% dos pacientes metabolizadores rápidos do omeprazol. Em metabolizadores lentos, esta interação apresenta pequena significância	Benzodiazepínicos com eliminação por glicuronidação (ie, lorazepam, oxazepam, tenazepam)	D	M	R	Redução do metabolismo e clearance dos benzodiazepínicos

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

### 01. Benzodiazepínicos (Bromazepam, diazepam, midazolam) continuação

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL	
						VEL	SEV	DOC		
1	OMEPRAZOL	Risco de aumento e prolongamento dos efeitos do diazepam	Em pacientes em tratamento com diazepam, monitorizar os efeitos excessivos dos benzodiazepínicos (sedação, vertigem, ataxia, fraqueza, redução do estado de cognição ou performance motora). Se os sintomas estiverem presentes, reduza a dose do diazepam ou considere a troca por um outro benzodiazepínico (ver alternativa terapêutica)				D	L	P	Inibição pelo omeprazol das enzimas do citocromo P450 o que acarreta o aumento das concentrações plasmáticas do diazepam. Além disso, o principal metabólito do diazepam, o desmetildiazepam, também apresenta baixa taxa de metabolização pelas enzimas hepáticas.

Legenda:

**PTS** = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

**Sev** = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

**Doc** = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



### 01. Benzodiazepínicos (Bromazepam, diazepam, midazolam) continuação

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
4	TEOFLINA	Redução da efetividade das benzodiazepinas	Monitorizar clinicamente por efetividade das benzodiazepinas. Uma alta, porém usual dose de benzodiazepínicos pode ser necessário.	Risco de toxicidade dos benzodiazepínicos pode ocorrer se a teoflina for descontinuada sem uma subsequente redução da dose dos benzodiazepínicos. Existem relatos que essa associação é usada para reverter sedação de pacientes em pós-operatório ou mesmo para reverter sedação excessiva.	-	R	M	B	Teoflina (uma metilxantina) promove ação estimulante no SNC através do bloqueio do receptor da adenosina o que reverte os efeitos sedativos dos benzodiazepínicos
3	FENTANIL	Risco de depressão respiratória	A dose do midazolam deve ser reduzido em 30% em adultos saudáveis, abaixo de 60 anos e em 50% em pacientes acima dos 60 anos se estiverem debilitados ou cronicamente doentes. Monitorizar os sinais de depressão cardiorrespiratória	Quando ocorrer esta associação, principalmente em crianças, a monitorização da frequência respiratória deve ser realizada intensivamente. É prudente dosar laboratorialmente esses fármacos. É possível o aumento da incidência de hipoxemia e apnéia.	-	R	M	P	Aditivo ou sinérgica sedação do SNC com consequente depressão respiratória

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = accentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

## 02. Fenitoína

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	DIAZEPAM	Alterações nas concentrações plasmáticas da fenitoína	Monitorizar clinicamente por sinais de efetividade da fenitoína ou por toxicidade (ex: hiperiglicemia). Promover o doseamento laboratorial uma semana após a introdução ou suspensão da terapia com benzodiazepínicos	Esses efeitos ocorrem particularmente com clonazepam	-	D	M	P	Desconhecido
3	ÁCIDO VALPRÓICO	Alteração dos níveis plasmáticos de ambos os fármacos	Monitorização clínica por toxicidade e eficácia de ambos os fármacos	Em pacientes idosos é necessário promover doseamento laboratorial da fenitoína para ajuste de dose evitando possíveis efeitos tóxicos Cuidado especial em mulheres grávidas que recebem essa associação devido ao aumento do risco de teratogenicidade do feto pelo aumento de metabólitos epóxido	-	D	M	R	Alteração do clearance (inibição do metabolismo da fenitoína) e do sítio de ligação protética de ambos os fármacos.

Legenda:

**PTS** = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

**Sev** = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

**Doc** = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



## 02. Fenitoína (continuação)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUITA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
4	TEOFILINA	Redução da efetividade da teofilina	Monitorizar laboratorialmente os níveis plasmáticos de teofilina e fenitoína. Ajustar as doses de ambos os fármacos pode ser necessário. Se a teofilina é acrescentada a terapia da fenitoína uma alta mas usual dose de fenitoína pode ser necessário, e uma redução deve ser necessário se a fenitoína for descontinuada	-	-	D	M	B	Aumento do metabolismo da teofilina
1	NIMODIPINA	Redução da efetividade da nimodipina	Monitorizar clinicamente e continuamente pela efetividade da nimodipina. Altas, mas necessárias doses da nimodipina, podem ser necessárias	-	Essa interação ocorre com alguns mas não todos os bloqueadores dos canais de cálcio (i.e, verapamil, nimodipina e felodipina)	D	L	P	Fenitoína é um indutor enzimático o que favorece o aumento do metabolismo da nimodipina com consequente redução de seus efeitos terapêuticos

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = accentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

## 02. Fenitoína (continuação)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	LEVOTIROXINA	Redução da efetividade da levotiroxina	Monitorizar clinicamente de forma periódica pela estabilidade e adequada resposta terapêutica para a levotiroxina	-	-	D	M	P	Aumento do clearance da levotiroxina
3	MIDAZOLAM	Redução da eficácia do midazolam	É possível aumentar a dose do midazolam para se produzir uma dose hipnótica. Considere a possibilidade de se utilizar outro hipnótico que não midazolam	-	-	D	M	R	Indução das enzimas do citocromo P450 3A pela fenitoína o que reduz as concentrações plasmáticas do midazolam
3	MEPERIDINA	Redução da efetividade da meperidina	Para se obter uma analgesia satisfatória, pacientes em terapia longa com fenitoína pode ser necessário frequentes e maiores doses de meperidina	-	-	D	M	R	Aumento do metabolismo da meperidina e redução de sua meia-vida e consequente diminuição da biodisponibilidade.

Legenda:

**PTS** = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

**Sev** = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

**Doc** = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



### 03. Fenobarbital

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
4	ÁCIDO VALPRÓICO	Risco de toxicidade do fenobarbital ou redução da efetividade do ácido valpróico	Monitorizar laboratorialmente os níveis plasmáticos do fenobarbital quando se adicionar ácido valpróico. A dose do fenobarbital deve ser reduzida. Inversamente, o ácido valpróico pode reduzir significativamente com essa associação	-	-	D	M	E	Redução do metabolismo hepático do fenobarbital ou aumento do metabolismo do ácido valpróico
1	FENITOÍNA	Aumento ou redução dos níveis plasmáticos da fenitoína	Monitorizar laboratorialmente de forma periódica os níveis plasmáticos de ambos os fármacos e ajustar as doses se necessário. Monitorizar principalmente se a terapia for iniciada ou descontinuada com o fenobarbital	Cuidado ao administrar essa associação em pacientes com disfunção hepática por risco de elevação dos níveis de fenitoína. Existem relatos que essa associação pode levar a hipoclaemia e osteoporose após longo tempo de terapia Cuidado especial em mulheres grávidas que recebem essa associação devido ao aumento do risco de teratogenicidade do feto pelo aumento de metabólitos epóxido	-	D	L	R	Indução ou inibição do metabolismo hepático da fenitoína

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



### 04. Carbamazepina

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUITA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	CLONAZEPAM	Redução dos níveis plasmáticos do clonazepam	Monitorizar laboratorialmente os níveis plasmáticos da carbamazepina quando for adicionada, retirada ou alterada a dose. Monitorize clinicamente por convulsões	-	-	D	M	R	Indução do metabolismo hepático do clonazepam causado pela carbamazepina
3	TEOFILINA	Redução da efetividade da teofilina	Monitorizar laboratorialmente os níveis plasmáticos de ambos os fármacos quando carbamazepina for adicionado, descontinuado ou quando alterações de dose de qualquer fármaco ocorrer. Um ajuste de dose da teofilina pode ser necessário	-	-	D	M	P	Indução do metabolismo hepático da teofilina causado pela carbamazepina

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



### 05. Analgésicos Opióides (Morfina e tramadol)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	TRAMADOL	O uso concomitante de tramadol e morfina causa depressão do SNC (sedação, letargia, dificuldades na fala)	Monitorizar clinicamente os pacientes por sinais de depressão do SNC (sedação, letargia, dificuldades na fala) e ajuste as doses se necessário do tramadol.	-	-	R	M	P	Ação aditiva sobre SNC
5	AMITRIPTILIN A	Aumento do risco de convulsões quando associado ao tramadol	Cuidado ao usar tramadol em pacientes predispostos a convulsões. Se possível evitar essa associação	Cuidado ao usar tramadol com os antidepressivos tricíclicos	-	R	A	P	Desconhecido
5	CIMETIDINA	Risco de toxicidade (depressão do SNC, depressão respiratória) com o uso de morfina	Monitorizar clinicamente por toxicidade(depressão do SNC, depressão respiratória). Se uma interação é suspeita, faça um doseamento da morfina até uma adequada resposta clínica	-	Ranitidina não altera o clearance da meperidina	R	A	P	Possivelmente redução do metabolismo da morfina pela redução do fluxo hepático causado pela cimetidina, o que promove elevação dos níveis plasmáticos da morfina
5	DIGOXINA	Risco de toxicidade da digoxina (náusea, vômito, arritmias cardíacas) com o uso do tramadol	Monitorizar laboratorialmente os níveis plasmáticos da digoxina e ajuste as doses se necessário quando for co-administrado com o tramadol	-	-	R	A	P	Desconhecido

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade e Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = accentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

## 06. Amitriptilina

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUITA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
4	CIMETIDINA	Risco de toxicidade da amitriptilina (boca seca, visão borrada, retenção urinária)	Monitorizar laboratorialmente os níveis plasmáticos da amitriptilina nos primeiros dias de introdução ou retirada da amitriptilina. Considere utilizar outro bloqueador H2	-	Ranitidina ou famotidina parece não alterar o metabolismo da amitriptilina	D	M	B	Redução do metabolismo hepático da amitriptilina aumentando seu nível plasmático

## 07. Levodopa

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUITA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	METOCLOPRAMA-MIDA	Elevação da biodisponibilidade da levodopa e aumento da incidência de sintomas extrapiramidais	Essa associação não deve ser administrada pelo risco de aumentar a incidência de sintomas parkinsonianos	Em pacientes com doença parkinsoniana, essa administração deve ser dada com extrema cautela	-	R	M	R	Rápida expulsão da levodopa do estômago para o intestino, reduzindo sua absorção; efeito antagonico nos receptores dopaminérgicos

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

VEL = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



V. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS - TRATOGASTROINTESTINAL E METABOLISMO

01. Bloqueadores H2 (Ranitidina e cimetidina)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
1	HIDRÓXIDO DE ALUMÍNIO	Redução da efetividade da ranitidina oral	Se essa interação for suspeita, administrar o antiácido com pelo menos 1 a 2 horas após a dose de ranitidina	Existem relatos que altas doses de hidróxido de alumínio (maiores que 30 mL) reduz a absorção da ranitidina de 10 a 33%	Administrar doses inferiores a 30 mL de hidróxido de alumínio	D	L	P	Redução da absorção da ranitidina
1	TEOFLINA	Risco de toxicidade da teoflina (náusea, vômito, palpitações, convulsões) com o uso concomitante de ranitidina	Monitorizar laboratorialmente os níveis plasmáticos da teoflina quando ranitidina for adicionado, descontinuado ou ocorrer alteração de dose. Pode ser necessário ajustar a dose da teoflina	Em pacientes com metabolismo debilitado (i.e, idosos, edema pulmonar e em pacientes com cirrose hepática), a coadministração da ranitidina pode diminuir adicionalmente o metabolismo da teoflina	-	D	L	R	Redução do metabolismo hepático da teoflina produzido pela ranitidina

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

## 01. Bloqueadores H2 (Ranitidina e cimetidina) continuação

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
1	METOCLOPRA MIDA	Redução da efetividade da cimetidina	Essa associação não é recomendada. Se necessário, administrar a cimetidina com pelo menos 2 horas antes da dose da metoclopramida	O uso de metoclopramida oral ou intravenosa em co-administração a cimetidina pode necessitar de um aumento da dose de cimetidina	-	D	L	P	Redução da absorção da cimetidina pela metoclopramida
5	METFORMINA	Aumento da acidoose metabólica	Reduzir a dose da metformina quando associado a cimetidina	Pode ocorrer aumento em 50% nas concentrações plasmáticas da metformina	Considerar uma outra alternativa à cimetidina	D	A	R	Inibição da secreção tubular da metformina no sistema de cátion orgânico

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



## 02. Omeprazol

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
1	FENITOÍNA	Risco de toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmus, tremor)	Monitorizar laboratorialmente os níveis plasmáticos da fenitoína e ajustando a dose se necessário.	Especial atenção a essa interação quando o omeprazol está sendo usado em doses maiores que 20 mg/dia	-	D	L	P	Desconhecido. Talvez o omeprazol iniba o metabolismo da fenitoína

## 03. Cisaprida

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
1	IPRATRÓPIO	Perda da eficácia da cisaprida	Monitorizar os efeitos benéficos da cisaprida pois podem ser anulados com o uso de fármacos anticolinérgicos tais como o ipratrópio quando administrados concomitantemente	A resposta pressora do esfíncter esofágico à cisaprida pode ser bloqueada se o medicamento anticolinérgico for administrado principalmente antes da cisaprida	Administrar a cisaprida antes da dose de ipratrópio	D	L	R	Antagonismo farmacodinâmico, já que os fármacos anticolinérgicos (1, e ipratrópio) são bloqueadores do efeito na contração peristáltica (motilidade intestinal) promovida pela cisaprida

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

### 03. Cisaprida (continuação)

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
5	DILTIAZEM	Aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento QT, <i>torsades de pointes</i> , parada cardíaca)	Essa associação deve ser evitada. Monitorizar por eletrocardiograma os efeitos dessa associação	-	-	D	A	R	Inibição do citocromo P 450 3A4 pelo diltiazem, elevando os níveis plasmáticos da cisaprida
5	TERFENADINA	Prolongamento do intervalo QT podendo levar a <i>torsades de pointes</i>	Monitorizar clinicamente por aumento do intervalo QT	Esta associação deve ser evitada	-	R	A	P	Efeito aditivo no prolongamento do intervalo QT

Legenda:

**PTS** = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

**Sev** = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

**Doc** = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



### 04. Insulina

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
3	ACARBOSE	Risco de aumento da hipoglicemia	Monitorizar laboratorialmente a concentração plasmática da glicose quando acarbose é adicionada ou retirada da terapia. Doses de ambos os fármacos podem ser necessários o ajuste para minimizar os efeitos hipoglicemiantes.	Pacientes com essa associação devem ser aconselhados para ter cuidado com a suplementação de glicose em comprimidos ou líquidos além dos produtos da dieta alimentar que possam conter sucrose. A sucrose não é efetiva para corrigir rapidamente a hipoglicemia em pacientes tratados com acarbose. Acarbose inibe a hidrólise da sucrose para glicose e frutose	-	R	M	R	Efeitos hipoglicêmicos aditivos

Legenda:

PTS = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade) ;

Vel = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

Sev = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

Doc = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))



### 05. Cianocobalamina

PTS	FÁRMACO	REAÇÃO ADVERSA	CONDUTA CLÍNICA	CONTRA-INDICAÇÃO E ADVERTÊNCIAS	ALTERNATIVA TERAPÊUTICA	INFORMAÇÕES GERAIS			MECANISMO PROVÁVEL
						VEL	SEV	DOC	
<b>1</b>	VITAMINA C	Redução da concentração plasmática e estoques corporais da cianocobalamina	A vitamina C deve ser administrada 2 ou mais horas após as refeições	-	-	<b>D</b>	<b>L</b>	<b>P</b>	Desconhecido, Talvez inativação química

Legenda:

**PTS** = Pontuação baseada nos parâmetros **Severidade** e **Documentação**, 1 (menor gravidade) até 6 (maior gravidade);

**Vel** = Velocidade de aparecimento da reação (R = rápida, até 24 h ou D = demorada, mais de 24 h);

**Sev** = Grau de Severidade (A = acentuada, M = Moderada e L = ligeira);

**Doc** = Documentação consultada (E = excelente (ensaio clínico controlado), B = boa, R = regular, P = pobre (teoricamente possível))

## **ANEXO II**

### **Formulário de Coleta de Dados**

