

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**Patrícia Backes**

**IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES  
MEDICAMENTOSAS EM PRESCRIÇÕES DE PACIENTES  
INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC**

Florianópolis

2013



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**Patrícia Backes**

**IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES  
MEDICAMENTOSAS EM PRESCRIÇÕES DE PACIENTES  
INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para obtenção do título de Mestre em Farmácia, área de concentração em Fármacos-Medicamentos.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Miriam de Barcellos Falkenberg, Dr<sup>a</sup>.

Florianópolis

2013



Patrícia Backes

**IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS INTERAÇÕES  
MEDICAMENTOSAS EM PRESCRIÇÕES DE PACIENTES  
INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre e aprovada, em sua forma final, pelo Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 22 de fevereiro de 2013.

---

Prof<sup>a</sup> Tânia Beatriz Creczynski Pasa, Dr<sup>a</sup>.  
Coordenadora do Programa

---

Prof<sup>a</sup>. Miriam de Barcellos Falkenberg, Dr<sup>a</sup>.  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

**Banca Examinadora:**

---

Prof<sup>a</sup>. Joice Mara Cruciol-Souza, Dr<sup>a</sup>.  
Universidade Estadual de Londrina

---

Prof. Daisson José Trevisol, Dr.  
Universidade do Sul de Santa Catarina

---

Prof<sup>a</sup>. Marení Rocha Farias, Dr<sup>a</sup>.  
Universidade Federal de Santa Catarina



Dedico este trabalho àqueles que,  
desprovidos de saúde,  
não carecem só de cuidado e  
medicamentos,  
mas de uma medicina que a alma  
alcance.





## AGRADECIMENTOS

A todos com os quais vivi, convivi e aprendi durante este tempo. Tempo essencial para minha maturação profissional, científica e pessoal.

Agradeço a conclusão desta obra a meus pais, que não somente dedicaram sua vida para que tivéssemos uma oportunidade, mas que sempre me apoiaram nas empreitadas, mesmo quando essas, vistas de fora, pareciam desconexas e sem sentido. Obrigada, pai, mãe e Taís (mana), por acreditarem em mim, e depositarem toda a sua confiança no meu sucesso pessoal e profissional.

Agradeço ao Pedro, meu namorado, cuja força, iniciativa e capacidade de superação em suas próprias buscas foram um grande exemplo para me dedicar e dar o melhor que podia. Obrigada pelo apoio, carinho, força, alegria, (e abraços na hora certa).

Agradeço aos meus amigos, verdadeiros irmãos da alma, que foram grandes alicerces durante esta jornada, e parcialmente responsáveis pela pessoa que hoje me tornei. Michele Masutti, um especial muito obrigado.

Agradeço à Miriam Falkenberg, orientadora deste trabalho, com a qual tenho grande afinidade de valores. Obrigada por saber sempre lembrar os pontos positivos do trabalho e as contribuições que podíamos fazer para o hospital. Agradeço também pela compreensão e auxílio nos momentos difíceis, nos altos e baixos.

Agradeço à Kaedlyn Wachholz, que voluntariamente se dedicou a esta pesquisa científica, e sem a qual não seria possível o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

Um especial reconhecimento e agradecimento ao engenheiro Bruno Evaristo de Souza, pela disposição em utilizar seu conhecimento para auxiliar na execução e otimização das ferramentas utilizadas neste trabalho ao longo de quase um ano.

Agradeço à Luciana pela amizade, ideias e por ceder um pouco do seu tempo e espaço durante este mestrado; e à colega Isabel, por toda ajuda, disposição, profissionalismo e intercâmbio de ideias.

Agradeço também aos profissionais do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário, que abriram as portas para que a pesquisa pudesse ser realizada, e se mostraram sempre dispostos e interessados em colaborar com a finalidade e a finalização deste trabalho.



*“...acima da razão está a Consciência, e  
acima de nossos interesses está a  
Compreensão”.*

Lakshmi Daimon, V.M. (1994).



## RESUMO

**Palavras-chave:** Interações medicamentosas, Hospital Universitário da UFSC, polimedicação, papel do farmacêutico, análise sistêmica.

Interações medicamentosas (IM) ocorrem quando as esferas de atividade de dois medicamentos se sobrepõem, então a ação de um afetar, quali- ou quantitativamente o comportamento do outro. Especialmente em hospitais, a polimedicação é uma das ferramentas terapêuticas mais comumente utilizadas, porém, aumenta o risco de interações medicamentosas (IM). A identificação dos riscos potenciais aos quais pacientes estão submetidos pode contribuir para sua prevenção. Neste âmbito, o presente trabalho foi proposto para investigar o cenário atual de interações medicamentosas no Hospital Universitário da UFSC. Foi efetuada a análise de 1074 prescrições, durante o período de 12 meses, nos setores de Clínica Médica 1, 2 e 3 do hospital, utilizando a base de dados Micromedex para caracterizar as potenciais interações medicamentosas (PIM) mais frequentes quanto à severidade, tempo de início do efeito e qualidade da documentação. Para as PIM mais graves foi analisado também o desfecho; e para as PIM mais importantes e frequentes, discutiu-se ainda a importância e manejo clínico. Observou-se que 65% de todas as prescrições continham PIM, sendo que 34% das PIM eram interações “importantes” ou contraindicadas, 44% tinham início de efeito tardio, e cerca de 60% do total de PIM tinha documentação boa a excelente. Na análise entre clínicas, os percentuais de interações contraindicadas, moderadas e graves foram semelhantes. Análise estatística demonstrou relação positiva entre o número de PIM e a quantidade de medicamentos em cada prescrição. Metoclopramida foi o fármaco mais envolvido em interações contraindicadas, enquanto que *AAS + heparina* foi a interação “importante” mais frequente. Grande parte das PIM analisadas (inclusive as “importantes”) requer monitoramento de sinais e sintomas, e não necessariamente substituição da medicação. Se à primeira vista o grande número de PIM poderia sugerir a ocorrência de erros de prescrição, aplicando uma análise mais abrangente, ou seja, sistêmica, observa-se que são diversas e sequenciais as causas que contribuem para que a IM de fato ocorra, e que os profissionais são peças-chave neste processo. A partir do cenário visualizado, percebem-se muitas

IM potencialmente relevantes, mas que ainda se sabe pouco sobre a ocorrência das mesmas na prática clínica. Assim, algumas interações podem ser melhores investigadas para eventualmente fossem adicionadas a alertas e embasar intervenções e decisões. A inclusão de IM em projetos de educação continuada dos profissionais na instituição seria importante, visando à elucidação do tema, diminuir a ocorrência de IM preveníveis, e assim auxiliar na promoção da segurança do paciente.

## ABSTRACT

**Key-words:** drug interactions, UFSC, University Hospital, polipharmacy, pharmaceutical role, systemic approach.

Drug interactions (DI) occur when the spheres of activity of two or more drugs overlap, so the action of one drug will affect, qualitatively or quantitatively, the behavior of another. Specially in hospitals, multidrug therapy is one of the most used practices, however, increasing then the risk of drug interactions. Identification of the potential risks of which the patients are subjected may be useful in averting them to occur. In this sense, the present thesis is focused to investigate the current scenario of potential drug interactions in the University Hospital of UFSC. An analysis of 1074 prescriptions, covering a 12-month period, of patients once hospitalized in the Clinical Medicine Sectors 1, 2 and 3, were realized. The database used was Micromedex® to classify the most often potential drug interaction (PDI), on severity, onset of the reaction, and quality of documentation. For the most severe PDI, the clinical denouement was also computed, and important and frequent PDI gave rise to the discussion on drug interaction clinical relevance and management. Results showed that 65% of all prescriptions contained PDI, which 34% were classified as major or contraindicated interactions, 44% had a delayed onset and, good or excellent documentation was found in about 60% of PDI. On inter-department analysis, the fractions of contraindicated, major and moderate PDI were similar. Statistical analysis demonstrated a positive correlation between number of PDI and quantity of drugs in each prescription. Metoclopramide was the drug most involved in contraindicated PDI, while *AAS + heparin* was the major most frequent PDI on our sample. The majority of PDI (including the most severe ones) require patient's symptoms attention and not necessarily the drug replacement. Apparently the large number of PDIs can induce the hypothesis of prescription errors; however looking at the big picture and with a systemic approach, there are several and successive reasons that may contribute of the PDI clinical occurrence, and, that health-care providers play a key role in this process. Based on the results, we can see lots of drug interactions potentially relevant, but little is known about their real occurrence. Thereby, some interactions could be

better explored for eventually be added on systems alerts and to base decisions and interventions. The inclusion of the matter 'drug interactions' on health-care provider's continued education would be also important, aiming to elucidate the issue, minimize the occurrence preventable drug interactions, and to lower the risks and to foment patient's safety.



## SUMÁRIO

|  |    |
|--|----|
| UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA .....                                       | 1  |
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....  | 19 |
| <b>2 OBJETIVOS</b> .....   | 20 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL.....  | 20 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....  | 21 |
| <b>3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS</b> .....   | 21 |
| 3.1 CLASSIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES<br>MEDICAMENTOSAS .....                           | 22 |
| 3.1.1 Quanto ao início de ação.....  | 22 |
| 3.1.2 Quanto à severidade da interação .....                                       | 23 |
| 3.1.3 Quanto à qualidade da documentação .....                                     | 23 |
| 3.2 CITOCROMO P450, INTERAÇÕES E<br>FARMACOGENÉTICA.....                           | 24 |
| 3.3 IDENTIFICAÇÃO, RECONHECIMENTO E DETECÇÃO<br>DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ..... | 28 |
| 3.4 CULTURA DE SEGURANÇA DO PACIENTE.....  | 33 |
| 3.5 MODELO SISTÊMICO DO QUEIJO SUÍÇO.....  | 36 |
| <b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....   | 37 |
| 4.1 ASPECTOS GERAIS .....  | 37 |
| 4.2 SELEÇÃO E CÁLCULO AMOSTRAL .....   | 38 |
| 4.3 COLETA DE DADOS .....  | 40 |
| 4.4 ANÁLISE DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....                                      | 41 |
| 4.4.1 Exceções .....   | 42 |
| 4.4.2 Controle de qualidade da análise .....                                       | 43 |
| 4.5 ESTATÍSTICA E OBTENÇÃO DOS RESULTADOS .....                                    | 43 |
| 4.6 ANÁLISE DE PRONTUÁRIOS .....   | 43 |
| <b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....  | 44 |
| 5.1 PRESCRIÇÕES DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ...                                      | 44 |
| 5.2 DADOS GERAIS DAS PRESCRIÇÕES .....   | 46 |
| 5.2.1 Outras Observações .....   | 52 |
| 5.3 DADOS DA ANÁLISE DAS INTERAÇÕES .....  | 53 |
| 5.4 CLÍNICAS MÉDICAS VS. PIM .....   | 60 |
| 5.5 INTERAÇÕES CONTRAINDICADAS.....  | 64 |
| 5.5.1 Interações envolvendo metoclopramida .....                                   | 65 |
| 5.5.2 Sinvastatina + claritromicina.....   | 71 |
| 5.5.3 Sinvastatina + eritromicina .....  | 72 |

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 5.5.4  | <b>Cloreto de potássio + escopolamina</b> .....                                 | 73  |
| 5.5.5  | <b>Fluconazol + ondansetrona</b> .....  | 73  |
| 5.5.6  | <b>Pimozida + citalopram (IRS)</b> .....  | 74  |
| 5.5.7  | <b>Tioridazina + levofloxacino</b> .....  | 75  |
| 5.5.8  | <b>Carbamazepina + nifedipino</b> .....   | 75  |
| 5.5.9  | <b>Ceftriaxona + gliconato de cálcio</b> .....                                  | 76  |
| 5.6    | <b>INTERAÇÕES IMPORTANTES</b> .....   | 77  |
| 5.6.1  | <b>Ácido acetilsalicílico + heparina sódica</b> .....                           | 77  |
| 5.6.2  | <b>Ácido acetilsalicílico + fluoxetina</b> .....                                | 80  |
| 5.6.3  | <b>Heparina + fluoxetina/sertralina</b> .....                                   | 81  |
| 5.6.4  | <b>Varfarina sódica + enoxaparina sódica</b> .....                              | 83  |
| 5.6.5  | <b>Espironolactona + captopril/enalapril</b> .....                              | 84  |
| 5.6.6  | <b>Cloreto de potássio + espironolactona ou captopril/enalapril</b><br>85       |     |
| 5.6.7  | <b>Haloperidol + tramadol</b> .....   | 86  |
| 5.6.8  | <b>Haloperidol + prometazina</b> .....  | 87  |
| 5.6.9  | <b>Insulina + ciprofloxacino/levofloxacino</b> .....                            | 88  |
| 5.6.10 | <b>Clonazepam + morfina</b> .....   | 89  |
| 5.6.11 | <b>Anlodipino + sinvastatina</b> .....  | 91  |
| 5.6.12 | <b>Amitriptilina + tramadol</b> .....   | 93  |
| 5.6.13 | <b>Fluconazol + sulfametoxazol/trimetoprima</b> .....                           | 94  |
| 5.6.14 | <b>Digoxina + espironolactona</b> .....   | 95  |
| 5.6.15 | <b>Carvedilol + fenoterol</b> .....   | 96  |
| 5.7    | <b>POTENCIAIS INTERAÇÕES MODERADAS E<br/>SECUNDÁRIAS</b> .....                  | 98  |
| 5.8    | <b>ANTIBIÓTICOS E POTENCIAIS INTERAÇÕES</b> .....                               | 103 |
| 5.9    | <b>CONSIDERAÇÕES SOBRE INTERAÇÕES<br/>ENVOLVENDO CYP</b> .....                  | 107 |
| 5.10   | <b>PIM RELEVANTES E SEUS DESFECHOS</b> .....                                    | 108 |
| 6      | <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....   | 115 |
| 6.1    | <b>MODELO DO QUEIJO SUÍÇO</b> .....   | 116 |
| 6.2    | <b>O FARMACÊUTICO E O MODELO DO QUEIJO SUÍÇO</b><br>118                         |     |
| 6.3    | <b>PERSPECTIVAS</b> .....   | 121 |
|        | <b>APÊNDICE A – Matriz de medicamentos confeccionada para a pesquisa</b><br>148 |     |
|        | <b>APÊNDICE B – Ferramenta otimizada para coleta de dados</b> .....             | 149 |
|        | <b>APÊNDICE C – Macro para compilação dos resultados</b> .....                  | 150 |
|        | <b>ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Seres Humanos</b> .....              | 151 |

## 1 INTRODUÇÃO

Com o avanço da tecnologia farmacêutica, cresce também o número de fármacos disponíveis para a população. No mesmo ritmo crescem também as possibilidades da ocorrência de interações entre medicamentos, já que a administração simultânea de dois ou mais medicamentos para um mesmo paciente tem se tornado uma prática comum (MANZI; SHANNON, 2005).

Interações medicamentosas (IM) ocorrem quando as esferas de atividade de dois medicamentos se sobrepõem, então a ação de um afetar, quali- ou quantitativamente o comportamento do outro (CORRIE; HARDMAN, 2011; FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2008). Repercussões e desfechos sérios ou fatais podem advir de IM, uma vez que elas podem acentuar os efeitos indesejados dos medicamentos, contribuir para o aumento da toxicidade de alguns fármacos, e colocar em risco a vida do paciente (OGA; BASILE apud SECOLI, 2001).

Na prática, todos os indivíduos submetidos à terapia farmacológica com dois ou mais medicamentos estão expostos aos efeitos das IM, porém, a incidência geral de IM indesejadas tende a aumentar proporcionalmente com o número de fármacos prescritos, (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2008) e determinados pacientes são certamente mais suscetíveis. Portadores de doenças crônicas como cardiopatias, hepatopatias e nefropatias, afecções que acometem o sistema imunológico ou pacientes submetidos à terapia com agentes imunossupressores costumam ser expostos a protocolos de tratamento com múltiplos medicamentos e por tempo prolongado. Todos esses fatores combinados podem precipitar reações indesejáveis, agravando o quadro fisiopatológico já instalado e/ou exigindo a suspensão ou troca do esquema terapêutico (PIVATTO JR et al., 2009; KOHLER et al., 2000; BAI, 2010).

Com o envelhecimento da população e o aumento da expectativa de vida, a polimedicação aumentou, gerando reflexos e incertezas importantes com relação aos efeitos de tantos medicamentos utilizados concomitantemente. Pacientes idosos estão normalmente expostos a antiinflamatórios, hipolipemiantes, medicamentos para controle da pressão arterial, bloqueadores da

produção de ácido gástrico, anticoagulantes, etc. A redução da massa magra, da albumina sérica, e do total de fluidos corpóreos, associadas com uma maior porcentagem de gordura corporal, altera a distribuição de fármacos e ligação a proteínas. Soma-se o fato de que o metabolismo e depuração de xenobióticos são reduzidos nesses pacientes. As mudanças fisiológicas também dependem da genética, hábitos adotados durante a vida, e/ou do ambiente em que vivem, o que embasa as diferenças entre cada um, tornando complexo o manejo das IM (OATES, 2006).

Por outro ângulo, para novos medicamentos, potenciais interações medicamentosas (PIM) representam um ponto vulnerável. Desde a década de 1990, a investigação farmacocinética de interações medicamentosas *in vitro* e *in vivo* foi adicionada oficialmente pelo *Food and Drug Administration* (FDA) no protocolo para o desenvolvimento de novos fármacos (BODE, 2010; ZHANG et al., 2010). Apesar disso, seja o novo fármaco a “vítima” ou o “causador” da interação medicamentosa, por mais testes e melhores esforços, nunca será possível para a indústria farmacêutica prever todas as interações medicamentosas que o novo medicamento é capaz de acarretar. Algumas interações e seus efeitos só serão detectados em estudos clínicos fase 4, e quando o medicamento alcançar o mercado e causar problemas em um número suficiente de pacientes para representar um padrão, tornando-se evidentes (BODE, 2010).

Diante do desconhecimento do quadro de interações no Hospital Universitário da UFSC (HU-UFSC), foi proposto o presente trabalho no sentido de contribuir para o (re) conhecimento da situação em que a instituição se encontra em relação a interações medicamentosas.

## 2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho são:

### 2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar o panorama atual das potenciais interações medicamentosas em prescrições médicas de pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o risco potencial de interações medicamentosas mais frequentes nas prescrições de pacientes internados nas Clínicas Médicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, no período de um ano.
- Avaliar as interações potenciais quanto à gravidade, frequência e início de efeito.
- Discutir as possibilidades de manejo, de acordo com a literatura, para as interações encontradas mais graves e/ou frequentes.
- Apontar interações medicamentosas clinicamente relevantes em teoria, que seriam mais interessantes ou viáveis para seguimento ou avaliação em projetos futuros.
- Levantar dados para discussão do assunto de interações medicamentosas, sua importância dentro do contexto da segurança do paciente e o papel do farmacêutico.

## 3 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Há evidências relatando o risco potencial de interações medicamentosas. Em hospitais latino-americanos, o número de PIM parece ser significativo. Pombo-Nascimento e colaboradores (2007) registraram 531 possíveis interações entre 213 pacientes internados, ao analisarem prescrições aviadas pelo Serviço de Farmácia do Hospital Geral de Bonsucesso, Rio de Janeiro. Por sua vez, Moura e colaboradores (2007) avaliaram 452 prescrições no Hospital de Clínicas de Minas Gerais: em 22% das prescrições havia pelo menos uma interação e destas, 47% eram de relevância clínica. Mosegui e colaboradores (1999), por exemplo, no Rio de Janeiro, encontraram 21,9% de eventos envolvendo interações entre idosos que utilizavam mais de um medicamento, enquanto Secoli e colaboradores (2011) no

estado de São Paulo relataram um percentual um pouco maior (26,5%).

No Chile, Plaza e colaboradores (2010) avaliam a relação de PIM e efeitos adversos de pacientes em unidades de cuidado intensivo. Nesse caso, encontraram-se pelo menos duas interações para cada paciente, e 45% dos pacientes utilizando fentanil + midazolam + propofol tinham evidências de hipotensão ou bradicardia. Interações de relevância clínica como esta podem ser frequentes e com isso elevar a morbidade, mortalidade e também os custos totais do cuidado hospitalar.

Na revisão de Otero-López (Espanha) (2006), incluindo mais de 2,5 mil pacientes, foram detectadas 191 reações adversas a medicamentos (RAM) (7,2%); dessas, 19,9% foram consideradas passíveis de prevenção e 18,4% consideradas reações sérias/graves. As RAM evitáveis eram frequentemente associadas com medicamentos anti-infecciosos (22,9%), diuréticos (18,8%) e digoxina (16,7%). Entre as causas identificadas como tipos de erros estavam monitoramento inadequado da terapia (28,3%) e interações medicamentosas (11,7%), sendo que 1,4% de todos os pacientes hospitalizados sofreram algum tipo de reação adversa possivelmente evitável. Como visto, a investigação e identificação de interações medicamentosas nos ambientes hospitalares é importante, e pode ser elucidativa, servindo como um subsídio para a promoção da segurança do paciente nestas instituições.

### 3.1 CLASSIFICAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As interações medicamentosas podem ser classificadas de acordo com o tempo para o início do efeito (percepção dos sintomas), a gravidade da interação e o mecanismo pelo qual os fármacos interagem entre si.

Na base de dados Micromedex® 2.0 (antigo DrugReax System), cuja plataforma vem sendo renovada, tem-se as seguintes classificações quanto a interações medicamentosas:

#### 3.1.1 Quanto ao início de ação

- Rápido – o início do antagonismo clínico ou dos efeitos adversos ocorre em até 24 horas após a administração do fármaco que interage.
- Tardio – início do antagonismo clínico ou efeitos adversos esperados ocorre pelo menos 24 horas após a administração do fármaco que interage.

### 3.1.2 Quanto à severidade da interação

- **Contraindicada:** a utilização concomitante dos medicamentos é contraindicada.
- **Importante (*major*):** A interação pode representar ameaça à vida do paciente e/ou requerer intervenção médica a fim de minimizar ou prevenir sérias reações adversas.
- **Moderada:** A interação pode resultar na exacerbação da condição do paciente e/ou requerer alteração na terapia.
- **Secundária:** A interação tem efeitos clínicos limitados. As manifestações incluem um aumento na frequência ou severidade dos efeitos adversos, mas em geral, não requerem uma alteração significativa na terapia aplicada.

### 3.1.3 Quanto à qualidade da documentação

- **Excelente:** quando os estudos controlados demonstram de forma clara a existência da interação.
- **Boa:** quando a documentação sugere com veemência a existência da interação, mas faltam estudos realizados de modo adequado.
- **Razoável:** quando a documentação disponível é insatisfatória mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar da existência da interação; ou ainda, quando a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente similar.

Levando em conta o mecanismo de interação dos fármacos entre si, temos as interações farmacocinéticas, farmacodinâmicas e físico-químicas. As **interações farmacodinâmicas** implicam sinergia ou antagonismo no efeito dos fármacos, quando os fármacos envolvem o

mesmo receptor ou enzima para promover sua ação, podendo resultar em modificações no efeito do medicamento (HANSTEN; HORN, 1996).

O *sinergismo* se evidencia quando fármacos coadministrados produzem um efeito final maior do que se administrados de forma isolada. A ação sinérgica de fármacos pode aumentar o efeito terapêutico ou ocasionar efeitos tóxicos; por exemplo, a associação de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e corticoides aumenta o risco de úlcera gástrica (OGA; BASILE, 2001; BURKE; SMYTH; FITZGERALD, 2006). Já Interações farmacodinâmicas *antagônicas* resultam em um efeito final menor do que quando os fármacos são administrados separadamente; um exemplo é a associação de propranolol (bloqueador de receptores beta-adrenérgicos) com salbutamol (agonista destes receptores) (OGA; BASILE, 2001) (HAWKINS et al., 2011).

**Interações farmacocinéticas**, por sua vez, ocorrem quando um fármaco age modificando a absorção, distribuição, biotransformação ou eliminação de outro(s) fármaco(s) (OGA; BASILE; CARVALHO, 2002). Esse tipo de interação frequentemente provoca mudanças importantes nas concentrações plasmáticas, área sob a curva, início de ação e meia-vida do fármaco, conseqüentemente alterando a resposta clínica do paciente ao medicamento (TATRO, 2011).

Existem ainda **interações farmacêuticas** ou **físico-químicas**, que podem ser denominadas incompatibilidades entre medicamentos; essas ocorrem fora do organismo e estão relacionadas à preparação e administração de medicamentos, podendo resultar, por exemplo, em precipitações e turvações de preparações líquidas e até inativação do fármaco (FONSECA, 1994 apud SECOLI, 2001).

### 3.2 CITOCROMO P450, INTERAÇÕES E FARMACOGENÉTICA

O metabolismo de xenobióticos, entre eles os fármacos, é geralmente classificado em duas etapas: fase I e fase II. Reações de fase I incluem oxidação, redução ou hidrólise. Essas reações preparam moléculas com caráter fortemente lipofílico para as reações de fase II, que são as de conjugação. Nesta etapa, por sua vez, acetato, glicuronato, entre outras estruturas hidrofílicas são transferidas à molécula do composto que está sendo metabolizado, tornando-o mais

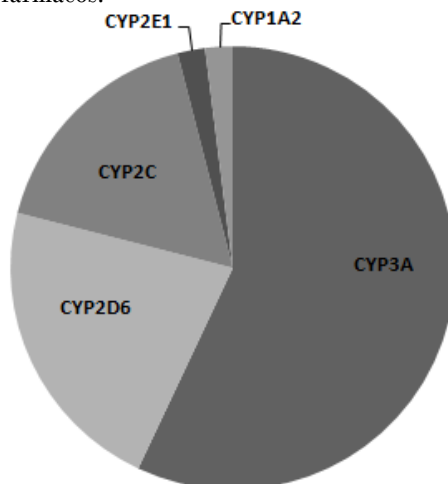


hidrossolúvel e, assim, capaz de ser excretado na urina e/ou bile (PARK et al., 1995). Como em células normais há uma grande quantidade dessas substâncias, raramente este processo sofre limitações, portanto a fase II é menos envolvida em interações medicamentosas. Já a fase I, realizada por enzimas microsossomais, oxidases e redutases mais facilmente passíveis de saturação, é mais relacionada com a possibilidade de interações, e estas enzimas podem estar envolvidas em IM clinicamente relevantes (FDA, 2009).

O CYP forma uma superfamília de isoenzimas, as quais se encontram no fígado e em outras partes do organismo. Sua nomenclatura é definida pela similaridade da sua sequência de aminoácidos. Por causa de sua grande sensibilidade, uma pequena mudança na sequência de aminoácidos pode resultar em grandes mudanças na especificidade do substrato (FDA, 2009).

A figura 1 apresenta um gráfico da escala das isoformas mais importantes no metabolismo, baseado no número de fármacos que se conhece que são metabolizados pela isoenzima particular.

Figura 1. Importância relativa de cada superfamília de CYP450 no metabolismo de fármacos.



Fonte: FDA, 2009.

A CYP3A4 é responsável pelo metabolismo de mais da metade dos fármacos conhecidos e é seguida em importância pela

CYP2D6. De maneira geral, as potenciais interações medicamentosas envolvendo o grupo 3A podem parecer numerosas e preocupantes, mas a compreensão do processo geral de inibição e indução do 3A, bem como o conhecimento dos grupos farmacológicos responsáveis por essas ações pode contribuir para uma avaliação e escolha seguras, tanto pelo prescritor quanto pelo farmacêutico dispensador ou clínico. A revisão periódica de cada uma das medicações do paciente, com atenção aos fármacos que induzem, inibem ou são substratos de 3A4 pode ajudar a evitar complicações, especialmente em um regime de polimedicação, tão comum em hospitais (OESTERHELD, 2009).

A genética humana pode alterar a resposta do indivíduo a um fármaco. Ela afeta a farmacocinética e a farmacodinâmica, e mutações não reconhecidas podem estar associadas com RAM ou afetar a magnitude da IM. Em relação à expressão dessas enzimas, existe uma enorme variabilidade entre indivíduos. Por exemplo, as famílias CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 podem ser geneticamente ausentes em algumas pessoas e populações (SHIMADA et al., 1994).

Segundo o FDA (2009), há propriedades interessantes pelas quais é possível prever interações medicamentosas:

- Expressões normais das enzimas originam indivíduos metabolizadores extensivos – é o fenótipo normal ou usual;
- Mutantes da sequência de DNA que expressa um dado citocromo podem resultar em ausência ou redução da concentração da enzima, de modo que o indivíduo pode ser incapaz de metabolizar um determinado tipo de fármaco. Se a mutação é relativamente comum (mais de 1% na população) é chamada de polimorfismo, uma variação estável de um alelo, que resulta na atividade alterada de uma dada proteína.
- Pessoas com fenótipo usual de metabolização podem se tornar metabolizadores “pobres” se lhes forem administradas substâncias (fármacos ou alimentos) que inibem as isoenzimas. Então, se dois fármacos são biotransformados pela mesma isoenzima e ela é inibida por um deles, o segundo pode se acumular em níveis mais altos e potencialmente tóxicos.

- Também, várias isoenzimas podem ter sua atividade induzida. Quando isso ocorre, o metabolismo de várias substâncias que são substratos dessa isoenzima pode sofrer aceleração, resultando em níveis plasmáticos mais baixos do composto. Isso leva à redução da eficácia de um fármaco; ainda, se o fármaco for metabolizado em um composto tóxico, este pode acumular no organismo.

O CYP 450 3A4 é responsável por metabolizar cerca de 60% dos fármacos atualmente utilizados. A baixa especificidade torna essa família suscetível a inibições reversíveis e irreversíveis. Inibidores da CYP 3A4 clinicamente importantes incluem antibióticos (ex.: claritromicina, eritromicina e isoniazida), fármacos citostáticos (ex.: tamoxifeno), agentes antirretrovirais (ex.: ritonavir e delavirdina), fármacos anti-hipertensivos (ex.: diidralazina, verapamil e diltiazem), hormônios sexuais e moduladores de receptores (ex.: gestodeno e raloxifeno), e constituintes químicos de plantas (ZHOU et al., 2005). É interessante notar que a CYP3A4 também está presente no trato gastrointestinal, e seus substratos podem sofrer alto grau de metabolismo de primeira passagem (ZHOU et al., 2005; GALETIN, GERTZ, HOUSTON, 2008).

Segundo Myburgh e colaboradores (2012), entre as possíveis consequências de polimorfismos genéticos no metabolismo de fármacos estão a carência de eficácia farmacológica e a exacerbação de interações medicamentosas.

A revolução genômica e, especialmente, a farmacogenética tem criado expectativa de que tratamentos farmacológicos sejam mais efetivos, especialmente para pacientes refratários a terapias ou a doses convencionais. No campo das interações medicamentosas, a farmacogenética também abre novas possibilidades, como a personalização do regime terapêutico – ou “medicina personalizada”, como é conhecida hoje, e pode pautar a utilização racional de novos tratamentos, mais seguros e eficazes (ZANDI, JUDY, 2010). Ainda não incorporada ao Sistema Único de Saúde, a medicina personalizada pode ser uma realidade próxima, que ganha campo à medida que as instituições vão se aperfeiçoando.

### 3.3 IDENTIFICAÇÃO, RECONHECIMENTO E DETECÇÃO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O reconhecimento de reações adversas oriundas de interações é um ponto complexo. Artigos tratando do assunto estão sempre ligados a notificações espontâneas de reações adversas (QIAN et al., 2010; THAKRAR et al., 2007; TATTONETTI, 2011).

O ciclo de conhecimento de interações medicamentosas inicia nas investigações e ensaios pré-clínicos, passa pelos ensaios clínicos, mas muitas interações vão ser realmente identificadas com a experiência de uso em larga escala. Neste período de pós-comercialização, são as notificações que trazem à tona os efeitos de IM. Entretanto, IM, como tais, raramente são relatadas, e quando o são, geralmente é faltante a informação sobre as alterações farmacocinéticas dos medicamentos que causaram a reação no paciente (THAKRAR et al., 2007). Assim, há muito para se estudar, investigar e descobrir. Geralmente, a detecção de uma IM ocorre quando uma reação adversa é relatada mais frequentemente na combinação de dois fármacos em relação a situações em que (cada um) é usado sozinho, suspeitando-se que esta reação indica ocorrência de interações medicamentosas (QIAN et al., 2010). Assim, quando as notificações de uma combinação atingem um patamar estatisticamente significativo, comparado às de todos os outros medicamentos, este pode ser considerado um sinal (THAKRAR et al., 2007), termo muito conhecido e utilizado na farmacovigilância.

Thakrar e colaboradores (2007) sugerem um modelo para detecção de sinais de IM em notificações espontâneas que poderia ser utilizado para detectar sinais de interações medicamentosas. Por sua vez, Qian e colaboradores (2010) sugerem um modelo computadorizado (automatizado) de detecção de sinais para IM, já que a revisão individual e manual de notificações demanda tempo e habilidade de profissionais. Ambos os estudos sinalizam pesquisas recentes sobre o tema e são sugestões para um núcleo de farmacovigilância onde as notificações são comuns e incentivadas. Os dois estudos são chineses, e o último contava com apoio do Ministério da Saúde da China.

A detecção ou reconhecimento de novas potenciais IM é muito mais complexa do que a detecção de reações provenientes de

um fármaco, por causa de sua menor incidência relativa. Consequentemente, apesar de muitos esforços terem sido investidos para desenvolver métodos para detecção de PIM, ainda não há relatos na literatura de uma real implantação desses métodos na rotina de vigilância de RAM (QIAN et al., 2010). Mais estudos e aplicações dos modelos na rotina prática (e consequente relato de como e se estes funcionaram) são necessários para evoluirmos globalmente nesse quesito e contribuir ainda mais nas investigações de reações causadas por interações (e talvez preveni-las antes de causarem dano).

Ao que parece, a questão do reconhecimento de novas interações permanece atrelada a notificações, ou à análise minuciosa e criativa dessas notificações. Um exemplo é o forte sinal detectado para a interação pravastatina + paroxetina, pela aplicação de um modelo de algoritmo. O efeito encontrado foi alteração na homeostasia da glicose (aumento da glicemia). O achado foi uma surpresa, pois nenhuma das duas classes de fármacos [inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e estatinas] apresenta este efeito adverso isoladamente, mas três estudos coortes diferentes confirmaram a diferença estatística entre o uso concomitante *versus* ambos os medicamentos sozinhos (TATONETTI et al., 2011). Este artigo publicado em julho de 2011, é citado como uma metodologia inovadora por outros autores (HAMPTON, 2011). O método tem o potencial de expor outros numerosos casos de efeitos adversos inesperados de diferentes combinações de fármacos.

Este exemplo de interação só recentemente identificada, assim como o caso de dipirona + ácido acetilsalicílico (antagonismo do efeito antiplaquetário, conforme HOHLFELD et al., 2007), não estão citadas nas bases de dados como o Micromedex<sup>®</sup>, o que leva a hipótese de haver, em geral, um grande número de interações medicamentosas que supostamente ainda não se conhece.

Outro problema, com a identificação de IM em prescrições e estudos, é a classificação da severidade das interações, e a alta detecção de interações clinicamente irrelevantes pelos sistemas e bases de dados. A maioria das bases tende a ser mais inclusiva para abranger mais interações, focando menos na relevância clínica das mesmas. Isso pode ser, em parte, devido à pressão da responsabilidade legal (HINES et al., 2011). É possível que a base

Micromedex<sup>®</sup> também adote este critério, devido aos resultados observados.

Há algum tempo, houve preocupação também quanto à concordância entre compêndios quanto a severidades de interações medicamentosas. Abarca e colaboradores (2004) comparam quatro bases de dados quanto à classificação de interações consideradas mais graves. Já se esperava uma diferença significativa, pois alguns sistemas utilizam três categorias de classificação (como o *Drug Interaction Facts*), outros cinco (como é o caso do Micromedex<sup>®</sup>). Mas o resultado foi que apenas 2,2% das interações “importantes” apareciam como “importantes” nas quatro bases. Além disso, a maioria das interações era listada em apenas um compêndio. Micromedex<sup>®</sup> foi à base que detectou mais PIM, seguida por *Drug Interaction Facts* (DIF). Esses dois compêndios foram utilizados na presente pesquisa de IM no HU-UFSC: a base Micromedex<sup>®</sup> foi utilizada para a detecção geral de interações, e o DIF para complementação de evidências e manejo sobre as IM. Parece haver, entretanto, a necessidade de uma padronização mundial da classificação das IM, realizada conjuntamente com pesquisadores e práticos da clínica e terapêutica, para o avanço conjunto na pesquisa, manejo e segurança das interações medicamentosas.

As evidências da dificuldade de identificação de novas e possíveis IM se refletem também na confusão e falta de esclarecimento sobre o assunto da parte dos profissionais. Se, por um lado, muitas reações adversas podem estar sendo provocadas por PIM das quais não se tem ainda ideia (como é o caso supracitado de pravastatina + paroxetina, ou dipirona + AAS), por outro lado, há como intervir a fim de minimizar os riscos na detecção de interações na prática clínica, se a estrutura do serviço e da instituição permitir que assim ocorra.

O sistema de alertas eletrônicos na hora da prescrição é normalmente abrangente em termos de detecção de IM para todos os pacientes, e é bastante utilizado em diversos países. Segundo o FDA (2009): “*Softwares que contêm informações sobre medicamentos, que fazem a triagem e emitem alertas quanto a interações medicamentosas graves e importantes têm o potencial de reduzir os erros de medicação*”. Esses sistemas poderiam minimizar os danos aos pacientes, auxiliando a tomada de decisão dos profissionais, porém, tem também suas desvantagens. Corley (2003) discute sobre as evidências do uso de

prescrição eletrônica e *softwares* de apoio à decisão na redução da prescrição inapropriada para pessoas idosas; este trabalho de revisão é muito interessante e sugere a potencial capacidade desses programas de reduzir alguns riscos, como polimedicação e prescrição irracional. Porém, segundo o autor, os estudos que basearam a revisão são bem heterogêneos, e uma **evidência comum** encontrada em todos é a quantidade de alertas imprecisos e insignificantes, o que leva ao problema da dessensibilização dos profissionais, conhecido como “*alert fatigue*”.

Ainda sobre alertas, Sweidan e colaboradores (2009) comparam diversos *softwares* detectores de interações medicamentosas na Austrália com fontes primárias em interações, como o *Drug Interaction Facts*. A maioria dos *softwares* é sensível o suficiente (detecção de interações “importantes”), porém eles variavam muito (25 a 85%) quanto à especificidade (detecção de interações secundárias e moderadas). Além disso, apenas dois dos nove programas analisados tinham informações adequadas sobre efeitos clínicos, e fraca atualização periódica. No geral, faltavam informações sobre referências bibliográficas e dados sobre o manejo, tornando os programas pouco úteis para o objetivo para o qual eram propostos.

Outros artigos também discutem esta temática e as formas de contornar o problema dos alertas. Horn e Hansten (2011) exemplificam como a “customização” do *software* foi benéfica em sua instituição, onde as interações classificadas como “importantes” foram revistas por farmacêuticos especialistas em IM, baseando-se em evidências. Também, o trabalho integrado com médicos dando *feedbacks* e sugestões quanto à avaliação dos alertas, e a utilização de alternativas medicamentosas com menor grau de interação auxiliaram na personalização do sistema, e ao final, apenas 34,3% das interações consideradas “importantes” continuaram com esse grau de severidade. Pham (2008) alerta que os profissionais devem entender as vantagens e limitações dos programas antes de realmente utilizarem-os na prática. Pela questão do dispêndio de tempo para analisar evidências científicas, os profissionais da saúde acabam contando com os programas computadorizados para identificar as interações medicamentosas no processo de prescrição. O excesso de

confiança nos programas pode se tornar um problema, logo a consciência das limitações é essencial.

Os trabalhos supracitados conjuntamente levam à conclusão de que a que a tecnologia pode e deve ser utilizada em favor da saúde e da segurança, mas não poderá substituir um bom profissional. No caso peculiar de interações medicamentosas, o panorama mostra que a participação do farmacêutico com profundo conhecimento sobre farmacologia clínica, baseando-se em evidências e que atue proativamente pode ser, juntamente com a equipe multiprofissional, uma peça fundamental para minimização de riscos e aumento da segurança do paciente. Porém, os desafios são vários.

Uma revisão bibliográfica feita por Magarinos-Torres e colaboradores (2007) discute o marco teórico, características e prioridades do serviço de farmácia brasileiro, e apresenta resultados interessantes. Os estudos foram comparados com publicações de outros países, tendo como perspectiva as etapas da Assistência Farmacêutica. O foco geral de publicações internacionais, segundo os autores, seria diferente e aparentemente mais avançado, como se as questões brasileiras já houvessem sido superadas; exemplos seriam textos sobre problemas na automatização do controle de estoque, impacto da prescrição eletrônica em erros de medicação, e sistemas de alerta naqueles países. A revisão do lado brasileiro aponta problemas relacionados à utilização inadequada de medicamentos, prescrições inadequadas e os mecanismos para enfrentamento desses problemas visando o uso racional de medicamentos. No geral, as publicações brasileiras sobre o assunto ainda são escassas, e as autoras apontam dois tipos de problemas: 1º, relacionados à investigação em serviços de saúde – como dificuldade na construção de estudos e percepção da relevância dos mesmos, bem como sua disseminação para aprimoramento dos serviços; e 2º, envolvendo a farmácia hospitalar – como a inadequada formação acadêmica do farmacêutico hospitalar no Brasil, dificuldade de interação com outras categorias profissionais, e dificuldades operacionais para realizar adequadamente as atividades que lhe cabem. Entretanto, o panorama tende a mudar, com o aperfeiçoamento dos serviços e incorporação das tecnologias na saúde.

No HU, o Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) é uma idéia discutida há vários anos, e que provavelmente



será uma realidade em poucos meses, vem com a proposta de aperfeiçoar os processos, e auxiliar também na tomada de decisão profissional. O fato de o mesmo aplicativo ser utilizado em outras instituições (como no Hospital de Clínicas de Porto Alegre) traz muitas vantagens como treinamentos e aperfeiçoamentos mais rápidos. Tais tecnologias têm, porém, suas limitações. A fragmentação do cuidado e dos serviços – uma realidade atualmente – pode levar a registros inadequados e incompletos, acarretando também a outros tipos de erros (ARMSTRONG; CHRISCHILLES, 2000). Incorporados no sentido de aumentar a segurança do paciente o aperfeiçoamento de processos, e dar apoio à decisão profissional, estes sistemas poderiam eventualmente causar danos aos pacientes (até com risco de morte) em caso de problemas no seu desenvolvimento, bem como na sua operação, incluindo a implementação e suporte técnico (COIERA et al., 2012).

A mudança e adequação para prontuários e prescrições eletrônicas podem trazer significativas alterações nos processos de auxílio à decisão clínica e da equipe multiprofissional. Como visto acima, a implementação do sistema eletrônico já traz consigo desafios. Gestores e profissionais, se conscientes das lições discutidas por outras instituições e países, podem atentar para a necessidade da mudança de cultura organizacional e da reorganização dos serviços.

### 3.4 CULTURA DE SEGURANÇA DO PACIENTE

A preocupação com a segurança do paciente vem crescendo nos últimos anos, e o tema passou a despertar maior atenção mundial principalmente depois do relatório norte-americano do Instituto de Medicina em 1999, intitulado “Errar é Humano: construindo um sistema de saúde mais seguro”. Esta publicação mostrou as principais falhas e riscos do sistema de saúde nos Estados Unidos, relatando e estimando a magnitude das falhas, mortes e outros eventos adversos importantes relacionados aos erros de medicação (SHOJANIA et al., 2001).

A garantia da qualidade da assistência à saúde e da segurança do paciente estão intimamente ligadas. Em novembro de 2012, a mídia informativa de circulação nacional veiculou reportagem de capa “O que os hospitais não contam para você”. Ao exemplificar

erros comuns em hospitais e expor que apenas 21 instituições de 650.000 distribuídas por todo o Brasil possuem acreditação, fez um apelo por maior segurança e transparência na atenção à saúde a nível hospitalar (SEGATTO, 2012).

O Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Tiago (HU-UFSC) tem buscado a melhoria da qualidade nos cuidados e processos, e está em busca de certificações, inclusive de acreditação hospitalar. A criação do Comitê de Segurança do Paciente, no final de 2010, por sugestão do Núcleo de Farmacovigilância e com apoio da Direção Geral, é uma evidência desta preocupação, mas o principal desafio é a mudança de cultura da organização, como mostra a figura 2.

Figura 2. Bases de um sistema para a segurança do paciente e as três atividades principais de apoio.



Fonte: Maamoun, 2009.

Segundo a figura 2, a mudança de cultura configura a base do triângulo; ela é o primeiro passo para atingir progresso na segurança do paciente, que por sua vez requer também transformações na cultura e comportamento dos profissionais de saúde. Sequencialmente, necessita-se um entendimento do que está acontecendo dentro da organização, incluindo a incidência de erros, danos e potenciais danos. Aí entram a notificação e a identificação de ocorrências, inclusive de potenciais acidentes e quase acidentes (*near miss*), segundo Maamoun (2009). Já para o cálculo de risco, há

ferramentas de análise utilizadas na área da saúde. Uma das mais utilizadas é a análise da causa raiz, que o é no HU/UFSC pelo Serviço de Farmacovigilância, assim como no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O último passo é um sistema com indicadores de qualidade. Aqui, a auditoria clínica visa assegurar que as coisas certas estão realmente sendo feitas, e deixar claro o que necessita de aperfeiçoamento (MAAMOUN, 2009).

As atividades fora do triângulo são atividades suporte, nas quais se destaca a comunicação efetiva, que é uma *soft skill* geralmente aprendida apenas na prática, mas que entre outras coisas, pode fazer com que o próprio paciente se torne um importante sinalizador na detecção e prevenção de erros e acidentes. Por último, mas não menos importante, há a necessidade de formação dos recursos humanos. Além de aptidão técnica, capacitações e educação continuada são essenciais para ativar habilidades necessárias à cultura de segurança do paciente (MAAMOUN, 2009).

É possível também estimar quais os riscos envolvidos durante a estadia em um hospital. Entre outros parâmetros, os resultados apontam para um risco de cerca de 6% (ANDREWS, 1997; HAUCK; ZHAO, 2011) de uma reação adversa e 17,6% de risco de infecção em um dia de permanência no hospital. Ainda, cada noite adicional aumenta em 0,5% o risco de RAM, e em 1,6% o risco de infecção (HAUCK; ZHAO, 2011). Andrews e colaboradores (1997) consideram que as causas de RAM podem ser classificadas em três grandes grupos: individual, interativa e administrativa. Também sugerem que quase 40% das reações adversas são causadas por um indivíduo (por exemplo, baixo desempenho técnico ou falha em tomar atitudes), 15,6% tem causas interativas – ou seja, causadas pela falta ou inadequada interação entre os indivíduos, ou entre indivíduos e a instituição hospitalar (falha na comunicação entre a equipe, por exemplo), e 10% são causadas por decisões administrativas – ou seja, equipe de trabalho insuficiente, ou equipamentos inadequados ou com defeitos. Os hospitais são sistemas complexos, sendo importante o conhecimento das falhas e suas causas, e especialmente um olhar sistêmico, principalmente dos gestores em saúde.

A cultura de uma organização não nasce pronta; organizações, assim como organismos, se adaptam conforme as necessidades. A cultura da organização voltada à segurança evolui em

resposta às condições locais do ambiente; histórico de eventos, características de liderança e o ânimo da força de trabalho. Em quase todo o ambiente relacionado com riscos, é possível reconhecer típicos padrões de acidentes. “Armadilhas” locais, envolvendo tarefas, processos e condições de trabalho que provocam erros têm o poder de atrair as pessoas para repetidas sequências de atitudes não seguras (REASON, 1998).

Neste contexto, as causas de erros são uma mescla de falhas ativas e condições latentes existentes no sistema. Ao contrário das falhas ativas, que são atitudes de risco realizadas por profissionais, as condições latentes estão “adormecidas” dentro do sistema ou instituição, e são difíceis de serem identificadas e remediadas antes que uma reação ou acidente ocorra. O entendimento destes fatores em conjunto leva a condutas proativas em vez do gerenciamento “reativo” do risco (REASON, 2000; LAWTON et al., 2012).

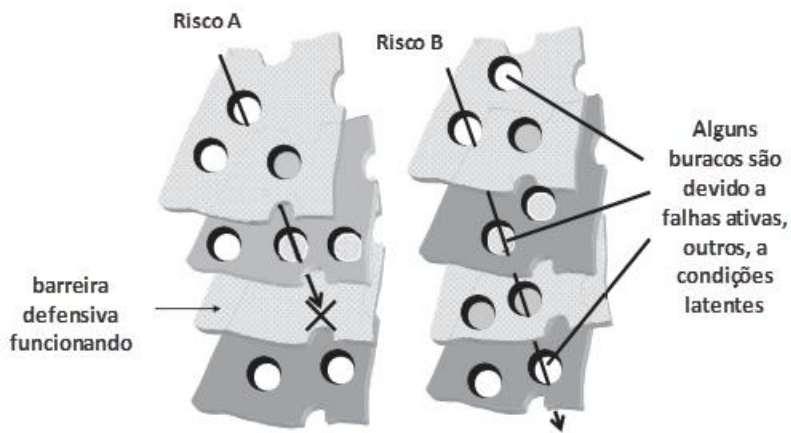
### 3.5 MODELO SISTÊMICO DO QUEIJO SUÍÇO

Segundo Reason (2000), criador do modelo do queijo suíço, erros humanos em contextos complexos – como o da saúde – podem ser vistos sob duas óticas: o modelo pessoal, e o modelo sistêmico. Em termos gerais, o modelo pessoal foca o erro ou acidente no indivíduo, culpando-o pelo esquecimento, desatenção, ou irresponsabilidade; os culpados normalmente são enfermeiros, médicos, farmacêuticos, técnicos, etc. Já sob a ótica do sistema, o foco está nas condições sob as quais as pessoas trabalham na construção de defesas para impedir acidentes ou atenuar seus efeitos. Enquanto a primeira visão tem medidas como campanhas apelando pela responsabilidade ou até para a intimidação, inserção ou modificação de procedimentos operacionais padrão, medidas disciplinares (entre elas, culpabilidade, processos), na ótica sistêmica, quando um evento adverso ocorre, o importante não é quem tropeçou, mas, como e por que as defesas falharam.

Em um sistema, as múltiplas camadas de defesa ocupam posições estratégicas e a função de todas as barreiras é proteger as potenciais vítimas e reduzir os riscos. Idealmente, cada barreira é intacta e compreende barreiras físicas ou naturais, ações humanas ou controles administrativos; entretanto, diferente do ideal, no mundo real sempre existem fraquezas. No modelo do queijo suíço, as fatias do queijo são as barreiras defensivas do sistema, e as potenciais falhas

nas mesmas são os buracos do queijo. Em um cotidiano normal, essas barreiras estão continuamente abrindo, fechando, e trocando de posição, e podem acarretar problemas quando deixam de funcionar, resultando em efeitos adversos. Geralmente maus resultados acontecem quando as falhas de diversas barreiras se alinham, como o alinhamento dos buracos das fatias do queijo (figura 3) (REASON, 2000). Linhas e camadas de defesa existem para tornar os próprios sistemas largamente resistentes a falhas individuais, sejam elas técnicas ou humanas (REASON, 1998).

Figura 3. Modelo do queijo suíço – modificado por Maamoun (2009)



Risco A penetra nos buracos do queijo até a trajetória ser interrompida por uma linha de defesa/fatia do queijo. Risco B penetra sucessivamente pelos buracos do queijo momentaneamente alinhados, e a trajetória chega a seu final, causando danos e perdas.

Para Kanjanarat, Winterstein e Johns em sua revisão (2003), bem como para Otero-Lopez e colaboradores (2006), as interações medicamentosas incluem-se entre os erros mais importantes relacionados a eventos adversos preveníveis.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 ASPECTOS GERAIS

O presente estudo teve como objeto as prescrições médicas do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, ligado à Universidade Federal de Santa Catarina e localizado na cidade de Florianópolis, Santa Catarina. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da UFSC, aprovado sem modificações sob o número 1834.




Os dados das prescrições médicas englobando prescrições datadas de junho de 2010 a maio de 2011 (12 meses) foram provenientes do “arquivo morto” do Serviço de Farmácia do HU/UFSC, onde é arquivada a segunda via física das prescrições médicas no mês posterior ao seu aviamento. Em uma caixa diferente para cada mês, as prescrições dos pacientes são agrupadas por dia, porém, em ordem aleatória de dias. Nestas prescrições foi possível ter acesso a dados, como número do prontuário, nome do paciente, idade, data de admissão no hospital, setor de internação, data da prescrição médica, quarto e leito, especificidade de dieta, medicamento, via de administração, unidade posológica, frequência por 24 horas e observações da quantidade de medicamentos dispensada pelo serviço de Farmácia, conforme a figura 4. Dados como sexo do paciente, causa de internação e especialidade do médico não são descritos nas prescrições.

## 4.2 SELEÇÃO E CÁLCULO AMOSTRAL

O cálculo do tamanho da amostra para análise foi feito por trimestre, e teve por base o número médio de prescrições mensais por clínica que, segundo informações do Serviço de Farmácia, gira em torno de 500.

Apesar da prescrição médica não ser mais efetuada manualmente na grande maioria dos setores do hospital, o sistema ainda não é eletrônico, o que dificulta a obtenção de dados e informações de qualquer natureza. Por esse motivo, e também pelo fato das prescrições médicas do mesmo paciente em dias diferentes ser semelhantes e ocuparem um alto percentual no total de prescrições, apenas uma amostra representativa de prescrições foi utilizada no estudo, mediante cálculo amostral.

Figura 4: Informações disponíveis na prescrição médica do HU-UFSC.

| Prescrição Médica  |     |              |            |            |  |
|--|-----|---|------------|------------|--|
| Via da Farmácia  |     |   |            |            |  |
| Paciente:  |     | Prontuário:   |            |            |  |
| Idade:   |     | Data admissão:  |            |            |  |
| Sector:  |     | Data da prescrição:   |            |            |  |
| Quarto:  |     | Leito:  |            |            |  |
| Dieta:   |     |   |            |            |  |
| Medicamento  | Via | Unidade posológica  | Frequência | Observação |  |
| 1.   |     |   |            |            |  |
| 2.   |     |   |            |            |  |
| 3.   |     |   |            |            |  |
| 4.   |     |   |            |            |  |
| 5.   |     |   |            |            |  |
| 6.   |     |   |            |            |  |
| 7.   |     |   |            |            |  |
| 8.   |     |   |            |            |  |
| 9.   |     |   |            |            |  |
| 10.  |     |   |            |            |  |
| Prescritor  |     | Dispensador  |            |            |  |

O nível de confiança eleito ( $z$ ) foi de 95% (1,96 d), enquanto a proporção de interesse ( $P$ ) e o erro máximo estipulado ( $E$ ) foram, respectivamente, 50% e 10%, devidos à heterogeneidade dos estudos com interações medicamentosas (variação de metodologia, bem como número de interações encontradas). Considerando estes parâmetros, o valor calculado para a população amostral (equação 1 e 2) foi de 90 prescrições por trimestre. As equações 1 e 2 foram utilizadas para o cálculo. Equação 2: cálculo amostral para população finita ( $n$ );  $N$ : população finita estimada;  $n_0$  : amostra calculada para população infinita.

$$n_0 = \frac{Z^2 \times P \times (1 - P)}{E^2} \quad (1)$$

$$n = \frac{N \times n_0}{N + n_0} \quad (2)$$

Os critérios de exclusão das prescrições foram:

- a) pertencer ao grupo de pacientes para os quais uma prescrição já tenha sido “sorteada” no trimestre correspondente;
- b) conter apenas 1 medicamento – pois não é passível de interação medicamentosa

Dentro das prescrições selecionadas, alguns dados também foram excluídos (não coletados):

- a) medicamentos repetidos na mesma prescrição
- b) medicamentos de uso tópico (dermatológicos).

As prescrições foram submetidas a um sorteio aleatório simples, realizado no software estatístico SPSS (versão 17.0) – opção ‘*Complex Samples*’. Quando alguma prescrição sorteada atingia pelo menos um dos critérios de exclusão, um novo sorteio era realizado. Os dados foram transcritos pela autora e auxiliar conforme procedimento operacional padrão confeccionado para este fim, a bolsista de Iniciação Científica foi treinada e supervisionada no início da coleta de dados.

### 4.3 COLETA DE DADOS

A coleta dos dados propriamente dita foi realizada entre julho de 2011 e fevereiro de 2012.

Previamente à coleta de dados foi confeccionada uma lista de medicamentos, aqui denominada *lista de coleta*, para atender às especificidades da metodologia empregada. Esta lista de coleta consistiu em uma revisão da lista de medicamentos padronizados em vigor no hospital, com o objetivo de:

- identificar medicamentos possivelmente duplicados;
- conferir a denominação genérica do medicamento – quando só listado com o nome comercial;
- verificar se a denominação genérica utilizada estava correta (DCB);
- traduzir os nomes dos fármacos para a língua inglesa segundo a nomenclatura USAN (United States Adopted



Names) – padrão oficial para nomes genéricos nos Estados Unidos, e adotada na base de dados utilizada no estudo.

Os dados foram armazenados no Microsoft Excel® versão 2007, em planilhas com delineamento padrão para a obtenção de maior eficiência e redução de erros no processo de transcrição das informações. Um programa de codificação relacionado à lista de coleta foi criado, no qual cada medicamento correspondia a um único código (Anexo A). Este código era digitado em uma célula e o nome do medicamento aparecia automaticamente na célula adjacente e principal. Caso as prescrições apresentassem apenas os nomes comerciais dos medicamentos, a busca pelo nome genérico foi realizada na base de dados Micromedex Healthcare Systems® (Martindale ou Index Nominum), e em caso de ausência de informação nessa plataforma, a pesquisa se deu em internet aberta (Google®). Todos os dados e informações coletados foram mantidos sob sigilo, armazenados em computador pessoal, compartilhados apenas pelas pesquisadoras atreladas ao processo.

Os dados coletados no presente estudo foram:

- a) Número do prontuário médico
- b) Setor (Clínica)
- c) Idade do paciente
- d) Data da prescrição
- e) Medicamento
- f) Via de administração

#### 4.4 ANÁLISE DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

À medida que os dados das prescrições eram coletados, a análise do risco potencial de interações medicamentosas foi paralelamente efetuada. A busca por interações na base de dados ocorreu entre agosto de 2011 e abril de 2012.

A base de dados utilizada para a checagem das interações foi o Micromedex Healthcare Systems®, na qual todos os medicamentos da prescrição podem ser analisados em conjunto em busca de interações. Cada prescrição foi analisada separadamente, e o resultado da busca na base de dados, o qual continha os medicamentos

envolvidos e as informações correspondentes à interação, foi copiado na planilha correspondente à prescrição.

Medicamentos que não são mais comercializados ou utilizados nos Estados Unidos tiveram que ser analisados de forma distinta, apesar de haver informações sobre eles na mesma base de dados. Uma matriz foi alimentada com dados de IM daqueles medicamentos, e a possibilidade de checagem dos resultados foi feita através de macrocomandos do Microsoft Excel®, ou seja, uma sequência de comandos encadeados para varredura em larga escala, criados especialmente para este fim. O desenvolvimento destes macrocomandos, planilhas de resultados e ajustes necessários foram programados pelo Engenheiro Mecânico e mestrando da Engenharia de Produção Bruno Evaristo de Souza, durante todo o período de estudo, com *feedbacks* e reengenharia dos processos sempre que necessário.

Para discussão das PIM mais graves/e ou frequentes, foi utilizado o livro-texto clássico de checagem de interações citado como Tatro (2011): *Drug Interaction Facts*, além de artigos publicados em periódicos que veiculavam ou notificavam a interação.

No âmbito deste trabalho, o termo “evento” será utilizado em relação a PIM para descrever a detecção, na prescrição, de potencial interação com risco para o paciente, com base na literatura, (não necessariamente terão ocorrido de fato os efeitos decorrentes da interação potencial).

#### 4.4.1 Exceções

Dados sobre o proprilnitrato, um agente vasodilatador utilizado no HU-UFSC, não foram encontrados nas bases de dados ou fontes de pesquisa utilizadas.

Por sua vez, os dados de IM para a dipirona sofreram alterações significativas no Micromedex® durante o período da pesquisa. No âmbito deste trabalho, não foram consideradas as interações da dipirona com fármacos anti-hipertensivos, as quais foram, inclusive, objeto de uma análise anterior, previamente a este trabalho (BACKES et al., 2011), e que também foram suprimidas da base de dados Micromedex® em um determinado momento, durante a coleta de dados.

#### 4.4.2 Controle de qualidade da análise

Com o objetivo de garantir a precisão da análise de interações medicamentosas e checagem de erros sistemáticos, as prescrições coletadas foram submetidas a um sorteio aleatório: uma amostra para controle de qualidade foi selecionada (cerca de 30% do total de prescrições do trimestre) para reanálise das interações e, confirmação das informações obtidas. Se mais de 10% da amostra ( $\geq 3$  prescrições) apresentasse erros ou diferenças que não as oriundas da própria base de dados, todas as prescrições do trimestre teriam que ser analisadas novamente.

#### 4.5 ESTATÍSTICA E OBTENÇÃO DOS RESULTADOS

Os dados de interações medicamentosas potenciais, medicamentos mais frequentemente prescritos, medicamentos mais envolvidos com PIM, frequência de interações importantes, assim como as porcentagens e médias de interações segundo severidade, documentação, início de ação, número de medicamentos prescritos, de uso parenteral ou “se necessário” e seus respectivos gráficos foram obtidos através de fórmulas, macrocomandos e tabelas dinâmicas do Microsoft Excel®.

A comparação de médias e obtenção de estatísticas do trabalho foram realizadas com os *softwares* GraphPad® InStat 3 e Microsoft Excel® 2007.

#### 4.6 ANÁLISE DE PRONTUÁRIOS

Os defechos de pacientes que apresentavam apenas uma interação “importante” ou contraindicada foram checadadas através do sistema de informática disponível no Serviço de Farmácia do HU.

Assim, os prontuários de pacientes com estas interações, e que foram a óbito na correspondente internação foram também analisados. Verificou-se se a causa primária ou secundária da morte (descrita pelo médico no atestado de óbito) tinha correlação com o efeito esperado da potencial interação identificada.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

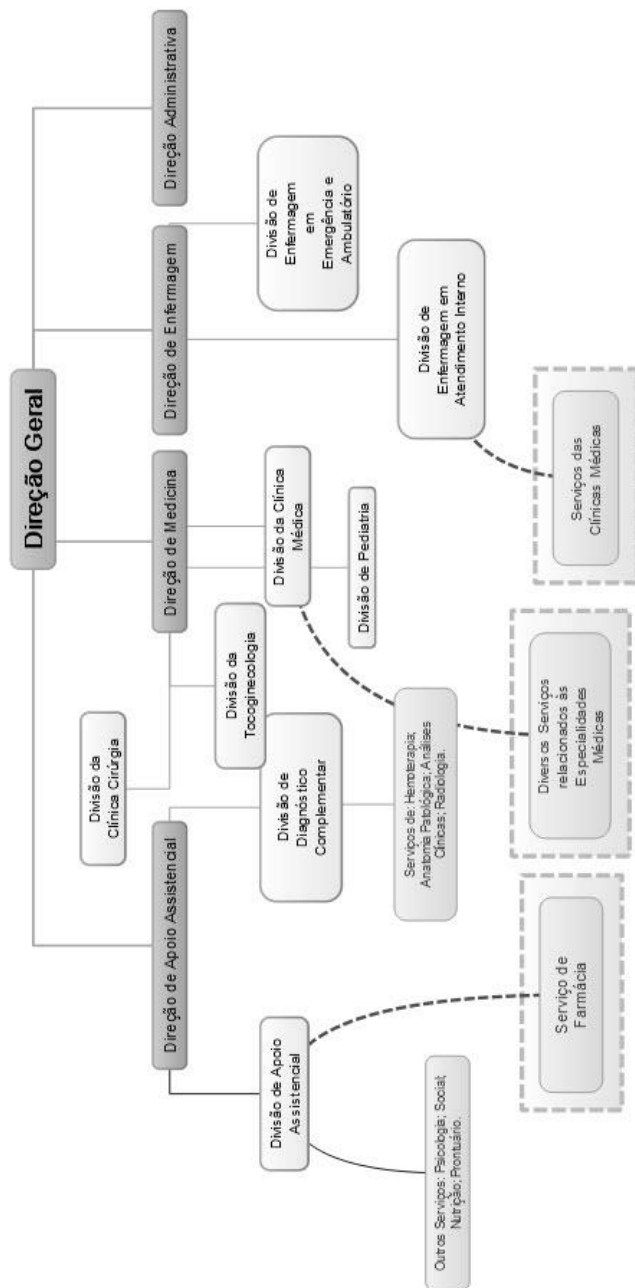
### 5.1 PRESCRIÇÕES DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

O Hospital Universitário da UFSC é dividido administrativamente em quatro seções subordinadas à Direção Geral. O serviço de Farmácia está subordinado por sua vez à Direção de Apoio Assistencial, juntamente com os Serviços de Psicologia, Nutrição, Social e de Prontuários. Por sua vez, as Clínicas Médicas estão subordinadas por duas divisões primárias (Medicina e Enfermagem). A figura 5 explicita esquematicamente as divisões e as relações que o Serviço de Farmácia e o serviço das Clínicas Médicas.

Já o sistema de distribuição de medicamentos no HU/UFSC é misto, ou seja, há receituários coletivos e individuais. As prescrições individuais, que atendem todas as doses do paciente, no período de 24 horas, foram o objeto deste estudo. Como o sistema não é informatizado, a prescrição (física) passa por setores, conferências e triagens que estão indicadas no esquema da figura 6.

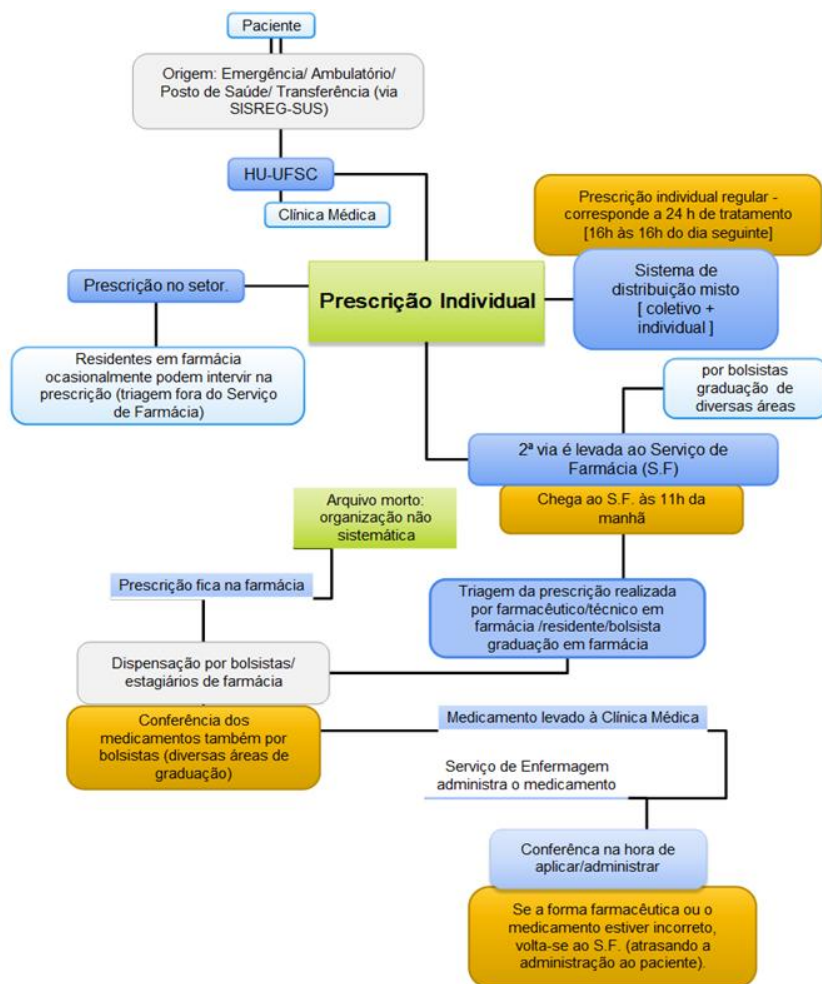
Através do cálculo de amostra aleatória simples, cerca de 90 prescrições médicas foram selecionadas em cada um dos quatro trimestres do período estudado, para cada setor. Ao todo, 1074 prescrições foram analisadas quanto a aspectos gerais, como o número de medicamentos, medicamentos mais prescritos, porcentagem de medicamentos injetáveis e parâmetros relacionados a interações medicamentosas, anteriormente à avaliação das PIM. Em média, foram selecionadas 355 prescrições por Clínica Médica (CM), abrangendo a CM1, CM2 e CM3, também chamados alojamentos mistos que abrangem diferentes especialidades médicas. Juntas, as três CM englobam 78 leitos do hospital, representando quase 1/3 (28,1%) do total de leitos oferecidos e incluem diversas especialidades médicas.

Figura 5. Distribuição e subordinação de serviços desde a Direção Geral do Hospital Universitário da UFSC até o Serviço de Farmácia.



Fonte: Website Institucional Hospital Universitário da UFSC.

Figura 6. Fluxo da prescrição no HU-UFSC.



Fonte: comunicação pessoal de farmacêuticos do Serviço de Farmácia do HU.

## 5.2 DADOS GERAIS DAS PRESCRIÇÕES

Em cada prescrição o número de medicamentos variou de 2 a 21. O setor CM1 apresentou a menor média de medicamentos por prescrição:  $8,4 \pm 3,5$ ; a CM2 teve média de  $9,3 \pm 3,0$  enquanto a maior

média ocorreu na CM3:  $9,6 \pm 3,9$  medicamentos por prescrição. A média geral foi de  $9,1 \pm 3,7$  medicamentos por prescrição. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos em hospitais brasileiros, 7,8 (SEHN et al., 2003);  $7,0 \pm 4,0$  (CRUCIOL-SOUZA; THOMSON; CATISTI, 2008) e  $10,5 \pm 4,1$  (PIVATTO JR et al., 2009).

A média de idade dos pacientes nas três CM foi semelhante, variando entre 52 e 56 anos, com uma média geral de  $54,6 \pm 18$  anos (tabela 1). A idade mínima encontrada foi de 14 anos e a idade máxima foi de 99 anos, como pode ser visto na tabela 1

A polimedicação e a idade avançada do paciente são fatores importantes e peculiares quando se fala do uso racional de medicamentos. Para pacientes idosos, o uso de múltiplos fármacos pode trazer benefícios como a cura ou redução dos sintomas das doenças e o aumento da qualidade e da expectativa de vida. A polimedicação, porém, é uma prática complexa, e muito comum em hospitais, sendo também considerada causa de muitos gastos e importantes riscos (BUSHARDT et al., 2008), entre eles os riscos relacionados a interações medicamentosas (RADOSEVIC et al., 2008). Outros riscos são os de dispensação: segundo estudo realizado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), a chance de ocorrerem erros de dispensação foi quatro vezes maior nas prescrições com mais de nove medicamentos (TOFANI, 2010). Em relação a interações medicamentosas, Cruciol-Souza e Thomson (2006) sugerem que, entre outras características, pacientes acima de 55 deveriam ser monitorados de perto em relação a efeitos adversos provenientes de PIM. A revisão sobre interações em ambientes hospitalares mostra que a prevalência de PIM aumenta em pacientes com doenças cardíacas e pacientes idosos, por apresentarem mais fatores de risco para PIM e também porque muitos dos medicamentos utilizados por estes pacientes (como digoxina, ácido acetilsalicílico, diuréticos e inibidores da ECA) estão frequentemente envolvidos em interações (ESPINOSA-BOSCH et al., 2012).

Tabela 1. Idade média dos pacientes nos quatro trimestres do ano, por Clínica Médica. JJA = junho, julho e agosto; SON = setembro, outubro e novembro; DJF = dezembro, janeiro e fevereiro; MAM = março, abril e

maio. DP = desvio padrão médio. Mín = idade mínima; Máx = idade máxima dos pacientes.

| <b>Idade</b>            | <b>JJA</b> | <b>SON</b> | <b>DJF</b> | <b>MAM</b> | <b>Média Geral</b> |
|-------------------------|------------|------------|------------|------------|--------------------|
| <b>Clínica Médica 1</b> |            |            |            |            |                    |
| <b>Média</b>            | 58,6       | 57,0       | 54,6       | 54,5       | <b>56,1 anos</b>   |
| <b>DP</b>               | 16,8       | 15,3       | 19,3       | 16,1       | <b>16,9</b>        |
| <b>Mín</b>              | 19         | 20         | 17         | 17         | <b>56,1 ± 16,9</b> |
| <b>Máx</b>              | 92         | 84         | 93         | 88         |                    |
| <b>Clínica Médica 2</b> |            |            |            |            |                    |
| <b>Média</b>            | 53,6       | 58,6       | 55,1       | 52,2       | <b>54,9 anos</b>   |
| <b>DP</b>               | 20,1       | 18,9       | 17,2       | 18,9       | <b>18,8</b>        |
| <b>Mín</b>              | 14         | 19         | 20         | 15         | <b>54,9 ± 18,8</b> |
| <b>Máx</b>              | 91         | 92         | 91         | 94         |                    |
| <b>Clínica Médica 3</b> |            |            |            |            |                    |
| <b>Média</b>            | 49,7       | 56,2       | 53,7       | 51,6       | <b>52,8</b>        |
| <b>DP</b>               | 19,3       | 18,5       | 18,0       | 17,8       | <b>18,4</b>        |
| <b>Mín</b>              | 17         | 19         | 15         | 18         | <b>52,8 ± 18,4</b> |
| <b>Máx</b>              | 90         | 99         | 85         | 85         |                    |

Todas as prescrições analisadas tinham pelo menos 25% de medicamentos injetáveis (medicamentos de uso parenteral), sendo que a média nas três CM no período estudado foi de 36,1% medicamentos injetáveis por prescrição, sem discrepâncias na porcentagem no decorrer das 4 estações do ano. Valores semelhantes foram relatados nos estudos de Shankar et al. (2010), e Cruciol-Souza, Thomsom e Catisti (2008): respectivamente 37,3 e 43,7%, mas o percentual foi menor do que o relatado por Yang e colaboradores (2012) na atenção primária (59-66%). Pacientes da atenção primária podem estar sob regime de menor número de medicamentos, o que eleva o percentual de injetáveis acima da porcentagem média hospitalar. Entretanto, o estudo brasileiro de Vooss (2009), encontrou



2,4% de medicamentos injetáveis por prescrição em unidades de saúde. As variações podem ser devidas também às condições e metodologia dos estudos, e das diferentes populações estudadas (predomínio de algumas comorbidades em especial) dependendo do local/país de estudo. Segundo Tofani (2010), em um estudo do Instituto Nacional do Câncer (INCA), a chance de ocorrência de erros de dispensação com medicamentos injetáveis foi cinco vezes maior do que com outras formas farmacêuticas. Sistemas de diferenciação de medicamentos injetáveis, principalmente os potencialmente perigosos, devem ser utilizados pelas farmácias para diminuir a chance de erros, já que entre esses medicamentos estão incluídos muitos dos assim chamados “medicamentos potencialmente perigosos” (MPP).

Nas prescrições, chamou atenção a frequência de uso das expressões “se necessário” (SN) e “a critério médico” (ACM) para alguns medicamentos, sobretudo analgésicos e antieméticos, mas também anticonvulsivantes, antipsicóticos, ansiolíticos, entre outros. Esta observação deixa a decisão da administração do medicamento para o enfermeiro ou técnico em enfermagem, e, se não houver regras claras de quando o medicamento é necessário ou não, esta decisão tem então embasamento subjetivo, pois pode parecer ser necessário para um técnico e não ser para outro. Adicionado ao fato de que estes medicamentos não são dispensados pelo sistema individualizado de prescrição e sim, pelo coletivo, no qual estes medicamentos ficam armazenados no próprio setor, sendo de difícil controle pelo serviço de farmácia. Sendo assim esta é uma das partes delicadas da prescrição, e que como pode-se observar através dos números, é uma prática comum nas Clínicas Médicas do Hospital. Considerando todas as prescrições, o percentual médio de medicamentos com as observações SN e ACM foi de  $25,1\% \pm 0,02$ . Como um dos resultados, observou-se também a frequência de prescrição para alguns medicamentos. A tabela 2 mostra os 12 medicamentos mais prescritos.

Tabela 2. Medicamentos mais prescritos na amostra analisada e suas respectivas frequências e representação percentual em relação ao total de prescrições avaliadas.

|           | <b>Medicamento</b>      | <b>Frequência</b> | <b>% do total de prescrições</b> |
|-----------|-------------------------|-------------------|----------------------------------|
| <b>1</b>  | <b>Metoclopramida</b>   | 936               | 87,9%                            |
| <b>2</b>  | <b>Dipirona</b>         | 894               | 83,9%                            |
| <b>3</b>  | <b>Heparina sódica</b>  | 420               | 39,4%                            |
| <b>4</b>  | <b>Omeprazol</b>        | 419               | 39,3%                            |
| <b>5</b>  | <b>Ranitidina</b>       | 354               | 33,2%                            |
| <b>6</b>  | <b>Tramadol</b>         | 274               | 25,7%                            |
| <b>7</b>  | <b>Ipratrópio</b>       | 265               | 24,9%                            |
| <b>8</b>  | <b>Insulina regular</b> | 215               | 20,2%                            |
| <b>9</b>  | <b>Fenoterol</b>        | 198               | 18,6%                            |
| <b>10</b> | <b>Furosemida</b>       | 191               | 17,9%                            |
| <b>11</b> | <b>Prednisona</b>       | 176               | 16,5%                            |
| <b>12</b> | <b>Paracetamol</b>      | 173               | 16,2%                            |

Importante destacar que metoclopramida e dipirona, na grande maioria das prescrições, eram indicadas com a observação SN ou ACM, assim como fenoterol e ipratrópio, de modo que apesar de bastante prescritos não se pode garantir que são, de fato, tão frequentemente administrados, pois são disponibilizados via prescrição coletiva. Assim também, apesar da maior rapidez na disponibilidade desses medicamentos para controle da êmese (metoclopramida), dor e febre (dipirona) nas unidades assistenciais por esse sistema de distribuição atrelado ao “se necessário”, e da redução das devoluções de medicamentos ao Serviço de Farmácia, há maior possibilidade de perdas econômicas relacionadas com o armazenamento e estocagem (prazo de validade, obsolescência), menor controle dos mesmos pelos farmacêuticos, além do aumento potencial nos erros de medicação. Esta questão também deve ser analisada pela ótica da gestão, pois menor controle de produtos e serviços pode ter impacto financeiro e também de riscos aos pacientes. Estes por sua vez podem se transformar em danos e também impactar financeiramente a instituição.

Adicionalmente, observou-se muitas vezes a prescrição de associações de dose fixa (ex.: butilbrometo de escopolamina + dipirona) contendo um determinado fármaco que já faz parte de outro medicamento, já contido e prescrito na mesma prescrição (ex.:

dipirona), mas não se tem o dado exato da proporção de prescrições com esta peculiaridade.

No estudo de Sehn e colaboradores (2003), desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS), os medicamentos mais prescritos foram semelhantes: metoclopramida (95%), paracetamol (70%), heparina sódica (50%). No estudo de Cruciol-Souza, Thomson e Catisti (2008), a sequência de classificação por frequência foi: 1º dipirona, 2º metoclopramida, 3º omeprazol, enquanto para Pivatto Jr. e colaboradores (2009) a metoclopramida ficou em primeiro lugar e a dipirona, em segundo. As semelhanças entre os resultados sugerem a hipótese de que analgésicos e antieméticos poderiam estar sendo prescritos “automaticamente”, sem prévia avaliação da condição ou real necessidade do paciente. Por ser uma conduta comum entre os hospitais e entre os clínicos, a mudança da cultura para a prática de uma prescrição mais personalizada e racional pode ser difícil e morosa, mas certamente é necessária.

Em aproximadamente 40% das prescrições, como visto na tabela 2, encontram-se a heparina sódica (anticoagulante utilizado, entre outros, para profilaxia de trombose e tromboembolismo venoso em pacientes acamados) e o omeprazol (inibidor da bomba de prótons utilizado para redução da secreção de ácido gástrico). Logo em seguida, encontram-se a ranitidina (antagonista dos receptores H<sub>2</sub> da histamina, também utilizado para a diminuição da secreção gástrica) presente em mais de 30% das prescrições. Omeprazol e ranitidina eram prescritos concomitantemente em vários receituários, e apesar de seu efeito ser o controle da secreção gástrica, estudos mostram que a administração noturna de antagonistas H<sub>2</sub> ao tratamento com inibidores da bomba de potássio promovem um melhor controle da acidez gástrica noturna em pacientes com refluxo gastroesofágico (MAINIE; TUTUAIN; CASTELL, 2008) em comparação com uma terceira dose de omeprazol (noturno) (XUE et al., 2001). Os mesmos resultados, vistos por outro ângulo, proporcionam a análise dos medicamentos mais prescritos por clínica e por trimestre. Como a análise foi realizada com amostra de um ano de prescrições das três Clínicas médicas, temos 4 trimestres por Clínica, e no conjunto total, 12 trimestres. Nesta ótica, metoclopramida, dipirona, omeprazol e ranitidina aparecem como mais prescritos em todos os trimestres de todas as clínicas. A insulina apareceu como um dos medicamentos

mais prescritos em dez do conjunto de 12 trimestres, só não foi um dos mais prescritos em um trimestre da CM1, e um trimestre da CM3, ou seja, diabetes pode ser considerada uma patologia e uma comorbidade comum, independente da condição pela qual o paciente foi internado. Assim, ou a insulina é utilizada com outros fins (como para controle do soro glicosado), ou temos a diabetes como comorbidade nestes setores. Se assim for, é muito importante que os profissionais de saúde tenham consciência e conhecimentos aprofundados sobre como os diferentes fármacos podem afetar pacientes diabéticos, e também sobre as interações medicamentosas envolvidas com agentes para controle da glicemia.

Por sua vez, o ácido acetilsalicílico, que não está citada na tabela 2, estava presente como um dos mais prescritos em cinco dos 12 trimestres, mas em nenhum trimestre da CM1.

### **5.2.1 Outras Observações**

A classificação quanto ao sexo do paciente não era um dado disponível na prescrição, assim sendo, devido a possíveis equívocos com a inferência do mesmo a partir do nome do paciente, este dado não foi utilizado na discussão.

A coleta de dados foi a etapa mais morosa do trabalho, demandando mais tempo do que o previsto para sua realização. Isto aconteceu devido ao grande número de prescrições incluídas na amostra, à transcrição e sorteio dos dados, mas também à organização não sistemática em que se encontravam as prescrições no arquivo morto do Serviço de Farmácia. Sem ordem cronológica, numérica ou alfabética, as prescrições de vários setores eram guardadas em conjunto, e não eram reencontradas, caso fosse necessário. Estas dificuldades não tinham sido previstas no início do estudo, e dificultaram significativamente o processo.

Em sua maioria, as prescrições médicas eram impressas e com poucas inscrições/rasuras à caneta. Entretanto, algumas prescrições não seguiam o padrão, contendo menor quantidade de dados, sendo de cor diferente, escritas de forma manual e sua segunda via (via destinada ao Serviço de Farmácia) era de preenchimento em carbono, muitas vezes ilegível. Troca de medicamentos e outros erros de medicação provavelmente podem ter sido causados por esse procedimento fora do padrão. A implantação da prescrição eletrônica,

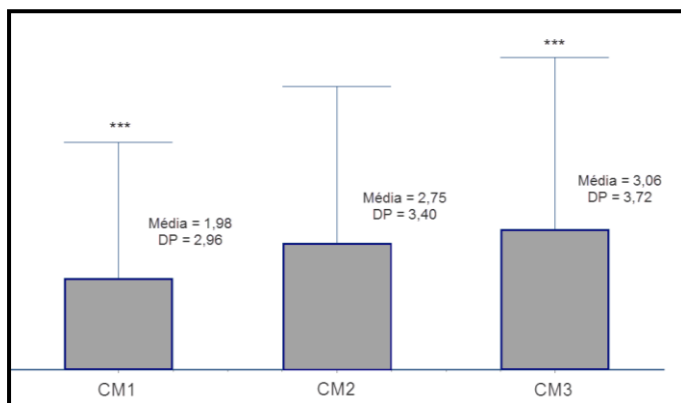
assim como a educação continuada dos profissionais para o tema da segurança, poderia diminuir este tipo de problema.

### 5.3 DADOS DA ANÁLISE DAS INTERAÇÕES

Com base no Micromedex 2.0<sup>®</sup>, foi encontrado um total de 2929 PIM, distribuídas em 64,4 % das prescrições (35,6% das prescrições não apresentavam PIM). A CM3 foi o setor com maior percentual de prescrições com PIM: 71,8%, e a CM1, o menor, com 55,8%. Para prescrições que tinham no mínimo uma PIM, a média geral foi de  $4,2 \pm 0,4$  PIM/prescrição, mas, considerando toda a amostra analisada, a média de PIM/ prescrição foi de  $2,59 \pm 3,36$ . O gráfico 1 mostra o número médio de PIM/prescrição por setor. Nota-se que o desvio padrão é sempre maior que a média, pois o número de PIM variava muito, de 0 até 19 por prescrição. Apesar do variável número de potenciais interações por prescrição, 24% das prescrições analisadas apresentavam pelo menos uma PIM “importante” e/ou contraindicada que, de uma maneira geral, poderiam representar perigo à vida ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves (MICROMEDEX, 2012).

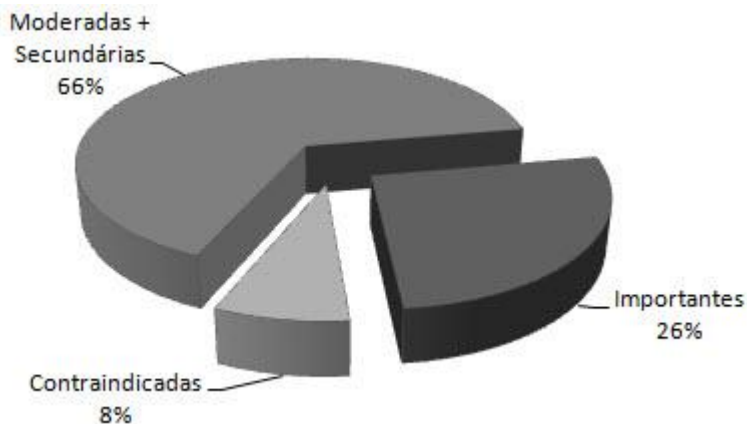
Gráfico 1. Número médio de potenciais interações medicamentosas por prescrição nas três Clínicas Médicas. DP=desvio padrão médio.

[\*\*\* diferença estatisticamente significativa de CM1 vs. CM3 ( $p < 0,0001$ , com IC 95%) ].



Quanto à severidade, do total de PIM encontradas, 34,2% (1004) eram classificadas como “Importantes” (26,4%) e/ou “Contraindicadas” (7,8%). O gráfico 2 ilustra os percentuais arredondados da classificação. PIM moderadas e secundárias, de menor relevância clínica foram numericamente computadas em conjunto, em todas as análises.

Gráfico 2. Dados de severidade das interações potenciais encontradas.

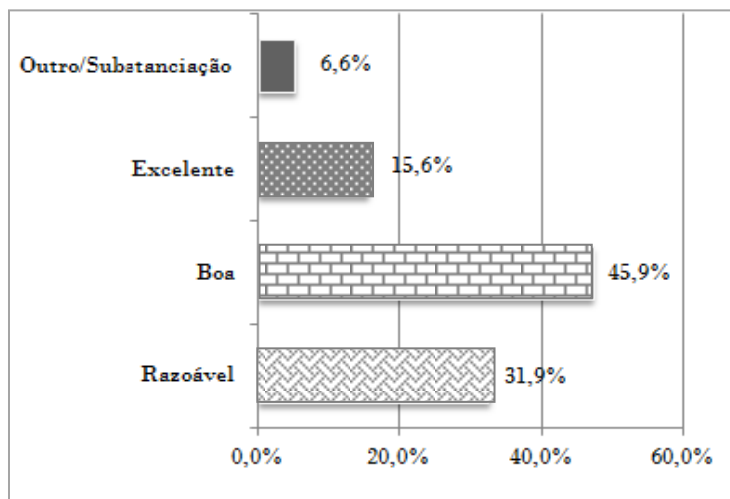


No conjunto geral, aproximadamente 50% das PIM apresentavam boa documentação, ou seja, *“quando a documentação sugere com veemência a existência da interação, mas faltam estudos*

*realizados de modo adequado*” (MICROMEDEX, 2012) como pode ser visto no gráfico 3. Por sua vez, apenas 15% das interações têm estudos controlados que comprovam claramente sua existência (excelente), e cerca de 30% das PIM não tem documentação satisfatória disponível, mas são suspeitadas por seus mecanismos farmacológicos; ou também, quando a documentação é boa para um fármaco similar, geralmente da mesma classe farmacológica. A “substanciação” foi enquadrada em uma quarta forma de classificação, pois dipirona, fenoterol e outros medicamentos estão desatualizados na base de dados Micromedex® e ainda contam com esta gradação (nível de substanciação da interação como teórica, provável, estabelecida), classificação parecida com o *Drug Interaction Facts*.

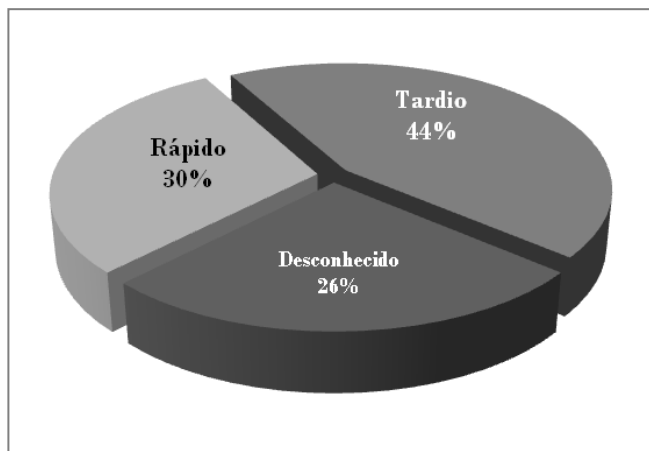
A observação de que apenas 15% das interações do universo pesquisado tem documentação excelente remonta a um ciclo vicioso, no qual talvez não se tenha notificações suficientes de danos causados pela interação (maioria das PIM não é excelente), não tendo documentação suficiente, a interação pode ser classificada como um peso menor pelo profissional na hora da intervenção além de conter menos sinais/sintomas e alternativas de manejo documentados para o reconhecimento clínico, assim os seus efeitos podem passar despercebidos, o que também não gera uma notificação e não contribui para a alimentação de banco de dados mundiais.

Gráfico 3. Porcentagem e classificação quanto à documentação das potenciais interações medicamentosas identificadas nas prescrições analisadas.



Para 44% das interações, o início do efeito é tardio, ou seja, os efeitos (clínicos ou subclínicos) não aparecem em até 24 horas após a administração dos fármacos (gráfico 4).

Gráfico 4. Classificação das PIM identificadas nas prescrições quanto ao início de seu efeito, segundo o Micromedex®.



Investigações em outros hospitais universitários do sul do Brasil (tabela 3) também apontaram tendência a predomínio relativo de interações com efeito tardio. Isto significa que ao investigar as possíveis reações decorrentes das interações, os efeitos normalmente apareceriam (se aparecerem) alguns dias após a administração dos medicamentos, levando a uma menor probabilidade de que a equipe clínica estabeleça a correlação dos sintomas apresentados pelo paciente com o uso simultâneo de alguns medicamentos. Entretanto, esse tipo de pensamento precisa ser estimulado, bem como o acesso a evidências e literatura para identificar reações adversas e investigar



suas possíveis causas. Isso é importante também para evitar que se inicie a cascata de “bloqueio” do efeito adverso proveniente de uma combinação de fármacos com a introdução de um novo fármaco na terapia, o qual por sua vez poderia interagir com outra substância ou, mesmo por si só, produzir outro efeito adverso, que por sua vez poderia gerar a tentativa de solução do problema com mais um novo medicamento adicionado à terapia.

Tabela 3. Medicamentos mais frequentemente identificados em PIM detectadas nas prescrições analisadas, com segundo o Micromedex®.

| <b>Ordem</b> | <b>Medicamento</b>     | <b>Frequência de eventos</b> |
|--------------|------------------------|------------------------------|
| <b>1°</b>    | Ácido acetilsalicílico | 576                          |
| <b>2</b>     | Metoclopramida         | 262                          |
| <b>3</b>     | Furosemida             | 259                          |
| <b>4</b>     | Enalapril              | 244                          |
| <b>5</b>     | Haloperidol            | 188                          |
| <b>6</b>     | Insulina regular       | 165                          |
| <b>7</b>     | Captopril              | 162                          |
| <b>8</b>     | Omeprazol              | 160                          |
| <b>9</b>     | Heparina sódica        | 153                          |
| <b>10°</b>   | Levofloxacino          | 121                          |

Ainda em relação ao início do efeito das PIM, o fato de que 30% das interações identificadas na presente amostra são de início rápido (efeitos clínicos iniciando em até 24 horas) e 26% tem início desconhecido pode indicar a necessidade de mais estudos e investigações neste sentido, ou pelo menos em parte, expor o que pode ser um viés da base de dados – já que para algumas interações o *Drug Interaction Facts* apresentava dados do início de ação, enquanto no Micromedex esse dado era apresentado como “desconhecido”. Isto ocorreu, por exemplo, com haloperidol + prometazina (início rápido);

eritromicina + sinvastatina, pimozida + IRS e tioridazina + levofloxacino (início tardio).

Já em relação aos fármacos mais envolvidos em PIM, a tabela 3 mostra os dez medicamentos mais relacionados com PIM por ordem decrescente de frequência. O AAS e a metoclopramida estão no topo da lista. A maioria das interações envolvendo o AAS era classificada como de severidade moderada, enquanto interações envolvendo metoclopramida eram classificadas, sobretudo como importantes ou contraindicadas. Pode-se verificar também, que cinco medicamentos desta lista fazem parte também da lista dos medicamentos mais comuns encontrados nas prescrições (tabela 2). São eles: metoclopramida, furosemida, insulina, omeprazol e heparina.

Em relação a outros estudos, furosemida, captopril e digoxina ocuparam os primeiros lugares, de acordo com Sehn e colaboradores (2003); para Pivatto Jr. e colaboradores (2009), os mais envolvidos foram dipirona, captopril e ácido acetilsalicílico. A dipirona, por exemplo, não aparece na tabela 2 apesar de ser um dos fármacos mais prescritos no HU, enquanto ocupa a primeira posição no estudo de Pivatto. A diferença é provavelmente devida ao viés de análise da dipirona no Micromedex<sup>®</sup> que considera interações desta com anti-hipertensivos como para um AINE típico, e estas combinações não foram consideradas em nossa análise.

Esses e outros dados relacionados a PIM até aqui apresentados podem ser comparados com outros estudos brasileiros, na compilação da tabela 4.

Tabela 4. Comparação entre dados de interações medicamentosas de estudos em hospitais brasileiros.

| <b>Tópico / Trabalho</b>             | <b>Backes et al., (2012)</b>                     | <b>Sehn et al. (2003)</b>                                  | <b>Cruciol-Souza e Thomson (2006)</b><br><b>Cruciol-Souza, Thomson e Catisti (2008)</b> | <b>Pivatto Jr. et al. (2009)</b> |
|--------------------------------------|--|--|---|----------------------------------|
| <b>Instituição objeto de estudo</b>  | HU/UFSC (Florianópolis)                          | Hospital de Clínicas (POA)                                 | HU /UEL (Londrina)  | Santa Casa de Misericórdia (POA) |
| <b>Fonte/ base de dados de PIM</b>   | Micromedex® 2.0 e Drug Interaction Facts (2011). | Micromedex® 1.0, Drug Interaction Facts, e base espanhola. | Micromedex® 1.0   | Micromedex® 1.0                  |
| <b>PIM Secundárias/ Moderadas</b>    | 65,9% (secundárias + moderadas)                  | 37%  | Avaliadas apenas para prescrições com apenas uma PIM                                    | 55,5% (moderadas)                |
| <b>PIM Importantes</b>               | 26,4%  | 48%  |   | 18,30%                           |
| <b>Contraindicadas</b>               | 7,8%   | 3,2%*  | 7,2%*   | não citado*                      |
| <b>PIM Grave + frequente</b>         | <b>AAS + heparina</b>                            | <b>Digoxina + amiodarona</b>                               | <b>AAS + varfarina</b>  | <b>AAS + heparina</b>            |
| <b>Início do efeito da PIM</b>       | 44% tardio<br>30% rápido                         | 58,9% tardio<br>25,8% rápido                               | 48,7% tardio<br>51% rápido  | 61,3% tardio<br>27,8% rápido     |
| <b>Documentação das PIM</b>          | 62,5% boa ou excelente                           | 84,7% necessitam comprovação                               | 29,5% boa ou excelente  | 71,1% boa ou excelente           |
| <b>Prescrições com 1 PIM ou mais</b> | 64,1%  | 65%  | 49,7%   | 79,7%                            |

PIM= potencial interação medicamentosa. AAS=ácido acetilsalicílico. HU=Hospital Universitário. UFSC=Universidade Federal de Santa Catarina. UEL=Universidade Estadual de Londrina. POA=Porto Alegre. \*neste estudo combinações que “deveriam ser evitadas”.

#### 5.4 CLÍNICAS MÉDICAS VS. PIM

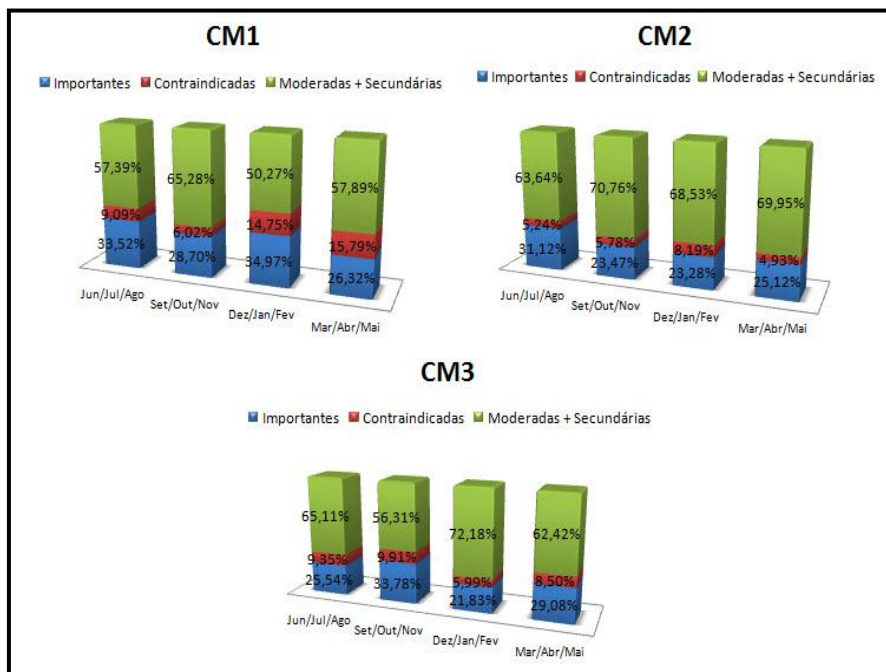
As CM eram antigamente alojamentos segregados por sexo, já hoje são alojamentos mistos. Englobam 30% do total de leitos do hospital, que são teoricamente divididos por especialidades médicas (pois quando estão livres são remanejados conforme necessidade) como mostra a tabela 5.

Tabela 5. Especialidades médicas das três Clínicas Médicas do HU, incluídas no estudo.

| <b>Especialidades</b> | <b>CM1</b> | <b>CM2</b> | <b>CM3</b> |
|-----------------------|------------|------------|------------|
| Clínica Geral         | ✓          |            | ✓          |
| Gastroenterologia     | ✓          |            | ✓          |
| Pneumologia           | ✓          |            | ✓          |
| Isolamento            | ✓          |            |            |
| Endocrinologia        |            |            | ✓          |
| Cardiologia           |            |            | ✓          |
| Nefrologia            |            |            | ✓          |
| Reumatologia          |            |            | ✓          |
| Neurologia            |            | ✓          | ✓          |
| Hematologia           |            | ✓          |            |

A severidade das interações também foi avaliada por Clínica Médica, e as variações entre a severidade das PIM ao longo dos trimestres pode ser visualizada na figura 7. Estes períodos (trimestres) representam aproximadamente as estações do ano. Independentemente das especialidades médicas, a mesma tendência se apresenta para os três setores: menor percentual de PIM contraindicadas e “importantes”, e a maioria das interações sendo de gravidade moderada e secundária. Entretanto, a CM2 teve o maior percentual de interações moderadas e secundárias: todos os trimestres acima de 60% (ou seja, menos PIM importantes e contraindicadas). É possível que esta tendência esteja relacionada à diferença nas especialidades da CM2, que são peculiares – neurologia e hematologia.

Figura 7. Compilação de gráficos das três CM. Severidade das PIM distribuídos por trimestre analisado.



Na figura 7, na primavera (set/out/nov) tanto a CM1 quanto a CM2 apresentaram menor percentual de PIM importantes e contraídicadas comparativamente aos outros trimestres no mesmo setor; já a CM3, foi diametralmente oposta, apresentando a maior percentagem de PIM contraídicadas e importantes no mesmo trimestre.

Nos meses mais quentes (dez/jan/fev), a CM1 registrou o menor percentual de PIM moderadas, ou seja, quase 50% de PIM contraídicadas e importantes foram identificadas neste trimestre. Para a CM3, foi o contrário: período com menor percentual de PIM contraídicadas e importantes.

Nota-se também, na CM1 nos meses “quentes” maior prescrição de medicamentos de interação contraídicada, chegando a quase o dobro da porcentagem de PIM desta severidade nos outros

trimestres da mesma CM, e até cerca de três vezes mais do que alguns trimestres de outras CM [ex: *junho/julho/agosto* da CM3 (5,24%) *março/abril/maio* (15,79%)].

Comparando-se as três Clínicas, em princípio não se pode estabelecer um padrão entre os setores conforme a sazonalidade, já que há flutuações aleatórias nas porcentagens e para isto seria necessário dois anos de estudo, para checar se as tendências ser. É sabido que nos meses mais frios crescem os casos de doenças respiratórias e os tratamentos frequentemente requerem antimicrobianos. Do total de PIM relacionadas com antibióticos 60% eram de gravidade moderada ou secundária, e o restante, importantes e contraindicadas (discussão sobre PIM e antibióticos no item 5.8), porém, apenas com estes dados não se pode estabelecer uma relação de causalidade.

A CM1 tem um perfil diferenciado devido ao menor número de leitos, enquanto a CM3 envolve o maior número de especialidades médicas.

Os dados de PIM nas três clínicas, distribuídos por trimestre, são mostrados no gráfico 6 enquanto os números de medicamentos por prescrição, nos três setores estão no gráfico 7.

Analisando-se o gráfico 6, parece haver algumas tendências em relação ao número de PIM das três Clínicas Médicas nos diferentes períodos do ano. Há uma tendência de queda de PIM nos meses mais quentes (de setembro a maio) para CM1 e CM2 e, para CM3, queda de PIM no período da primavera (*Set/Out/Nov*), com retorno aos valores habituais no início do verão.

Em números absolutos, a CM3 foi o setor com mais PIM (1131), seguida pela CM2 (1048) e ambas com diferença significativa para CM1, que apresentou 750 interações potenciais. Essa diferença pode ser devida, pelo menos em parte, ao menor número de leitos da CM1 (19) em relação às outras duas: a CM2 conta com 30 leitos e CM3, 29. Outra possível razão seria que a CM1 também apresenta menor número de medicamentos/prescrição.

Gráfico 6. Comparação dos números de potenciais interações medicamentosas encontradas na amostra avaliada (período entre junho/2010 e maio/2011), por trimestre, nos diferentes setores. CM1=Clínica Médica 1; CM2=Clínica Médica 2; CM3=Clínica Médica 3. PIM=potenciais interações medicamentosas.

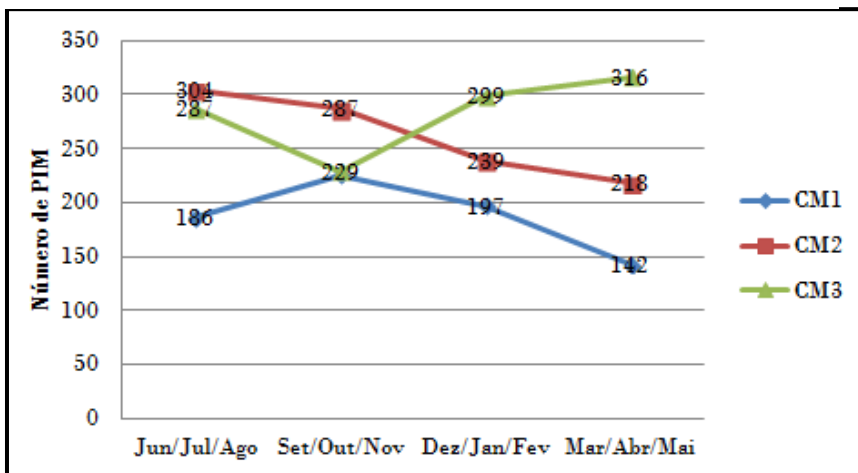
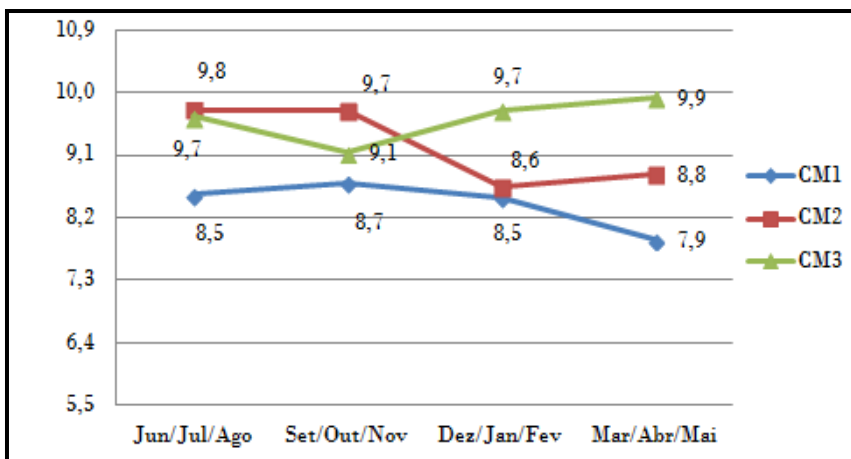


Gráfico 7. Número de medicamentos por prescrição na amostra avaliada (período entre junho/2010 e maio/2011), classificado por trimestre e por setor.



Observando-se desta vez lado a lado os gráficos 6 e 7 nota-se a semelhança entre os dois e suas tendências, indicando a possível correlação entre o número de medicamentos prescritos e o número de potenciais interações. Cruciol-Souza e Thomson (2006) em seu trabalho sobre PIM no HU de Londrina mostra estatísticas relacionadas: Coeficiente de correlação de Pearson (que varia de -1.0 a 1.0 e reflete a extensão de uma relação linear ) foi positivo, de 0,628 entre o número total de PIM, idade do paciente e número de áreas terapêuticas envolvidas, sugerindo que estes seriam claros preditores de potenciais interações. Os coeficientes de Pearson entre número de medicamentos/prescrição e número de interações potenciais das Clínicas foram para CM1 e CM3, 0,717 e 0,67, respectivamente, e o mais discrepante apareceu na CM2, 0,463, o qual seguiria o padrão se não se obtivesse um valor de Pearson negativo em um dos trimestres tabela 5). Também, Johnell e Klarin (2007) sugerem uma forte relação entre número de medicamentos dispensados e a probabilidade de PIM, e uma associação ainda maior com o tipo de DI potencialmente grave, as quais devem ser evitadas.

Tabela 6. Coeficientes (de correlação) de Pearson (CP) entre número de medicamentos/prescrição e potenciais interações nos diferentes trimestres do período avaliado (2010-2011) para as três Clínicas Médicas. (CP varia de -1,0 a 1,0).

| Setor | Jun/Jul/Ago | Set/Out/Nov  | Dez/Jan/Fev | Mar/Abr/Mai |
|-------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| CM1   | 0,732469    | 0,729643     | 0,6688166   | 0,732827    |
| CM2   | 0,667248    | -9,05456E-05 | 0,674271    | 0,524427    |
| CM3   | 0,656942    | 0,676976     | 0,631372    | 0,749015    |

Entretanto, como a avaliação foi pelo período de apenas um ano, as variações não necessariamente refletem a sazonalidade, pois mudanças institucionais, políticas e no quadro de pessoal, falta de medicamentos, entre outros, podem ter acontecido neste período, (fatos não investigados através deste trabalho) sendo este um possível viés de análise.

## 5.5 INTERAÇÕES CONTRAINDICADAS



Foram identificados nas prescrições 288 eventos potenciais de interações medicamentosas classificadas como contraindicadas pela base de dados Micromedex® 2.0. Entre 28 combinações diferentes, o medicamento mais frequentemente envolvido foi a metoclopramida (17 associações). A moda do conjunto de valores da frequência foi 1, isto é, muitas dessas interações ocorreram potencialmente apenas uma vez. Todavia, algumas se repetem um grande número de vezes, como haloperidol + metoclopramida (tabela 7).

### 5.5.1 Interações envolvendo metoclopramida

Utilizada no passado para alívio sintomático em pacientes com refluxo gastroesofágico, hoje, com o advento das medicações supressivas do ácido estomacal, a metoclopramida (medicamento de referência: Plasil®) é mais comumente utilizada para amenizar a náusea e vômitos que frequentemente acompanham síndromes e disfunções do sistema gastrointestinal. Com duração de ação de 1 a 2 horas e meia-vida variando de 4 a 6 horas, a metoclopramida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal.

Os mecanismos de ação envolvem agonismo e antagonismo de receptores de serotonina e antagonismo de receptores da dopamina, sua administração resulta em contrações combinadas que aumentam o trânsito gastrointestinal. Apesar de ter efeitos na contratilidade da musculatura lisa do cólon *in vitro*, este medicamento não tem efeito clinicamente significativo na motilidade do intestino grosso (PASRICHA, 2006).

Os efeitos adversos mais acentuados da metoclopramida incluem efeitos extrapiramidais. Distonias e sintomas semelhantes ao parkinsonismo podem ocorrer até várias semanas depois do início da terapia, e geralmente respondem a tratamento com anticolinérgicos e anti-histamínicos e são reversíveis após a descontinuação da metoclopramida. Já a discinesia tardia pode ocorrer em tratamentos crônicos (meses ou anos) e pode ser irreversível (PASRICHA, 2006; MOOS, HANSEN, 2008).

Tabela 7. Dados referentes a interações medicamentosas contraindicadas envolvendo a metoclopramida. ATC – antidepressivo tricíclico. IRS – inibidor da recaptação de serotonina.

| Metoclopramida | Fármacos interagentes                                  | Nº eventos |
|----------------|--|------------|
|                | amitriptilina/nortriptilina/imipramina [ATC]           | 51         |
|                | fluoxetina/citalopram/escitalopram/paroxetina [IRS]    | 26         |
|                | prometazina  | 23         |
|                | bupropiona   | 1          |
|                | trazodona  | 1          |
|                | Fármaco neuroléptico interagente                       |            |
|                | haloperidol  | 91         |
|                | clorpromazina  | 8          |
|                | olanzapina/pimozida/quetiapina/risperidona/tioridazina | 6          |
|                | Total de eventos de PIM envolvendo metoclopramida      |            |

Além de ser o fármaco mais frequentemente envolvido com PIM contraindicadas, também é o mais presente nos receituários médicos (87,9%), embora sua dispensação esteja condicionada a observações “SN” ou “ACM”. Apesar do Micromedex® não citar esta informação nem atrelá-la ao mecanismo de interação, a metoclopramida é um inibidor do CYP 2D6 (WILLIAMS, WYNN, 2009; DESTA et al., 2006). Aliás, há casos reportados de desenvolvimento e distonia devido a polimorfismos nos genes da CYP 2D6 (metabolizadores fracos) (VAN DER PADT; VAN SCHAİK; SONNEVELD, 2006).

Para interações da metoclopramida que envolvem os fármacos prometazina, bupropiona e trazodona, o efeito é um maior

risco de reações extrapiramidais (incluindo discinesia tardia). Já em combinação com antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos e inibidores da recaptação de serotonina, o efeito esperado envolve, além dos sintomas extrapiramidais, um maior risco de desenvolver síndrome neuroléptica maligna. Para as combinações com outros fármacos, o efeito comum é o risco de sintomas extrapiramidais ou risco de síndrome neuroléptica maligna (MICROMEDEX, 2012).

A síndrome neuroléptica maligna assemelha-se a uma forma severa de parkinsonismo, com tremores grosseiros e catatonia, cuja intensidade é variável; esta síndrome constitui uma RAM de rara ocorrência, relacionada a interações medicamentosas, mas também ao uso isolado de alguns fármacos. Os sintomas incluem instabilidade do sistema autônomo, como hipertermia, desregulação da pressão arterial e da frequência respiratória, também estupor, elevação da creatina quinase (CK), e, algumas vezes, mioglobínúria com nefrotoxicidade. A mortalidade é de cerca de 10% e requer tratamento imediato, apesar de que em formas severas, os sintomas podem se prolongar por até uma semana depois da interrupção do agente causador. O uso de altas doses de antipsicóticos potentes, principalmente por via parenteral, aumenta a prevalência da síndrome (CRISMON; BUCKLEY, 2005; BALDESSARINI; TARAZI, 2006). Pacientes desidratados, com exaustão física, ou disfunções orgânicas mentais têm maior risco de manifestarem a síndrome. Os efeitos podem se apresentar logo no início do tratamento (de 24 a 72 horas) ou até meses após a descontinuação do medicamento (CRISMON; BUCKLEY, 2005).

O manejo clínico para estas interações é a interrupção do uso de metoclopramida. Injeção intramuscular de difenidramina 50 mg ou benztropina (1 a 2 mg) pode reverter o quadro extrapiramidal (MICROMEDEX, 2012). Uma vez que não é possível ter certeza da frequência efetiva da administração (já que a grande maioria das prescrições especificava “SN”), tampouco se pode inferir sobre a frequência de ocorrência dos efeitos da interação entre os pacientes no período investigado. Neste sentido, apenas a consulta aos prontuários poderia proporcionar dados mais concretos, mas tampouco poderíamos ter certeza de que eventuais sintomas da síndrome registrados em prontuário estariam relacionados à interação com a metoclopramida (já que fármacos isolados também podem deflagrá-

la). Porém, o risco aumenta quando o paciente estiver utilizando medicamentos que competem pelo mesmo sítio enzimático que os antipsicóticos, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (como fluoxetina, paroxetina, sertralina, entre outros) que podem elevar os níveis circulantes dos fármacos neurolépticos, aumentando assim, as chances da ocorrência da interação, com efeitos extrapiramidais e, ocasionalmente, a síndrome supracitada.

Tanto prometazina quanto a metoclopramida utilizados isoladamente já possuem o efeito adverso de sintomas extrapiramidais. Quando utilizadas em conjunto, o efeito adverso é aditivo, razão pela qual seu uso é contraindicado, apesar de a prometazina não ter efeito sobre a dopamina por seu mecanismo de ação. Sugere-se, porém, se esta combinação não puder ser evitada, que se monitorem os sintomas de movimentos extrapiramidais, como movimentos involuntários repetitivos, protusão lingual, e reações distônicas lembrando tétano (MICROMEDEX, 2012).

Especificamente para a interação metoclopramida + inibidores da recaptação de serotonina (IRS), TATRO (2011) relata início rápido do efeito, com nível de significância 1 (máximo) e efeito esperado de síndrome serotoninérgica – agitação, alteração do estado de consciência, mioclonia, tremores – além de aumento nas concentrações plasmáticas de metoclopramida como efeitos esperados para a interação. O provável mecanismo seria a inibição do metabolismo da metoclopramida via CYP2D6. Para esta interação, há relatos na literatura sobre 2 pacientes utilizando IRS por diversos meses, que ao receberem metoclopramida – em todas as administrações desta – desenvolveram vários sintomas serotoninérgicos exacerbados, típicos da síndrome e outros (contrações maxilares e movimentos espasmódicos). Nestas condições, os pacientes melhoraram com administração de diazepam 5 mg por via intravenosa (FISHER; DAVIS, 2002). Vlase e colaboradores (2006) reportaram alterações farmacocinéticas pronunciadas em um estudo com 24 pacientes sadios, que receberam metoclopramida depois de um pré-tratamento de 8 dias com fluoxetina 60 mg/dia. Houve aumento na concentração máxima (C<sub>max</sub>) em 42%, e na área sob a curva (AUC) e 89%, além do tempo de meia-vida da metoclopramida (de 5,52 para 8,47 horas).

Além disso, a fluoxetina (como IRS) aumenta os níveis de serotonina no sistema nervoso central, ocasionando um desequilíbrio

entre serotonina/dopamina e causando um estado hipodopaminérgico que, potencialmente, pode causar efeitos extrapiramidais (HAIMAN, GLO, 1990). O uso concomitante com a fluoxetina, portanto, poderia exacerbar ainda mais esses efeitos, com o mecanismo duplo de interação.

Os efeitos destas interações contraindicadas podem não ser tão frequentes, pois, em sua maioria, a metoclopramida é usada somente “se necessário”. Entretanto, no caso de desconhecimento do efeito potencial dessas interações por parte de algum membro da equipe multidisciplinar, tanto para prescrição e dispensação, quanto para o correto tratamento e resolução dos efeitos adversos possíveis, o risco para o paciente poderia ser maior, caso a metoclopramida não fosse suspensa (manejo recomendado). De uma forma geral, interações contraindicadas podem se tornar um problema para um paciente polimedicado, pois pode haver efeito aditivo de risco por outras interações medicamentosas.

Apesar de uma frequência mais baixa, as interações medicamentosas contraindicadas que não envolvem a metoclopramida são também importantes (tabela 8).

Tabela 8. Resumo dos dados referentes a PIM contraindicadas, por ordem de número de eventos.

|                                   | Interação  | Nº eventos | Doc. | Efeito  |
|-----------------------------------|--|------------|------|---|
| Metoclopramida                    | haloperidol  | 91         | R    | ↑ risco de reações extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna                                       |
|                                   | amitriptilina/<br>nortriptilina/<br>imipramina                         | 51         | R    | ↑ risco de reações extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna                                       |
|                                   | fluoxetina/<br>citalopram/<br>escitalopram/<br>paroxetina              | 26         | R    | ↑ risco de reações extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna                                       |
|                                   | prometazina  | 23         | R    | ↑ risco de efeitos extrapiramidais  |
|                                   | clorpromazina  | 8          | R    | ↑ risco de reações extrapiramidais ou síndrome neuroléptica maligna                                       |
|                                   | olanzapina/<br>pimozida/<br>quetiapina/<br>risperidona/<br>tioridazina | 6          | R    |   |
| Ondansetrona                      | fluconazol   | 5          | R    | ↑ risco de prolongamento do intervalo QT  |
| Sinvastatina                      | eritromicina/<br>claritromicina  | 4          | E    | ↑ risco de miopatia ou rabdomiólise   |
| Claritromicina /<br>levofloxacino | tioridazina  | 2          | R    | ↑ risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, <i>torsades de pointes</i> , parada cardíaca) |
| Escopolamina                      | cloreto de potássio  | 2          | R    | risco de lesões gastrointestinais (com KCl na forma sólida)   |
| Metoclopramida                    | bupropiona   | 1          | R    | ↑ risco de efeitos extrapiramidais  |
|                                   | trazodona  | 1          |      |   |
| Pimozida                          | citalopram   | 1          | B    | ↑ risco de <i>torsades de pointes</i>   |

Doc. = documentação; R = razoável; E = excelente; B = boa

### 5.5.2 Sinvastatina + claritromicina

[Início: não especificado; documentação: boa]

Efeitos adversos relacionados com miopatias e rabdomiólise são esperados em pacientes que fazem uso de estatinas; o mecanismo desse efeito, porém, não está claramente estabelecido. Ele parece ocorrer em condições onde a concentração plasmática do fármaco e seu metabólito está bem elevada, sugerindo origem farmacocinética (DRESSER; SPENCE; BAILEY, 2000). A sinvastatina é um substrato da CYP3A4, o qual metaboliza a claritromicina e é também por ela fortemente inibido. Assim, com o uso desta combinação, a concentração de sinvastatina pode aumentar na circulação, com elevação do risco de seus efeitos adversos, sendo por isso, contraindicada a utilização desta associação (MICROMEDEX, 2012)<sup>1</sup>.

Diversos casos são relatados na literatura, de desenvolvimento de miopatias e rabdomiólise decorrentes desta interação medicamentosa. Relatos para azitromicina + sinvastatina (STRANDELL, 2009); sinvastatina + eritromicina (LEE; MADIX, 2001; CAMPBELL et al., 2007; MOLDEN; ANDERSSON, 2007); sinvastatina + claritromicina (TRIEU et al., 2004; KAHRI et al., 2004; CHOUHAN et al., 2005; WAGNER; SUESSMAIR; PFISTER 2009; MOLDEN, 2007); e revisões de notificação para rabdomiólise envolvendo as classes em geral (OMAR; WILSON, 2002).

Em um estudo italiano, Piacentini e colaboradores (2005) analisaram quão comuns eram as prescrições contendo estatinas/macrolídeos. A pesquisa que contava com mais de 156 médicos generalistas, e quase 200.000 pacientes indica que a maioria dos clínicos prescreve esta combinação de alto risco mesmo na disponibilidade de alternativas terapêuticas. A adoção de estratégias de prevenção focadas em melhorar a ciência dos profissionais sobre os riscos da interação de fármacos amplamente prescritos foi uma das recomendações do estudo (PIACENTINI et al., 2005).

---

<sup>1</sup>Tanto o livro *Drug Interaction Facts* (2011) como a base de dados Micromedex® não descrevem a frequência esperada de ocorrência dos efeitos adversos descritos.

Manejo: Durante a administração de claritromicina, o uso de sinvastatina deve ser interrompido. Alternativamente, parâmetros como CK, mioglobulinúria e também queixas relacionadas à fraqueza muscular podem ser monitorados quando a combinação não puder ser evitada (MICROMEDEX, 2012).

Em publicações de casos isolados de rabdomiólise (fraqueza, mialgia, rigidez muscular) constatou-se o uso concomitante destes dois medicamentos. Os pacientes tinham acima de 60 anos e os sintomas ocorreram durante e também após a terapia com o macrolídeo, provavelmente devido ao efeito prolongado da inibição enzimática da família do citocromo que metaboliza a sinvastatina. Em um dos casos, o efeito ocorreu em consequência do uso de ciclosporina, sinvastatina e claritromicina, concomitantemente, sendo que a primeira também é um inibidor da CYP3A4 (STIRLING; ISLES, 2001).

Por sua vez, a interação ciclosporina + sinvastatina tem documentação considerada excelente, e é a principal causa de aparecimento de rabdomiólise em indivíduos transplantados. Para estes pacientes, a fluvastatina e a pravastatina são as opções de estatinas mais recomendadas, por apresentarem menor número de interações medicamentosas (CHRISTIANS; JACOBSEN; FLOREN, 1998). Apesar de não ter sido encontrado nenhum caso de uso concomitante desses dois fármacos na presente análise, com a recente criação da ala de transplantes no Hospital Universitário, esta interação pode ser de grande importância de ser conhecida e reconhecida pelo corpo clínico.

### 5.5.3 Sinvastatina + eritromicina

[Início: não especificado; documentação: excelente]

É outra interação capaz de aumentar os riscos de rabdomiólise e miopatias, já que a eritromicina, assim como a claritromicina, também inibe fortemente o CYP3A4. Um estudo randomizado duplo-cego comparando a farmacocinética dos medicamentos administrados em indivíduos jovens e saudáveis, constatou para a sinvastatina, um aumento no pico de concentração de quase 3 vezes de  $C_{max}$  e de AUC em cerca de 5 vezes, quando administrada concomitantemente com a eritromicina (KANTOLA; KIVISTO; NEUVONEN, 1998).



Manejo: O uso concomitante desses fármacos deve ser evitado. Como alternativa, a dose de sinvastatina deve ser diminuída de 50 a 80%, pelo menos, quando mais de 20 mg/dia estão sendo administrados. Os possíveis efeitos adversos, como fragilidade muscular e elevação da CK devem ser monitorados cautelosamente (MICROMEDEX, 2012).

#### 5.5.4 Cloreto de potássio + escopolamina

[Início: rápido; documentação: razoável]

Antimuscarínicos são utilizados para inibir a motilidade gastrontestinal e aumentar o trânsito gastrointestinal. O cloreto de potássio é bastante utilizado no hospital, e na maioria das vezes, é administrado por via parenteral, porém, há também disponível a forma de xarope – via oral. O Micromedex® 2.0, baseado na bula norte-americana do medicamento, sugere que fármacos anticolinérgicos, por aumentarem o tempo de trânsito gastrointestinal, reteriam a forma farmacêutica sólida do cloreto de potássio no trato gastrointestinal, aumentando a chance deste fármaco de causar lesões nesta passagem. Nesta literatura, fala-se apenas da interação para a forma de comprimido do cloreto de potássio; porém, devido ao mecanismo da interação, fica a dúvida se a forma xarope também poderia causar estas lesões. Não há mais dados na literatura tratando de notificações de casos decorrentes da exposição a esta associação.

#### 5.5.5 Fluconazol + ondansetrona

[Início: não especificado; documentação: razoável]

Entre os efeitos adversos graves esperados com o uso da ondansetrona estão os cardiovasculares, como anormalidades no eletrocardiograma, prolongamento do intervalo QT, e *torsades de pointes* (taquicardia ventricular). Essas últimas também fazem parte do repertório de efeitos importantes produzidos pelo fluconazol. O uso concomitante desses dois fármacos, portanto, pode levar a riscos aditivos no prolongamento do intervalo QT, sendo seu uso contraindicado (MICROMEDEX, 2012). Se a terapia conjunta for necessária, o monitoramento com eletrocardiograma é recomendado.

Apesar da documentação da interação ser considerada razoável, e no Micromedex 2.0® ser baseada nas bulas norte-americanas dos dois medicamentos, o efeito potencial é grave, e deve ser levado em consideração.

### 5.5.6 Pimozida + citalopram (IRS)

[Início: não especificado; documentação: Boa]

A pimozida é um antipsicótico cuja ação se baseia no bloqueio de receptores de dopamina no sistema nervoso central. É indicada para tratamento refratário da síndrome de Tourette (distúrbio neuropsiquiátrico que causa múltiplos tiques) (Micromedex). Porém, é utilizada também para tratamento da esquizofrenia crônica. Para antidepressivos e mais comumente ainda, psicotrópicos, são esperados efeitos adversos relacionados a arritmias cardíacas, tanto que a frequência de prolongamento do intervalo QT (mais de 465 milissegundos) é estimada em 8% em pacientes psiquiátricos (ALVAREZ; PAHISSA, 2010). Psicotrópicos, antidepressivos tricíclicos e IRS também estão relacionados a efeitos arritmicos, e antipsicóticos típicos como tioridazina, pimozida e haloperidol são os fármacos com maior potencial para alterações no intervalo QT, segundo a revisão de Zemrak e Kenna (2008).

Assim sendo, o uso simultâneo de pimozida e citalopram é contraindicado devido ao risco aumentado de arritmias cardíacas sérias, incluindo *torsades de pointes* e prolongamento do intervalo QT. Em estudo controlado, uma única dose de pimozida 2 mg administrada com citalopram 40 mg por 11 dias resultou em aumento da média dos valores QT em 10 segundos, em relação à terapia apenas com a pimozida (MICROMEDEX, 2012). Por sua vez, o uso de pimozida com outros IRS (paroxetina 60 mg/dia), aumentou AUC da pimozida em 151% e Cmax em 62% (TATRO, 2012). Tatro considera o início do efeito como tardio, a interação como de máxima significância e estende a interação para toda a classe de IRS, porém, a monografia se baseia em informações do fabricante dos medicamentos. Embora as informações publicadas sejam limitadas para avaliar esta interação, ela é digna de atenção e cuidado, pois pode exacerbar um efeito grave, e às vezes fatal, esperado para ambos os medicamentos.

### 5.5.7 Tioridazina + levofloxacino

[Início: não especificado; documentação: Razoável]

A documentação do Micromedex® baseada na bula do medicamento não traz maiores informações sobre o mecanismo de interação, nem manejo clínico, apenas informa que tanto o levofloxacino (quinolona), quanto a tioridazina (psicotrópico) têm por efeito adverso possível a cardiotoxicidade, principalmente o prolongamento do intervalo QT, e que, portanto, o uso concomitante é contraindicado. Quinolonas, de maneira geral, devem ser evitadas em pacientes recebendo antiarrítmicos ou classes de fármaco que prolonguem o intervalo QT (TATRO, 2011).

Pacientes psiquiátricos possuiriam muitos fatores de risco adquiridos para doença cardíaca como: fumo; inatividade; abuso de drogas ilícitas e álcool, além de distúrbios eletrolíticos (COSTA; GONÇALVES, 2001). Apesar de nem todos esses fatores de risco estarem presentes em pacientes internados em unidades hospitalares, são fatores que devem ser levados em consideração no histórico do paciente.

### 5.5.8 Carbamazepina + nifedipino

[Início: tardio; documentação: razoável]

A carbamazepina é um anticonvulsivante metabolizado no fígado e induz seu próprio metabolismo, pois além de indutor também é substrato do CYP450 subfamília 3A4. Já o nifedipino, agente cardiovascular bloqueador de canais de cálcio, sofre metabolismo hepático de primeira passagem, também pela família 3A4 do CYP. (MICROMEDEX, 2012) Informações do fabricante relatam reduções em até 70% de C<sub>max</sub> do nifedipino, quando utilizado com carbamazepina. Efeitos similares ocorreram para o anticonvulsivante em associação com o felodipino, depois de 5 dias de terapia concomitante. A média de AUC do felodipino era de 2 nmol.h/L em pacientes com epilepsia (alguns recebendo carbamazepina, outros fenitoína, outros fenobarbital) em comparação com os controles (30 nmol.h/L) (CAPEWELL et al., 1988; MICROMEDEX, 2012). Desta forma, o efeito da interação medicamentosa entre esses dois medicamentos está na diminuição à exposição do nifedipino, e perda

de pelo menos parte do efeito anti-hipertensivo, por isso não se recomenda que sejam usados simultaneamente. Como manejo, outras alternativas anti-hipertensivas deveriam ser consideradas (MICROMEDEX, 2012).

### **5.5.9 Ceftriaxona + gliconato de cálcio**

Esta é uma interação considerada incompatibilidade física cujo efeito é a formação de precipitado de ceftriaxona cálcica, e é contraindicada em neonatos. Ocorrências de morte por formação de precipitados nos pulmões e rins de crianças recém-nascidas recebendo nutrição parenteral foram relatadas na Europa (MICROMEDEX, 2012). Baseado nesses casos infantis, Dalton e colaboradores (2010) realizaram uma coorte observando adultos em unidade de terapia intensiva, no Canadá. Em 142 pacientes, a mortalidade foi de 66% para os expostos à combinação, versus 63% para os não expostos, concluindo que a administração de altas concentrações intravenosas de cálcio simultaneamente à ceftriaxona não estaria associada a reações adversas ou maior mortalidade em adultos. Porém, o risco de reações raras e fatais entre esses dois compostos não pode ser excluído.

A recomendação do Micromedex® é de não reconstituir a ceftriaxona com soluções contendo cálcio, nem administrá-la com misturas contendo cálcio (ex.: solução Ringer e solução Hartmann) no mesmo acesso venoso, nessa recomendação também se incluem as infusões contínuas, como a de nutrição parenteral (MICROMEDEX, 2012).

## 5.6 INTERAÇÕES IMPORTANTES

O conjunto de potenciais interações medicamentosas de severidade *importante* teve 204 combinações entre diferentes fármacos, totalizando 772 eventos. As PIM mais frequentes deste grupo (com oito registros ou mais ao longo do período analisado) foram selecionadas para a discussão e estão resumidas na tabela 9.

### 5.6.1 Ácido acetilsalicílico + heparina sódica

[Início: rápido; documentação: excelente]

Entre as interações *importantes (major)*, esta foi a IM de maior frequência. O ácido acetilsalicílico (AAS), disponível antes na forma de comprimido de 500 mg, foi padronizado no HU no final de 2011 apenas com a dose de 100 mg, (na época do estudo estava disponível nas apresentações de 100 mg e 500 mg) é utilizado principalmente como anti-agregante plaquetário, para profilaxia de infarto agudo no miocárdio, acidente vascular cerebral, angina instável, entre outros (MICROMEDEX, 2012). Esse fármaco, quando usado concomitantemente com o anticoagulante heparina, eleva o risco de hemorragias severas, que já podem se manifestar menos de 24 horas após o início da terapia concomitante (MICROMEDEX, 2012). Os estudos que baseiam a informação comparam o número de pacientes que sofreram hemorragia entre grupos recebendo AAS + heparina sódica, e grupos tratados apenas com o anticoagulante. Na maioria dos estudos, foi encontrada uma diferença (apesar de pequena, em termos percentuais) que aponta um maior risco de hemorragia com o uso concomitante. A maior parte desses estudos foi realizada antes da década de 1990 e, devido ao limitado acesso aos mesmos, com algumas exceções, não há informações especificando a dose de AAS utilizada pelos pacientes. Nas prescrições médicas analisadas no presente estudo, o AAS era utilizado em baixas doses diárias, normalmente 100 ou 200 mg.

Tabela 9. Dados referentes a interações medicamentosas potenciais de severidade importante, por ordem decrescente de número de eventos.

| Interação                     |                                  | Nº eventos | Doc. | Efeito   |
|-------------------------------|----------------------------------|------------|------|--|
| <b>Ácido acetilsalicílico</b> | heparina                         | 94         | E    | ↑ risco de hemorragia.   |
| <b>Espironolactona</b>        | enalapril/<br>captopril          | 46         | B    | Uso de <u>diuréticos poupadores de potássio e inibidores da ECA</u> pode resultar em hipercalemia.   |
| <b>Haloperidol</b>            | tramadol                         | 33         | R    | ↑ risco de convulsões.   |
| <b>Cloreto de potássio</b>    | captopril/<br>enalapril          | 32         | B    | Pode resultar em hipercalemia.   |
| <b>Insulina regular</b>       | levofloxacino/<br>ciprofloxacino | 30         | E    | O uso de <u>fluoroquinolonas e agentes antidiabéticos</u> pode resultar em alterações na glicemia. ↑ risco de hipoglicemia ou hiperglicemia. |
| <b>Clonazepam</b>             | morfina                          | 28         | B    | O uso de <u>analgésicos opioides e benzodiazepínicos</u> pode resultar em depressão respiratória aditiva.                                    |
| <b>Heparina sódica</b>        | fluoxetina/<br>sertralina        | 25         | B    | ↑ risco de hemorragia.   |
| <b>Anlodipino</b>             | sinvastatina                     | 18         | B    | ↑ exposição da sinvastatina e ↑ risco de miopatia, incluindo rabdomiólise.   |

Doc.=documentação. ECA=enzima conversora de angiotensina.

E=excelente. B=boa. R=razoável.

Tabela 9. (Continuação) Dados referentes a interações medicamentosas potenciais de severidade importante, por ordem decrescente de número de eventos.

| Interação                     |                               | Nº eventos | Doc. | Efeito   |
|-------------------------------|-------------------------------|------------|------|--|
| <b>Amitriptilina</b>          | tramadol                      | 17         | R    | Potencial ↑ do risco de convulsões; ↑ das concentrações de tramadol e ↓ das concentrações de seu metabólito ativo.   |
| <b>Fluconazol</b>             | sulfametoxazol + trimetoprima | 13         | R    | ↑ risco potencial de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, <i>torsades de pointes</i> , parada cardíaca). |
| <b>Digoxina</b>               | espironolactona               | 12         | B    | Pode resultar em toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas).                                     |
| <b>Cloreto de potássio</b>    | espironolactona               | 10         | B    | Pode resultar em hipercalcemia.  |
| <b>Ácido acetilsalicílico</b> | fluoxetina                    | 9          | B    | ↑ risco de hemorragia.   |
| <b>Carvedilol</b>             | fenoterol                     | 9          | T    | ↓ efetividade do agonista beta-2 e/ou do bloqueador beta-adrenérgico.  |
| <b>Enoxaparina sódica</b>     | varfarina                     | 9          | R    | ↑ risco de sangramento.  |
| <b>Haloperidol</b>            | prometazina                   | 8          | R    | ↑ risco de prolongamento do intervalo QT.  |

Doc.=documentação B=boa. R=razoável. T=substanciação teórica.

A partir de uma meta-análise (OLER et al., 1996) observou-se que, apesar da utilização combinada desses dois fármacos reduzir o risco de infarto no miocárdio e a mortalidade em pacientes com angina instável, o risco relativo de hemorragias importantes era 1,89 vezes maior em pacientes utilizando AAS + heparina, em comparação com pacientes utilizando apenas AAS (95% IC, 0,52-7,65). Mesmo assim, a conclusão é de que a menos que a heparina seja contraindicada, a maioria dos pacientes com angina instável deveria ser tratada com AAS + heparina. Nos seis estudos que basearam esta meta-análise, a dose de AAS variava de 75 mg uma vez ao dia até 325 mg duas vezes ao dia, e a terapia com heparina tinha duração de 2 até 7 dias, dependendo do estudo.

O provável mecanismo pelo qual a utilização concomitante de heparina e AAS pode resultar em aumento da atividade anticoagulante da heparina, predispondo o paciente a sangramentos, é a diminuição da função plaquetária (MICROMEDEX, 2012).

Se os benefícios do uso simultâneo de AAS e heparina superarem os riscos acima citados e houver decisão clínica pela associação, devem-se **monitorar os parâmetros de coagulação, especialmente o tempo de tromboplastina parcial ativada**. Se houver sangramentos, esses devem ser tratados sintomaticamente. A substituição por paracetamol deve ser considerada, caso o AAS esteja sendo usado para analgesia e antipirese brandas (TATRO, 2011; MICROMEDEX, 2012).

### 5.6.2 Ácido acetilsalicílico + fluoxetina

[Início: não especificado; documentação: boa]

Entre os antidepressivos, os inibidores da recaptação da serotonina (IRS) com frequência são os de primeira escolha para pacientes idosos, devido ao seu perfil de segurança (DE ABAJO, 2011). Por outro lado, agentes antiplaquetários (ácido acetilsalicílico e clopidogrel) também são utilizados em pacientes idosos a fim de reduzir o risco de infarto do miocárdio (LABOS et al., 2011).

Esta interação não é descrita na edição 2011 de *Drug Interaction Facts*; no Micromedex®, ela se baseia em informações do fabricante da fluoxetina. O efeito seria o aumento do risco de sangramentos, com mecanismo desconhecido, mas poderia resultar de deficiência na função das plaquetas, já que a liberação de serotonina



por estas partículas é importante na manutenção da hemostasia (MICROMEDEX, 2012; LABOS et al. 2011).

Na busca por evidências em bases de dados de acesso a periódicos, encontram-se dezenas de artigos, todos muito recentes, discutindo a possibilidade de risco de sangramento induzido por terapia com IRS, utilizados isoladamente ou com agentes antiplaquetários. Há grande controvérsia, até em estudos de revisão e meta-análise.

Um estudo francês analisou os casos de reações adversas de IRS que envolviam interações medicamentosas, que totalizaram 41% dos casos. Nestes, agentes antitrombóticos (antagonistas da vitamina K e antiplaquetários) ficaram em 2º lugar na frequência. Entre os 65 casos de IM causando reações “sérias” frequentemente estavam sangramentos, entre outros (MONTASTRUC et al., 2011). Outro estudo francês (MASCHINO et al., 2012), baseado na revisão dos registros do sistema de farmacovigilância analisou o registro de sangramentos correlacionando com a terapia antiplaquetária apenas, ou com o uso concomitante de IRS. A regressão logística multivariada não demonstrou associação significativa entre a ocorrência de sangramento e a exposição a IRS + agentes antiplaquetários, em relação ao uso apenas de antiplaquetários.

Devido à controvérsia, não há evidências suficientemente embasadas para descartar a existência da interação e seu efeito, nem para considerá-la de fato como tendo relevância clínica. Levando em conta a variabilidade e suscetibilidade de cada indivíduo, o risco da PIM deve ser levado em consideração, especialmente em pacientes com vários fatores de risco.

### **5.6.3 Heparina + fluoxetina/sertralina**

[Início: tardio; documentação: boa]

Esta interação envolvendo um fármaco anticoagulante, no caso a heparina, e inibidores da recaptção de serotonina (IRS) também aumenta o risco de hemorragias severas. Fluoxetina e sertralina foram os medicamentos dessa classe mais frequentemente relacionados com essa PIM nas prescrições. A interação é relacionada à classe dos anticoagulantes, e a maior parte das evidências na literatura envolve a varfarina. Os eventos relacionados a

sangramento com o uso combinado dessas duas classes de medicamentos incluíam epístaxe, equimose, hematoma, petéquias e hemorragias severas. Segundo o Micromedex<sup>®</sup>, o provável mecanismo é desconhecido; porém, a fluoxetina é um inibidor da isoenzima 2C9 do complexo enzimático citocromo P450, a mesma enzima pela qual o isômero mais potente da varfarina é metabolizado. Além disso, tanto a fluoxetina como a varfarina se ligam fortemente à albumina, por isso, haveria a possibilidade de deslocamento da varfarina de sua ligação com proteínas plasmáticas, quando fluoxetina também está competindo por sítios de ligação.

As evidências de risco do uso desta combinação são provenientes de estudos como um coorte retrospectivo sueco (WALLERSTEDT et al., 2009), que incluiu pacientes admitidos no hospital por motivo de hemorragia, entre os anos de 1999 a 2005. Observou-se que a incidência total de sangramentos em pacientes com fibrilação atrial recebendo varfarina e IRSS foi mais que o dobro, comparada a pacientes recebendo apenas varfarina (51,4 versus 23,9 por 1000 tratamentos/ano, respectivamente). Além da conclusão de que a combinação varfarina + IRSS eleva o risco de sangramentos (comparado com o uso apenas de varfarina), alguns pacientes tiveram períodos de sangramento sem o tratamento com os IRSS, levantando o questionamento se outros fatores, relacionados à depressão, poderiam afetar a incidência de sangramentos. Os autores também sugerem que esse efeito em questão não estaria associado com uma influência direta dos IRSS na atividade anticoagulante da varfarina.

O estudo holandês de Schalekamp e colaboradores (2008), do tipo caso-controle, envolveu pacientes utilizando fármacos cumarínicos + IRSS. A conclusão foi que, apesar de por si só a administração de IRSS aumentar o risco de sangramentos gastrointestinais e em outros órgãos, o uso concomitante de medicamentos destas classes aumenta o risco de hospitalização devido a outros tipos de sangramentos (não gastrointestinais).

Em outro estudo com 12 pacientes recebendo varfarina e sertralina, o tempo de protrombina foi analisado e concluiu-se que os efeitos anticoagulantes da varfarina não foram aumentados significativamente pela sertralina, apesar do aumento da dose desta última em até 200 mg/dia (APSELOFF et al., 1997). O pequeno número de indivíduos nesse estudo é um fator limitante.

Segundo TATRO (2011), a interação é considerada “possível” (entre “estabelecida, “provável” e “suspeita”), sendo relatado apenas um caso de sangramento depois de cinco dias de uso de fluoxetina + tinzaparina (uma heparina de baixo peso molecular).

Embora estudos de caso-controle e coortes demonstraram que o uso concomitante de ISRS e anticoagulantes tem sido associado a um aumento no risco de hemorragias, mais estudos são necessários para concluir se ou quais anticoagulantes (que não apenas a varfarina e outros cumarínicos), associados com ISRS, poderiam elevar o risco de sangramentos potencialmente graves.

Quando ISRS e anticoagulantes forem administrados concomitantemente, deve-se monitorar o status de coagulação do paciente, e ficar atento a possíveis sangramentos. Ajustes na dose podem ser necessários (MICROMEDEX, 2012; TATRO, 2011).

#### **5.6.4 Varfarina sódica + enoxaparina sódica**

[Início: não especificado; documentação: razoável]

A terapia anticoagulante reduz o risco de mortes e sequelas em pacientes com risco ou já portadores de tromboembolismo arterial e venoso; entretanto, todos os anticoagulantes aumentam o risco de sangramento (GOY; CROWTHER, 2012). Quando um segundo anticoagulante for adicionado à terapia, há ainda mais risco de eventos hemorrágicos, devido à anticoagulação aditiva (MICROMEDEX, 2012).

Se a terapia simultânea for necessária, deve-se monitorar os pacientes quanto a sinais e sintomas de sangramento e também quanto a prejuízos neurológicos em pacientes recebendo anestesia neuroaxial e punção espinhal. No início e na descontinuação da medicação deve-se monitorar o tempo de protrombina e a relação normalizada internacional (RNI). Aumentos nestes dois parâmetros foram verificados em pacientes recebendo varfarina + anticoagulantes, segundo informação de fabricantes (MICROMEDEX, 2012). A referência pesquisada não inclui relatos de casos ou artigos evidenciando a interação, apenas informações constantes de bulas dos produtos.

A busca por publicações recentes sobre a interação foi efetuada nas bases *Pubmed* e *Science Direct* com as palavras-chave:

“warfarin and enoxaparin increased bleeding”]; porém, evidências de casos dessa interação não foram encontrados.

A revisão de Thirugnanam e colaboradores (2012) compara os agentes anticoagulantes novos e tradicionais quanto no aspecto farmacoeconômico, e sugere que as heparinas de baixo peso molecular são os fármacos mais atraentes economicamente para a prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados. A revisão sistemática baseou-se em cerca de 40 estudos que atingiam os critérios de qualidade, mas é importante ressaltar que aproximadamente 2/3 dos estudos tinham o apoio financeiro do fabricante dos novos fármacos, e esses medicamentos eram os mais comumente reportados como economicamente favoráveis.

A enoxaparina é um anticoagulante do grupo das heparinas de baixo peso molecular. No Hospital Universitário da UFSC, está disponível nas apresentações de 20, 40 e 60 mg por ampola, e necessita de formulário específico para a dispensação – Justificativa de Medicamentos de Uso Restrito. O maior consumo médio mensal se dá na dose de 60 mg (256 seringas/mês), e o número de prescrições contendo a potencial interação em questão foi de apenas 9.

O *Drug Interaction Facts* não discute esta possível interação.

### **5.6.5 Espironolactona + captopril/enalapril**

[Início: tardio; documentação: boa]

Captopril e enalapril são os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) padronizados no hospital, e juntos estavam relacionados em 46 eventos de PIM com a espironolactona. Para Radosevic e colaboradores (2008), esta foi a interação potencialmente prejudicial mais frequente em sua pesquisa nos prontuários de 225 pacientes, sendo responsável por 33,9% de todas as combinações. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina atuam impedindo a conversão de angiotensina em angiotensina II, com impactos em muitos aspectos relacionados à hipertensão, inclusive na diminuição da secreção de aldosterona em resposta à perda de sódio (HOFFMAN, 2006). A redução da produção de aldosterona, por sua vez, influencia na homeostasia do potássio ( $K^+$ ). Com isso, há um pequeno e clinicamente insignificante aumento na concentração de  $K^+$  na circulação, quando esses agentes são utilizados isoladamente ou em pacientes com a função renal normal. Porém, uma importante

retenção de potássio pode ocorrer em pacientes com disfunções renais e, ainda, hipercalemia, quando outros fármacos que aumentam a potassemia são adicionados à terapia, como anti-inflamatórios não-estereoidais, suplementos ricos em potássio, e diuréticos poupadores de potássio (HOFFMAN, 2006; MICROMEDEX, 2012).

Apesar de transitório, esse aumento deve ser monitorado para que não se torne uma elevação persistente, que pode levar a complicações, principalmente em idosos e pacientes com disfunções renais ou diabetes. Devem-se monitorar sinais como parestesia (sensações cutâneas como formigamento, pressão, frio ou queimação), fraqueza muscular, fadiga, paralisia das extremidades e bradicardia (MICROMEDEX, 2012). Segundo Tatro (2011), a interação tem nível de significância máximo e deve-se atentar para a necessidade de redução da dose dos fármacos envolvidos.

Essa combinação de fármacos normalmente compõe a terapia para insuficiência cardíaca congestiva refratária. Não é recomendada para pacientes com creatinina sérica acima de 2 mg/dL, devido ao risco de hipercalemia. Chamberlain e colaboradores (2002) relatam casos de pacientes idosos, acompanhados por 12 meses, que desenvolveram hipercalemia sem doença renal óbvia (8% de um total de 220 pacientes). Considerando que pacientes desta faixa etária com função renal normal podem vir a desenvolver insuficiência renal hipercalemica quando expostos a iECA + espironolactona, esses autores sugerem que se estabeleça avaliação da depuração de creatinina em caráter de rotina, previamente ao início da terapia concomitante.

### **5.6.6 Cloreto de potássio + espironolactona ou captopril/enalapril**

[Início: tardio; documentação: boa/razoável]

No *Drug Interaction Facts* a interação cloreto de potássio + espironolactona é considerada de maior gravidade comparativamente a cloreto de potássio + iECA. Trata-se de outra interação que causaria aumento nos níveis de potássio sérico do indivíduo e, em certos pacientes, pode resultar em hipercalemia severa.

Inibidores da ECA podem diminuir a secreção de aldosterona, aumentando a retenção de potássio, e o risco é maior quando

suplementos de potássio são adicionados à terapia. Para Tatro (2011) a documentação da interação é indicada como “possível”, pois são relatados alguns casos de aumento dos níveis séricos de potássio oriundos da interação (STOLTZ; ANDREWS, 1990; BURNAKIS; MIDOUCH, 1984; RAY; DORMAN; WATSON, 1999), mas também alguns casos em que a potassemia não foi alterada por iECA, mesmo em pacientes com suplementação de potássio (TATRO, 2011).

Mais recentemente, Michael e Tobin (2012) relataram um caso de hipercalemia severa em uma paciente que apresentou sinais de arritmias e bradicardia, e cujo diagnóstico foi tardio. A paciente fazia uso de iECA e substitutos de cloreto de sódio na dieta (entre os quais, o cloreto de potássio). Segundo os autores, pacientes fazendo uso de medicamentos como iECA normalmente já tem uma doença cardiovascular, disfunções renais ou diabetes, sendo a redução e substituição de sódio recomendada pelos seus grandes benefícios, porém, não se devendo descuidar em relação a suspeita clínica de hipercalemia, especialmente nestas populações de risco.

Alguns cuidados na terapia com iECA (especialmente no início) incluem a avaliação da dieta (quanto ao risco de ingestão excessiva de potássio) e da concentração basal de potássio, bem como do uso de outros medicamentos que também podem aumentar a mesma, além da estimativa da taxa de filtração glomerular (RAEBEL, 2012). A potassemia deve ser monitorada para a prevenção de hipercalemia e suas consequências (RAEBEL, 2012, MICROMEDEX, 2012).

### **5.6.7 Haloperidol + tramadol**

[Início: rápido; documentação: razoável]

O tramadol é um analgésico opioide sintético que tem propriedades analgésicas únicas (ARMSTRONG; WYNN; SANDSON, 2009). Está presente na lista dos medicamentos mais prescritos da instituição e, depois da dipirona, é o fármaco mais utilizado para controle da dor, estando presente em 25% de todas as prescrições analisadas.

Por sua vez, o haloperidol é um agente neuroléptico que atua no antagonismo de dopamina em vários sítios, e é extensamente utilizado como antipsicótico. É bem tolerado, tem faixa terapêutica

larga e pode ser utilizado em diversas doses sem efeitos adversos importantes (BALDESSARINI; TARAZI, 2006).

Segundo o Micromedex, o mecanismo de interação é desconhecido, não havendo muitas informações a respeito desta interação naquela base; a interação não é citada no *Drug Interactions Facts* (2011).

De maneira geral, muitos neurolépticos podem baixar o limiar convulsivo, e na edição de 2006 do livro-texto Goodman & Gilman's (2006) citam-se vários fármacos com potencial de produzir este efeito, e menciona-se que “... *butirofenonas rara e imprevisivelmente causam convulsões*” (BALDESSARINI; TARAZI, 2006). O haloperidol inclui-se entre as butirofenonas (MICROMEDEX, 2012).

A recomendação do Micromedex de evitar o uso de neurolépticos com tramadol provém da informação do fabricante do haloperidol, e estudos são necessários para confirmar a relevância dessa interação. Na classificação geral de interações *importantes*, esta PIM figura na terceira posição, com 33 eventos potenciais registrados nas prescrições analisadas.

### 5.6.8 Haloperidol + prometazina

[Início: não especificado no Micromedex, ou rápido, conforme Tatro, 2011; documentação: razoável]

Esta interação medicamentosa aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT. O provável mecanismo relaciona-se ao risco aditivo dos dois fármacos em causar o mesmo efeito adverso. Um risco maior, tanto de prolongamento no intervalo QT quanto de *torsades de pointes*, é associado com a utilização de doses do haloperidol (em qualquer forma farmacêutica) superiores às recomendadas, e em administrações intravenosas (MICROMEDEX, 2012). Também, a prometazina, uma fenotiazina inibidora competitiva de receptores H1 de histamina, tem como efeito adverso o prolongamento do intervalo QT (OWCZUK et al., 2009).

Já segundo Tatro (2011), a interação é provocada pela inibição enzimática (CYP450) do metabolismo do haloperidol, podendo aumentar as concentrações deste e levar a efeitos adversos exacerbados, incluindo arritmias. O manejo preconizado é observar a

resposta clínica do paciente ao haloperidol quando a terapia conjunta iniciar e então, se necessário, interromper ou modificar a terapia com a fenotiazina (prometazina, no caso). Na base Micromedex<sup>®</sup>, a recomendação é de monitorar os parâmetros do eletrocardiograma para intervalo QT.

Fatores de risco para prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes* também são importantes e, segundo a revisão de Alvarez (2010), incluem: sexo feminino, doença cardiovascular concomitante, abuso de substâncias, interações medicamentosas, bradicardia, distúrbios eletrolíticos, anorexia nervosa e síndrome congênita de QT prolongado.

Psicofármacos estão entre as causas mais comuns de alteração no intervalo QT. A seleção cuidadosa dos medicamentos que irão compor o esquema terapêutico do paciente, bem como suas doses, levando em consideração também os fatores de risco supracitados, pode contribuir para reduzir o risco do paciente para esse tipo de arritmia.

### 5.6.9 Insulina + ciprofloxacino/levofloxacino

[Início: rápido; documentação: excelente]

Em geral, o uso concomitante de fluoroquinolonas e agentes para controle da glicemia (sulfoniureias ou não) pode levar tanto a hiper- como a hipoglicemia. Os sintomas da interação eventualmente podem ser observados já antes de 24 horas. A interação é bem documentada, com diversos casos de crises hiperglicêmicas e flutuações hiperglicêmicas em pacientes recebendo essas duas classes de medicamentos (MICROMEDEX, 2012). Ciprofloxacino e gatifloxacino são as quinolonas mais comumente citadas em casos de interações (BAKER; HANGII, 2002; BIGGS, 2003). Biggs (2003) reporta casos de interações em sua instituição com aumento do tempo de hospitalização de indivíduos e também fatalidades em alguns pacientes, especialmente relacionados à hipoglicemia. O efeito hipoglicêmico usualmente ocorre de 1 a 3 dias do início da terapia com gatifloxacino. Já a hiperglicemia (casos severos) ocorre a partir do terceiro dia de tratamento com o mesmo fármaco. Em função disto alerta-se que em pacientes com diabetes *melitus*, o gatifloxacino não deveria ser utilizado (MICROMEDEX, 2012).



Em pacientes diabéticos tratados com sulfoniureias (ex.: glibenclamida), o uso concomitante de fluoroquinolonas pode resultar em potencialização do efeito hipoglicêmico. Vários casos foram relatados na literatura, tanto com gatifloxacino (MENZIES et al., 2002) quanto ciprofloxacino, após uma (ROBERGE et al., 2000) ou mais doses deste (LIN; HAYS; SPILLANE, 2004, WHITELEY et al., 1993). Todos os casos envolviam pacientes acima de 65 anos, que apresentaram glicemia de jejum abaixo do normal (27, 37, 42, 41 mg/dL e indetectável); alguns ainda apresentaram sintomas como confusão, diaforese, tremores e até convulsões.

O gatifloxacino nas formas de comprimido e solução injetável foi voluntariamente retirado do mercado mundial, devido a considerações comerciais de seu fabricante (Bristol-Myers Squibb) em 2006. O ciprofloxacino integra diversas relações de medicamentos essenciais, como a RENAME 2010 e está na lista de medicamentos disponíveis no HU/UFSC.

Caso a combinação de insulina com quinolonas seja necessária, o manejo clínico recomendado é o monitoramento cuidadoso da glicemia e o ajuste de dose do hipoglicemiante, conforme necessidade. Se uma crise hipoglicêmica ocorrer apesar destes cuidados, deve ser administrada dextrose ou outro agente para reestabelecer imediatamente os níveis glicêmicos; a fluoroquinolona deve ser descontinuada e substituída por outro antimicrobiano (MICROMEDEX, 2012).

O *Drug Interaction Facts* (2011) não apresenta dados sobre esta interação medicamentosa.

### **5.6.10 Clonazepam + morfina**

[Início: rápido; documentação: boa]

Doses terapêuticas de morfina deprimem todas as fases da atividade respiratória e alteram a regularidade da respiração. Apesar disso, a depressão respiratória clinicamente relevante raramente ocorre com a utilização de doses padronizadas de morfina e com a função pulmonar normal. Porém, quando a morfina é utilizada com outros fármacos, tais como anestésicos, álcool, hipnóticos sedativos e tranquilizantes (como é o caso dos benzodiazepínicos), há maior risco de depressão respiratória (GUTSTEIN; AKIL, 2006).

Apesar de pesquisa feita nas bases de dados não registrar evidências de interações de benzodiazepínicos envolvendo o uso concomitante especificamente com a morfina, o risco de interação é considerado para os grupos: analgésicos opioides + benzodiazepínicos. O risco de sedação (TATRO, 2011) e depressão respiratória aditiva é causado pela depressão do sistema nervoso central (SNC), em efeito sinérgico dos dois grupos de fármacos. Hipotensão, sedação profunda e coma foram relatados após o uso de meperidina + benzodiazepínicos. A meperidina é um analgésico e sedativo narcótico cujo efeito no SNC e na musculatura lisa se assemelha ao da morfina – informações do fabricante (MICROMEDEX, 2012). Ernst e colaboradores (2002) descrevem investigações de mortes de pacientes utilizando metadona nos anos de 1990 a 1993, em que 74% das mortes acidentais foram causadas por uma combinação de metadona e outros fármacos, como benzodiazepínicos, sugerindo um maior risco de morte prematura na utilização de metadona com essa classe de medicamentos.

Também Mikolaenko e colaboradores (2002) relatam que, de um total de 101 mortes associadas com o uso metadona, em 60 pacientes foram detectados também benzodiazepínicos e outros fármacos; em 30 casos, apenas benzodiazepínicos foram detectados como co-intoxicante. Nos casos de associação, a concentração média de metadona foi 2 vezes maior que quando detectada sozinha no sangue (0,599 mg/L *versus* 0,27 mg/L). Metadona e benzodiazepínicos competem pelos mesmos receptores e, em terapias prolongadas e altas doses, a concentração de metadona pode aumentar ainda mais, devido à inibição enzimática do seu metabolismo.

Em pesquisa no Pubmed “methadone + benzodiazepines” foram encontrados diversos artigos tratando do abuso de metadona e investigações das mortes em consequência do abuso desta e uso concomitante com outros medicamentos/drogas. A busca específica por “morphine + benzodiazepines” não registrou casos recentes.

Outro possível mecanismo de interação entre morfina e benzodiazepínico envolveria o antagonismo da ação analgésica da morfina, pela ativação de receptores GABA-A (ácido gama-aminobutírico tipo A) pelos benzodiazepínicos. Segundo Palaoglu e Ayhan (1986), isto pode diminuir o efeito analgésico dos opioides administrados no pós-operatório. Grant e colaboradores (2004), em investigações forenses, encontraram maiores concentrações

sanguíneas de morfina livre quando benzodiazepínicos também eram detectados. Segundo estes últimos autores, o mecanismo pelo qual esses fármacos interagem ainda não está completamente elucidado.

Outras evidências:

- hipotensão severa foi relatada com a coadministração de midazolam e fentanila em neonatos (informação do fabricante, segundo Micromedex (2012).
- O uso concomitante de propofeno e alprazolam foi associado a aumento de mais de 50% no tempo de meia-vida do alprazolam (11 vs 18 horas), o que pode levar à excessiva depressão respiratória (ABERNETHY et al., 1982). Isto sugere, provavelmente, outro mecanismo de interação. O propofeno é um analgésico sintético, não mais utilizado nos Estados Unidos devido à fraca ação analgésica, aos efeitos adversos, bem como complexa farmacodinâmica, farmacocinética e interações medicamentosas (BARKIN; BARKIN; BARKIN, 2006).

Esta interação continua sem evidências clínicas significativas especificamente para *morfina* + clonazepam, e necessita mais estudos para a compreensão de todos os seus efeitos e mecanismos. Entretanto, por ser uma interação potencial de grupo e como o efeito de depressão respiratória é, já por si, perigoso, tendo em vista o mecanismo aditivo de ação, o risco de interação deve ser considerado. Assim, seriam justificados alertas em sistemas eletrônicos de prescrição para conhecimento do médico e do farmacêutico clínico, a fim de que se possam monitorar os parâmetros respiratórios e agir com precisão na diminuição da dose ou substituição dos fármacos. Em pós-operatório, quando opioides e benzodiazepínicos forem utilizados concomitantemente, deve-se considerar a possibilidade de que o efeito analgésico seja diminuído.

### 5.6.11 Anlodipino + sinvastatina

[Início: rápido; documentação: boa]

O efeito esperado da interação é a exacerbação de efeitos adversos da sinvastatina, como miopatias e rabdomiólise. A administração simultânea dos medicamentos parece elevar a AUC e Cmax da sinvastatina. A exposição à sinvastatina e ao seu metabólito

aumentaram 80% e 60%, respectivamente, em um estudo farmacocinético (MICROMEDEX, 2012). Anlodipino e sinvastatina são metabolizados pela CYP 3A4.

A rabdomiólise clinicamente relevante induzida pelo uso de estatinas é incomum, porém, é um efeito importante que ameaça a vida do paciente. Schreiber e Anderson (2006) relatam um caso na Califórnia, envolvendo um homem de 69 anos que procurou o serviço de emergência por apresentar mialgia severa e difusa, que o impedia de caminhar, e pelo fato de sua urina apresentar-se com cor escura nos últimos dias. Entre os medicamentos que utilizava estavam ciclosporina, sinvastatina e anlodipino. Ele fizera uso de atorvastatina por mais de 3 anos sem qualquer queixa de efeito adverso, e a troca pela sinvastatina ocorreu por mudança de plano em seu seguro de saúde. As potenciais interações foram discutidas, e concluiu-se que o anlodipino contribuiu para a ocorrência da rabdomiólise, mas o efeito poderia ter sido ocasionado principalmente pela interação ciclosporina + estatina, que é mais comum.

Este relato evidencia que o efeito aditivo das interações entre vários medicamentos pode levar a complicações sérias, e na maioria das vezes evitáveis, aumentando o prejuízo para pacientes e instituições.

Mialgia e fraqueza muscular são sinais que precedem a síndrome da rabdomiólise. Mioglobínúria, CK e níveis de potássio elevados, acidose, hiperuricosúria e aparecem com a progressão da destruição tecidual. Reciprocamente, o declínio desses parâmetros também serve para monitorar o sucesso terapêutico e a recuperação da síndrome da rabdomiólise (HOHENEGGER, 2012).

As mais bem-sucedidas intervenções terapêuticas para a rabdomiólise são conservadoras e incluem tratamento da causa-base, prevenção da insuficiência renal aguda, correção de distúrbios eletrolíticos (hipercalcemia severa), tratamento da acidose metabólica e manejo de outras complicações coexistentes (YIANNIS et al., 2008).

No caso específico de sinvastatina + anlodipino, sugere-se que a dose de sinvastatina não ultrapasse 20 mg/dia. Pacientes fazendo uso de sinvastatina 80 mg por períodos superiores a 1 ano e que precisam iniciar a terapia com anlodipino devem trocar o regime terapêutico por outra estatina com menor potencial de interações medicamentosas (MICROMEDEX, 2012). No HU/UFSC, no período

de 1 ano, esta interação teve 18 eventos potenciais entre as prescrições analisadas e poderia ser investigada dentro do hospital quanto à efetiva ocorrência de tais efeitos adversos, já que há parâmetros objetivos para serem avaliados. Esta interação não é relatada no *Drug Interaction Facts* (2011).

### 5.6.12 Amitriptilina + tramadol

[Início: rápido; documentação: razoável]

Esta interação apresentou uma frequência de 17 eventos potenciais na amostra analisada.

De início rápido, o efeito desta interação segundo o Micromedex (2012) é o aumento do risco de convulsões, elevação nas concentrações de tramadol, e diminuição do seu metabólito ativo (M1) pela inibição da CYP 2D6. Alguns medicamentos, inclusive antidepressivos tricíclicos, reduzem o limiar convulsivo e podem precipitar convulsões quando utilizados com tramadol. Também, espera-se que os efeitos adversos do tramadol sejam mais pronunciados (ex.: sedação e depressão respiratória), além da diminuição da analgesia. A documentação sobre a interação, no entanto, é considerada apenas razoável.

Já segundo TATRO (2011), a combinação pode causar síndrome serotoninérgica (sintomas: agitação, alteração da consciência, ataxia, mioclonia, tremores e reflexos hiperativos), e o mecanismo seria pela adição de efeitos serotoninérgicos desses fármacos, já que o tramadol também é um fraco inibidor da recaptção de serotonina (GUTSTEIN; AKIL, 2002). A IM se baseia em um relato de caso de paciente fazendo uso há vários anos de amitriptilina e que, após iniciar tratamento com o tramadol, desenvolveu sintomas relacionados com a síndrome (confusão, convulsões, taquicardia), com piora gradativa dos sintomas e que resultou em morte (KITSON e CARR, 2005). Como manejo, se o uso não puder ser evitado, deve-se monitorar cuidadosamente os pacientes em relação aos sintomas da síndrome, a qual requer atenção médica e cuidados imediatos, incluindo a retirada dos fármacos serotoninérgicos. Administração de ciproptadina (agente antiserotoninérgico) pode ser útil.

O tramadol é um análogo sintético análogo da codeína e parece ser um pró-fármaco ativado pela CYP 2D6. A inibição desta isoenzima por outros fármacos ou a supressão genética deste grupo de enzimas pode levar a um decréscimo no efeito analgésico do tramadol (ARMSTRONG, WYNN, SANDSON, 2009). Isso foi relatado por Poulsen e colaboradores (1996), que compararam o nível de dor e a concentração do metabólito M1 do tramadol em modelos de dor com metabolismo expressivo de CYP 2D6 versus modelos com metabolismo reduzido. As diferenças foram significativas, evidenciando-se o importante papel do CYP 2D6 no metabolismo do tramadol, e seu efeito na dor induzida experimentalmente.

Antidepressivos tricíclicos são metabolizados por diversas enzimas, e a amitriptilina tem metabolismo hepático envolvendo o CYP 2D6 (MICROMEDEX, 2012), mas é uma inibidora menos potente do que paroxetina e fluoxetina (OESTERHELD, 2009).

Tjäderborn (2007) relata casos de análise forense em mortes que envolveram concentrações tóxicas de tramadol. Em oito mortes (47% dos casos investigados), medicamentos envolvidos no sistema serotoninérgico estavam presentes. Inibidores da recaptação de serotonina estavam envolvidos em quatro casos, e antidepressivos tricíclicos, em dois casos. Apesar de não poder se afirmar com certeza que as concentrações tóxicas de tramadol foram devidas a interação medicamentosa, tal suspeita foi levantada.

Conforme a literatura consultada, o mecanismo da interação permanece não completamente elucidado, porém, as duas hipóteses cogitadas pesam na recomendação de evitar, sempre que possível, o uso de tramadol + antidepressivos tricíclicos (amitriptilina), pois o efeito desta interação é sempre grave, e pode ser evitado.

### **5.6.13 Fluconazol + sulfametoxazol/trimetoprima**

[Início: não especificado; documentação: razoável]

Na amostra deste estudo, 13 pacientes utilizaram esta combinação que poderia levar a prolongamento do intervalo QT. Entre os efeitos adversos esperados para o uso isolado de fluconazol estão alterações no intervalo QT e risco de *torsades de pointes* (MICROMEDEX, 2012). Há relatos de casos de alterações cardiovasculares induzidas por fluconazol em pacientes com fatores de risco conhecidos para arritmia (KHAZAN; MATHIS, 2002) e que

o utilizaram juntamente com outros fármacos que tem o potencial de alterar o intervalo QT e provocar *torsades de pointes*, como alguns antiarrítmicos, psicotrópicos, anti-histamínicos, antimicrobianos e antimaláricos, entre outros (YAP; CAMM, 2003; WASSMANN; NICKENIG; BOHM, 1999). No rol de efeitos adversos mais comuns da associação sulfametoxazol/trimetoprima não constam efeitos no sistema cardiovascular, porém há um caso relatado (LOPEZ et al., 1987) de prolongamento no intervalo QT e *torsades de pointes* para esta associação. A interação de fluconazol com sulfametoxazol/trimetoprima não está descrita no *Drug Interaction Facts* e as referências acima citadas são as únicas que embasam a documentação no Micromedex®. A falta de mais relatos na literatura sobre esta interação deixa dúvidas sobre a sua relevância clínica, sendo talvez interessante verificar os prontuários dos pacientes deste estudo que receberam as duas medicações concomitantemente, a fim de buscar relatos sobre eventuais arritmias.

#### 5.6.14 Digoxina + espironolactona

[Início: tardio; documentação: boa]

A espironolactona, um diurético poupador de potássio metabolizado em canrenona, é frequentemente utilizada juntamente com a digoxina para tratamento de várias condições, inclusive insuficiência cardíaca congestiva. A digoxina, por sua vez, é um glicosídeo cardíaco usado frequentemente por sua ação inotrópica positiva em indivíduos com insuficiência cardíaca e para diminuir o ritmo ventricular e palpitação (*flutte*) (DASGUPTA, 2006).

Segundo o Micromedex®, o uso concomitante de ambos pode aumentar o risco de toxicidade pela digoxina (náusea, vômitos, arritmias cardíacas). Já para Tatro (2011), o efeito inotrópico negativo da espironolactona pode atenuar o efeito inotrópico positivo da digoxina e os níveis plasmáticos da digoxina também poderiam aumentar. Além disso, a espironolactona pode interferir na determinação por radioimunoensaio da digoxina, resultando em níveis falsamente elevados deste fármaco; tal interferência é devida à similaridade estrutural da espironolactona com a digoxina e com seu metabólito. Em suma, existem três possíveis mecanismos de interação para esta combinação.

Para basear os mecanismos de interação supracitados, são relatados alguns estudos. Headman e colaboradores (1992) constataram redução da depuração renal de digoxina em 13% quando utilizada concomitantemente com a espironolactona. Waldorff e colaboradores (1978) também evidenciaram diminuição da depuração plasmática e renal, além do volume de distribuição da digoxina e ainda relataram concentrações plasmáticas aumentadas de digoxina. Devido à indisponibilidade do texto do artigo em versão eletrônica (foi publicado em 1978), não se pode excluir que a análise dos níveis plasmáticos tenha sido realizada por radioimunoensaio. Os últimos autores sugerem que a dose da digoxina deve ser reduzida durante o tratamento com a espironolactona, a não ser que esta última diminua a sensibilidade miocárdica à digoxina.

Em outra publicação, Warldorff e colaboradores (1983) relatam que a redução da secreção tubular da digoxina atenua o efeito inotrópico positivo da mesma, apesar de ser uma inibição menor que a causada pela amilorida; por sua vez, o triantereno (outro diurético poupador de potássio) não inibiria o inotropismo da digoxina, sendo assim uma alternativa à espironolactona. O manejo, segundo Tatro (2011), inclui ajustar a dose da digoxina (se necessário) e monitorar os pacientes de perto, além de estar alerta a níveis falsamente elevados de digoxina no exame radioimunoensaio, que podem levar a ajustes desnecessários em resposta a esse aumento laboratorial.

A maioria dos estudos, entretanto, apenas discute a interferência analítica da espironolactona na determinação da digoxina (STEIMER; MÜLLER; EBER, 2002; DASGUPTA, 2006; DASGUPTA; JOHNSON, 2010;).

### 5.6.15 Carvedilol + fenoterol

[Início: não especificado; substanciação: teórica]\*

\**substanciação* em vez de *documentação*, pois esse é o sistema de classificação antigo de interações, o qual continua em voga para fármacos com poucas informações no Micromedex®.

Esta interação traz uma particularidade interessante: os efeitos farmacológicos de ambos os fármacos são diametralmente opostos, e cada um afetaria prejudicialmente a condição para qual o outro foi prescrito (HAWKINS et al., 2011; MICROMEDEX, 2012).



O fenoterol tem informações limitadas na base de dados Micromedex, assim como a dipirona, porque pode não estar disponível para comercialização nos Estados Unidos (devido a descontinuidade, recolhimento de produto, retirada voluntária ou *status* investigativo, entre outros). Entretanto, o fenoterol figura na lista dos 10 medicamentos mais prescritos no Hospital Universitário da UFSC (tabela 2). Utilizado na maioria das vezes juntamente com o ipratrópio na nebulização, comumente aparece nas prescrições com a observação “SN” ou “ACM”.

A insuficiência cardíaca (IC) e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são patologias que tem como pilares terapêuticos betabloqueadores e beta-agonistas, respectivamente. Os efeitos a curto e a longo prazo do bloqueio de receptores beta são inotropismo negativo agudo, que precede a melhora da função sistólica do ventrículo esquerdo. Betabloqueadores também protegem do efeito de elevações crônicas de catecolaminas e estimulam a supra-regulação dos receptores beta. Beta-agonistas, por sua vez, exercem os efeitos farmacológicos contrários: induzem a infra-regulação e dessensibilização dos receptores beta (HAWKINS et al., 2011).

Doses de nebulização são 10 vezes maiores do que em inaladores convencionais, segundo a revisão de Hawkins e colaboradores (2011). Efeitos adversos sistêmicos são dose-dependentes e a absorção pulmonar evita o metabolismo de primeira passagem. Esses medicamentos podem precipitar arritmias e isquemia do miocárdio, entretanto para a administração de agonistas beta-2 em pacientes com IC não há relatos de significativos efeitos adversos.

Nas recomendações clínicas, os mesmos autores enfatizam os benefícios potenciais do uso de betabloqueadores em pacientes com IC, reduzindo mortalidade em 35%. Mesmo DPOC moderada e severa não contraindicariam o uso de betabloqueadores, devendo ser iniciados em baixas doses, gradualmente aumentadas, e preferindo-se os cardioseletivos (o carvedilol não possui seletividade para um subtipo de receptores).

Buscas por “carvedilol and fenoterol drug interaction” e “beta-blockers and beta-agonists drug interaction” foram realizadas nas bases *Science Direct* e *Pubmed*, mas estudos indicando o uso concomitante desses dois fármacos ou descrevendo efeitos da interação não foram encontrados. Há necessidade de maiores

investigações para verificar se a interação é capaz de reduzir de fato a efetividade de um ou ambos os fármacos, exacerbando a doença de base que está sendo tratada.

Em pacientes asmáticos ou com DPOC, os beta-bloqueadores podem produzir broncoespasmo, e atenção deve ser dada a essa situação. Por isso, o uso de beta-bloqueadores geralmente não é recomendado em pacientes tratados com agonistas beta-2. Entretanto, nesses mesmos pacientes, se não houver alternativas e se o uso concomitante for requerido, a recomendação seria de utilizar um beta-bloqueador beta-seletivo e monitorar sintomas (MICROMEDEX, 2012).

O *Drug Interaction Facts* (2011) não discute esta interação.

## 5.7 POTENCIAIS INTERAÇÕES MODERADAS E SECUNDÁRIAS

Em conjunto, as PIM de severidade moderada e secundária representam 65,9% do total de PIM – em números absolutos são quase 2.000 interações (ou quase 2/3 do total). A CM1 teve uma média de 54,5% dessas PIM nos quatro trimestres estudados, enquanto a CM2 teve a média mais próxima da geral, 65,0%. No total foram 379 combinações diferentes, com diversas frequências de eventos.

A tabela 10 mostra as PIM moderadas com mais de 20 eventos registrados nas amostras do estudo. São 20 combinações diferentes, sendo oito combinações relacionadas com o ácido acetilsalicílico (totalizando 332 eventos). Não por acaso esse é o medicamento mais envolvido com potenciais interações em nosso estudo (tabela 3). Interações do AAS com fármacos anti-hipertensivos devem ser avaliadas com cautela, pois a dose do AAS na maioria absoluta das prescrições é baixa: 200 mg ou menos; e o resultado esperado para a interação seria a diminuição do efeito anti-hipertensivo, em decorrência da inibição da síntese de prostaglandinas resultar também na diminuição de prostaglandinas com ação fisiológica de vasodilatação. Esta PIM é de grupo (*AINE + anti-hipertensivos*) e as referências na literatura são de doses anti-inflamatórias, enquanto nos pacientes cujas prescrições analisamos a dose do AAS é inferior. Avanzini (2000), Leinonen (2011) e respectivos colaboradores tiveram resultados semelhantes em seus estudos: não foram encontradas diferenças significativas de efeitos

deletérios no controle da pressão arterial em indivíduos em regime terapêutico de baixas doses de AAS + *medicações anti-hipertensivas* (iECA, bloqueadores de canais de cálcio, diuréticos) comparados com pacientes que não receberam AAS. Para Leinonen e colaboradores (2011) o AAS pareceu ser um preditor de uma pressão diastólica mais baixa, em uma análise multivariada.

As interações como enalapril ou captopril + furosemida ou + hidroclorotiazida, provavelmente são utilizadas intencionalmente para o controle da pressão arterial. O alerta em sistema eletrônico de prescrição a respeito da interação poderia ser de fato importante quando se inicia a terapia, já que o efeito seria a hipotensão postural na primeira dose (MICROMEDEX, 2012).

Outra PIM interessante clinicamente é *digoxina + furosemida*, comumente aplicada na prática; seus efeitos devem ser monitorados para evitar complicações e toxicidade da digoxina. A interação da digoxina com o medicamento mais prescrito – metoclopramida pode levar a interferência na absorção intestinal da digoxina, como demonstra MANNINEN e colaboradores (1973), em seu estudo na qual houve redução de 36% na concentração da digoxina quando administrada conjuntamente com a metoclopramida.

As interações envolvendo a dipirona são controversas. Há muito tempo a dipirona não é mais comercializada nos Estados Unidos, e a base Micromedex® é estadunidense. Com a reformulação da plataforma (antes versão 1.0, agora Micromedex® 2.0) as interações envolvendo a dipirona foram suprimidas. Na pesquisa de múltiplas interações simultaneamente (ferramenta disponível na base DrugReax) a dipirona não aparece como opção de medicamento (nem como “dipyron”, nem pela Denominação Comum Internacional “metamizole”), tendo-se que buscar separadamente informações na monografia do fármaco disponível na base DrugDex, do sistema Micromedex®.

Tabela 10. Dados de interações medicamentosas potenciais com 20 eventos ou mais envolvendo severidade moderada ou secundária, dispostos em ordem alfabética.

|                               | <b>Interação</b>                 | <b>Fr.</b> | <b>Sev</b> | <b>Doc.</b> | <b>Efeito</b>   |
|-------------------------------|----------------------------------|------------|------------|-------------|---|
| <b>Ácido Acetilsalicílico</b> | captopril/<br>enalapril          | 51/61      | M          | E           | Diminuição da efetividade do captopril/enalapril  |
|                               | enoxaparina<br>sódica            | 24         | M          | B           | Aumento do risco de hemorragia e do risco de hematoma no neuroeixo quando há procedimento de anestesia.           |
|                               | espironolactona                  | 21         | M          | R           | Diminuição da eficácia da espironolactona.  |
|                               | furosemida                       | 48         | M          | B           | Diminuição da eficácia diurética e anti-hipertensiva.   |
|                               | insulina NPH/<br>insulina humana | 32/67      | M          | R           | Hipoglicemia (depressão do SNC, convulsões).  |
|                               | prednisona                       | 28         | M          | B           | Aumento do risco de ulceração gastrointestinal e concentrações séricas subterapêuticas do ácido acetilsalicílico. |
| <b>Captopril</b>              | furosemida                       | 34         | M          | B           | Hipotensão postural (primeira dose).  |
|                               | hidroclorotiazida                | 31         | M          | B           | Hipotensão postural (primeira dose).  |

Tabela 10. (Continuação) Dados de interações medicamentosas potenciais com 20 eventos ou mais envolvendo severidade moderada ou sesecundária, dispostos em ordem alfabética.

|                   |                           |    |   |   |   |
|-------------------|---------------------------|----|---|---|---|
| <b>Digoxina</b>   | furosemida                | 23 | M | B | Toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas).   |
|                   | metoclopramida            | 26 | M | B | Diminuição das concentrações de digoxina.   |
| <b>Dipirona</b>   | levofloxacino             | 45 | M | T | O uso concomitante de quinolonas e AINE pode resultar em maior risco de estimulação do sistema nervoso, e convulsões. |
|                   | varfarina sódica          | 21 | M | T | O uso de varfarina e AINE aumenta o risco de sangramentos.  |
| <b>Enalapril</b>  | furosemida                | 67 | M | B | Hipotensão postural (primeira dose).  |
|                   | hidroclorotiazida         | 22 | M | B | Hipotensão postural (primeira dose).  |
| <b>Fenitoína</b>  | ranitidina                | 20 | S | B | Aumento das concentrações de fenitoína.   |
| <b>Furosemida</b> | cloridrato de hidralazina | 36 | S | B | Resposta diurética reforçada para furosemida.   |
|                   | hidrocortisona            | 30 | M | R | Hipocalemia.  |

Fr = frequência de eventos. Sev=severidade. M = Moderada. S = secundária. Doc = documentação. E = excelente. B = boa. R = razoável. T = substanciação teórica. AINE = anti-inflamatórios não eesteroidais. SNC = sistema nervoso central.

Adicionalmente, em acessos às interações da dipirona incluídas na base em diferentes datas (maio, junho, agosto e setembro de 2011) observaram-se diferenças significativas no número de interações: de 134 diferentes PIM em junho, a menos de 50 em agosto de 2011 – PIM com medicamentos anti-hipertensivos haviam sido retirados nesta ocasião. Algum tempo depois, essas últimas voltaram a fazer parte da lista. O que se pode notar é que a maioria absoluta das PIM listadas não envolve diretamente a dipirona e sim, outros AINE, sendo o efeito extrapolado para a dipirona. Hoje sabe-se que este fármaco tem o mecanismo de ação diferente de AINE típicos (PIERRE et al., 2007), e inclusive a própria dipirona pode causar hipotensão, e, conforme Gozzoli e colaboradores, (2004) e Cruz e colaboradores (2002), portanto, não causaria a diminuição do efeito anti-hipertensivo, como mencionado na base. Esta flutuação causa estranheza, assim como o possível viés devido a uma classificação antiga da dipirona entre os anti-inflamatórios não-esteroidais. Atualmente, a dipirona é classificada como analgésico antipirético na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (2010). Da mesma forma, as observações para interações envolvendo a dipirona citadas na tabela 10 (coluna “Efeito”) referem-se ao uso concomitante de *AINE + levofloxacino* e *AINE + varfarina*. Para fundamentar esta última interação, a base utiliza uma referência de 1985 – a cujo texto não se teve acesso, mas cujo resumo afirma não ter havido alteração na atividade anticoagulante da femprocumona com o uso de dipirona. Mesmo assim, a base recomenda cuidado ao utilizar a combinação *varfarina + dipirona* (MICROMEDEX, 2012).

Para a interação *dipirona + levofloxacino* não foram encontradas evidências específicas nas bases de dados, apenas estudos de quinolonas com outros AINE, portanto para avaliar a relevância desta possível interação são necessárias maiores investigações.

Como visto, as PIM moderadas, juntamente com as consideradas leves são a maioria entre as interações detectadas, ou seja, elas aparecem com uma grande frequência de eventos. É possível que haja muitas interações interessantes e mesmo desconhecidas nestas classes de severidade, que poderiam ser importantes inclusive para discussão com os médicos e outros profissionais da saúde, para que se prestasse mais atenção no sentido de tentar obter mais evidências a seu respeito. As PIM graves são, provavelmente, as mais conhecidas, mas inclusive pelo maior número e grande dispersão, as PIM moderadas e leves tendem a não receber tanta atenção. Este estudo, inclusive, não

objetivou discutir interações leves, mas pela alta frequência verificada, outros estudos que as incluíssem poderiam se mostrar relevantes.

## 5.8 ANTIBIÓTICOS E POTENCIAIS INTERAÇÕES

Com o objetivo de verificar se interações medicamentosas estariam contribuindo para a ineficácia terapêutica de alguns antibióticos, e assim poder auxiliar a Comissão de Infecção Hospitalar, fez-se um corte transversal nos resultados, a fim de analisar os efeitos relacionados em PIM envolvendo antibióticos. Foram encontradas 138 combinações diferentes, e o total de eventos relacionados com esta classe de medicamentos foi de 283, para as quais 39,9 % das PIM eram consideradas importantes ou contraindicadas.

Os antibióticos mais frequentemente envolvidos em interações são os representantes das quinolonas (ciprofloxacino e levofloxacino) e sulfametoxazol/trimetoprima.

Os resultados obtidos foram, de certa forma, inesperados: observamos que grande parte das PIM “importantes” ou “contraindicadas” envolvendo antibióticos tinha efeito no sistema cardiovascular (tabela 11), em geral levando ao prolongamento do intervalo QT. O mecanismo para a maioria das interações é aditivo em relação ao prolongamento do intervalo QT, efeito adverso de ambos os fármacos. Apesar da documentação da maioria das PIM ser apenas razoável e a frequência de uso simultâneo ser baixa, a recomendação é que se monitore o paciente através do eletrocardiograma. Para algumas interações não há opções de manejo, constando apenas que “a combinação deve ser evitada”, isso se relaciona também com a apenas “razoável” documentação. Ng e colaboradores (2010) apontaram alterações no intervalo QT para a maioria dos pacientes em unidades intensivas, por efeitos dos fármacos administrados. Portanto, o alerta à equipe clínica para as combinações entre medicamentos que podem aumentar ainda mais estes riscos deveria ser considerado.

Por sua vez, a tabela 12 mostra outros efeitos de PIM que estão envolvidas com antibióticos; a maioria destas tem documentação boa ou excelente.

Uma das PIM mais frequentes envolvem *quinolonas + agentes para o controle da diabetes*, como insulinas, já discutida na seção interações importantes (item 5.6.9) metformina e glibenclamida. Hiper-, mas principalmente hipoglicemia podem se manifestar como

desregulações oriundas do uso concomitante dessas duas classes. Um monitoramento mais rigoroso destes parâmetros, assim como a adequação da dose do agente antidiabético, se necessário, são recomendadas (MICROMEDEX, 2012). Lin, Hays e Spillane (2004) relatam hipoglicemia persistente por mais de 24 horas devido à interação de *ciprofloxacino* + *glibenclamida*. Micheli, Sbrilli e Nencini (2012) relatam dois casos de pacientes idosas (91 e 61 anos) em uso de metformina e glibenclamida (entre outros), tratadas com levofloxacino e depois de algumas doses deste último, tiveram seus níveis de glicose abaixo de 50 mg/dL, levando a coma e falta de responsividade, respectivamente. Os autores sugerem a necessidade urgente de uma revisão da segurança e tolerabilidade desta quinolona.

Também importantes, as interações entre macrolídeos ou ciprofloxacino com sinvastatina, que podem levar a efeitos exacerbados e tóxicos desta última (miopatias e rabdomiólise). A PIM *eritromicina/claritromicina* + *sinvastatina* é discutida na seção “Interações Contraindicadas”.

Já algumas PIM moderadas apresentam frequência maior, e algumas são capazes de alterar as concentrações séricas do antibiótico, o que poderia levar a problema de resistência. O peculiar efeito adverso das quinolonas pode se agravar com o uso simultâneo de corticoesteroides (no caso, prednisona e hidrocortisona); se o paciente apresentar dor e inflamação nos tendões, o antibiótico deve ser descontinuado (Micromedex®). Filippucci e colaboradores (2003), Kowatari e colaboradores (2004) e Kok, Bernard, van Arkel (2012), relatam de diferentes lugares do mundo, casos de ruptura bilateral do tendão de Aquiles em pacientes idosos (67, 76 e 65 anos), sem condições predisponentes, recebendo esta combinação de fármacos. Durey (2010) por sua vez, relata o caso de um paciente de 20 anos sofrendo do mesmo efeito, apenas com o uso de levofloxacino. O interessante é que em alguns casos, a ruptura de tendão se deu apenas 2 a 3 dias após o término da exposição à quinolona, e não durante o tratamento. Em nossa amostra, no período de 1 ano, 30 pacientes foram expostos a esta interação e devido à incapacitação física que este efeito pode causar, ao aumentar o risco de quedas e agravamento do quadro, pode elevar o tempo e custos hospitalares (e ainda, podendo ser evitada), esta interação poderia ser considerada importante de ser inserida em trabalhos de educação continuada. Tabela 11. Dados de exemplos de potenciais interações medicamentosas com efeito cardiotoxico envolvendo antibióticos.



| Interação                             |                               | Sev. | Doc. | Efeito  |
|---------------------------------------|-------------------------------|------|------|---|
| <b>Levofloxacino</b>                  | amiodarona                    | I    | R    | ↑ do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, <i>torsades de pointes</i> [forma letal de taquicardia ventricular], parada cardíaca). |
| <b>Metronidazol</b>                   | amiodarona                    | I    | B    |   |
| <b>Sulfametoxazol + trimetoprima</b>  | amiodarona                    | I    | R    |   |
| <b>Azitromicina</b>                   | clorpromazina                 | I    | R    | ↑ risco de prolongamento do intervalo QT.   |
| <b>Azitromicina</b>                   | fluconazol                    | I    | R    |   |
| <b>Azitromicina</b>                   | haloperidol                   | I    | R    |   |
| <b>Azitromicina</b>                   | lopinavir/<br>ritonavir       | I    | R    |   |
| <b>Ciprofloxacino / levofloxacino</b> | fluconazol                    | I    | R    |   |
| <b>Ciprofloxacino</b>                 | ondansetrona                  | I    | R    |   |
| <b>Claritromicina</b>                 | ondansetrona                  | I    | R    |   |
| <b>Norfloxacino</b>                   | octreotida                    | I    | R    |   |
| <b>Claritromicina</b>                 | sulfametoxazol + trimetoprima | I    | R    |   |
| <b>Sulfametoxazol + trimetoprima</b>  | fluoxetina                    | I    | R    |   |

Sev=severidade; Doc=documentação; I= ‘importante’; R=razoável; B= boa.

Tabela 12. Exemplos de dados de potenciais interações medicamentosas envolvendo antibióticos.

| <b>Interação</b>                     |                              | <b>Sev.</b> | <b>Doc.</b> | <b>Efeito</b>  |
|--------------------------------------|------------------------------|-------------|-------------|--|
| <b>Azitromicina</b>                  | sinvastatina                 | I           | B           | Risco de rabdomiólise  |
| <b>Levofloxacino</b>                 | varfarina<br>sódica          | I           | E           | ↑ do risco de hemorragia.  |
| <b>Ciprofloxacino</b>                | sinvastatina                 | I           | B           | ↑ risco de miopatia ou rabdomiólise.   |
| <b>Furosemida</b>                    | sulfato de gentamicina       | I           | B           | ↑ de concentrações gentamicina no plasma e em tecidos. Causa ototoxicidade e/ ou nefrotoxicidade.                          |
| <b>Sulfametoxazol + trimetoprima</b> | metotrexato                  | I           | E           | ↑ do risco de toxicidade de metotrexato (mielotoxicidade, pancitopenia, anemia megaloblástica).                            |
| <b>Ampicilina sódica + sulbactam</b> | omeprazol                    | M           | R           | Biodisponibilidade ↓ da ampicilina   |
| <b>Ciprofloxacino/ levofloxacino</b> | prednisona ou hidrocortisona | M           | E           | ↑ do risco de ruptura de tendão.   |
| <b>Levofloxacino</b>                 | dipirona                     | M           | T           | ↑ o risco de estimulação do SNC e crises convulsivas. Este risco pode ser agravado em pacientes predispostos a convulsões. |
| <b>Sulfametoxazol + trimetoprima</b> | zidovudina ou lamivudina     | S           | B           | ↑ das concentrações séricas do antiretroviral.   |
| <b>Sulfametoxazol + trimetoprima</b> | ciclosporina                 | M           | R           | ↑ nefrotoxicidade ou redução dos níveis séricos de ciclosporina e ↑ potencial do risco de rejeição do órgão.               |

Sev=severidade; Doc=documentação; I= ‘importante’; M= moderada; S=secundária; R=razoável; B= boa; E=excelente.T = substanciação teórica.

## 5.9 CONSIDERAÇÕES SOBRE INTERAÇÕES ENVOLVENDO CYP

No presente estudo, a maioria das interações envolvendo CYP era relacionada com a família 3A4. As PIM a seguir citadas são aquelas relacionadas com maior frequência de registros nesta análise.

Há evidência ou pelo menos suspeita de envolvimento de CYP450 3A4 em várias PIM, como: *fluoxetina* + *metoclopramida* (combinação contraindicada; inibição de CYP 3A4 pela fluoxetina), *claritromicina* ou *eritromicina* + *sinvastatina* (exacerbação de efeitos adversos da sinvastatina; claritromicina e eritromicina são fortes inibidores de CYP 3A4), *anlodipino* + *sinvastatina*, (causando potencialmente efeito de rabdomiólise). Ainda encontramos *carbamazepina* + *nifedipino* resultando na diminuição do efeito do nifedipino, já que o anticonvulsivante é um conhecido indutor enzimático.

No presente trabalho a dipirona (frequentemente envolvida com interações moderadas), foi um dos fármacos mais prescritos. Saussele e colaboradores (2007) sugerem que a dipirona induziria algumas formas de citocromo, como CYP 2D6 e CYP 3A4 com expressão de 3,8 e 2,8 vezes, respectivamente, em comparação com pacientes que não fizeram o uso do fármaco. Utilizando ensaios genéticos, os autores sugerem que o mecanismo de indução pela dipirona seria semelhante ao do fenobarbital, porém a hipótese requer mais estudos.

Para outras famílias de CYP, temos a *interação fluoxetina* + *varfarina* (severidade “importante”), já que a fluoxetina também é inibidor de CYP 2C9; *metoclopramida* + *tramadol*, com interferência da primeira no metabolismo do tramadol. Este se torna ativo depois de ser biotransformado pelo CYP 2D6, portanto medicamentos que inibem esta via (também a paroxetina, a fluoxetina e, em menor nível, a amitriptilina) podem modificar o efeito e toxicidade do tramadol (menor efeito analgésico e aumento dos efeitos adversos, como convulsões). Tramadol e amitriptilina estiveram em 17 potenciais eventos no presente estudo.

Apesar da crescente oferta de testes farmacogenéticos oferecidos por laboratórios, Agrawal (2012) cita importantes desafios associados à implementação efetiva de tais testes na prática clínica.

Entre eles estão a validação clínica e confiança na genotipagem, acesso ao serviço de testes, uniformidade e clareza na interpretação dos mesmos, e educação dos clínicos e pacientes. Além disso, haveria a necessidade da análise de diversas mutações em vez de mutações únicas, já que mutações farmacogenéticas podem incluir vários polimorfismos de um único nucleotídeo. Outro desafio seria assegurar a qualidade e garantir a referência do material para desenvolvimento, validação, controle de qualidade e proficiência dos testes.

Por outro lado, em Florianópolis já existem empresas disponibilizando testes farmacogenéticos para medicina personalizada. A empresa ‘GnTech tests®’ intermedia estes exames, com amostra enviada diretamente a laboratórios dos Estados Unidos para avaliar as variantes genéticas individuais em pacientes cardíacos (teste para varfarina, clopidogrel, anti-hipertensivos, beta-bloqueadores, estatinas, entre outros), antidepressivos e antipsicóticos, analgésicos (opioides) e usuários de medicamentos para transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. Os fármacos para os quais há testes disponíveis são metabolizados por enzimas cujos genes apresentam polimorfismos conhecidos na literatura. O resultado do exame, depois de um cálculo de 4.000 algoritmos e dados atualizados sobre os medicamentos e as variantes, mostra o perfil de metabolização dos genótipos: lento, intermediário, extensivo e ultrarrápido, acompanhado por uma tabela-matriz de interações a fim de subsidiar o médico nas melhores escolhas terapêuticas para o paciente. Atualmente, o teste é procurado principalmente por usuários crônicos irresponsivos a doses usuais nos tratamentos, que não se encaixam em esquemas terapêuticos comuns. Já se estuda a possibilidade de inclusão dos testes farmacogenéticos em planos de saúde da região (a exemplo do que já se faz nos Estados Unidos) e sua implantação e oferta no SUS, a fim de reduzir os custos com hospitalizações por RAM ou ineficácia terapêutica, e diminuir o sofrimento e danos intangíveis aos pacientes que não se adequam a doses normais, conforme informado por Cristiane Lavado (2012).

## 5.10 PIM RELEVANTES E SEUS DESFECHOS

Foram pesquisados no sistema informatizado do HU os desfechos de pacientes em cuja prescrição foi detectada no mínimo

uma interação clinicamente relevante (“importante” e/ou contraindicada) em cada Clínica Médica.

No total, foram analisados os desfechos de 445 pacientes: 337 (75,7%) tiveram alta (aí incluídas as altas por decisão médica, para tratamento ambulatorial ou por fuga) e 73 foram a óbito (16,4%). Não foi possível identificar o desfecho para 22 (4,94%) pacientes; isto pode ser devido a erros no sistema ou eventualmente à coleta incorreta do número de prontuário. Os 15 pacientes restantes (menos de 4%) foram transferidos para tratamento em outro hospital.

Na CMI, foram 120 pacientes expostos a potenciais interações graves, sendo que 75,8% tiveram alta e 15% foram a óbito, percentuais muito semelhantes àqueles observados para CM3: 77,8% de altas e 15,6% de óbitos. A CM2 obteve poucos pontos percentuais a mais nos óbitos (18,4%), o que poderia estar relacionado às especialidades médicas desta clínica: hematologia (pacientes leucêmicos) e neurologia (pacientes que sofreram acidente vascular cerebral, por exemplo). Os gráficos 8, 9 e 10 mostram a dispersão dos desfechos em relação ao número de dias de hospitalização. Cada ponto do gráfico representa um paciente e um único desfecho.

Gráfico 8 Dados do número de potenciais interações medicamentosas, tempo de hospitalização e desfechos clínicos na CMI. Dado discrepante suprimido do gráfico: óbito (1 PIM, 296 dias).

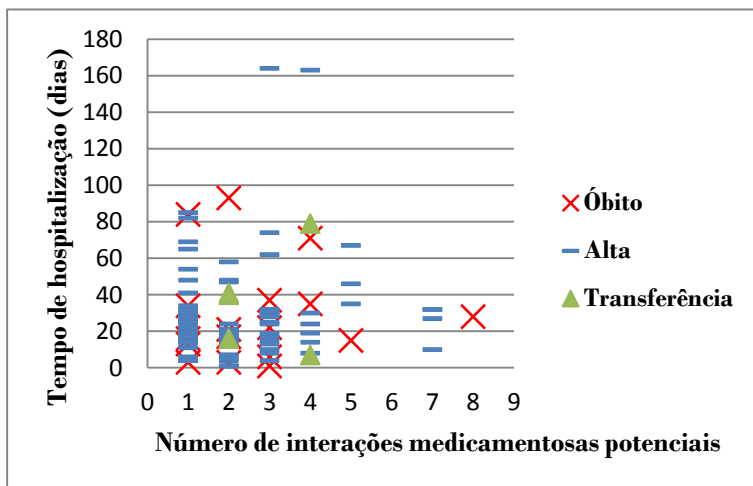


Gráfico 9 Dados do número de potenciais interações medicamentosas, tempo de hospitalização e desfechos clínicos na CM2. Dados discrepantes suprimidos: óbito (1 PIM, 94 dias); óbito (1 PIM, 95 dias); alta (9 PIM, 8 dias).

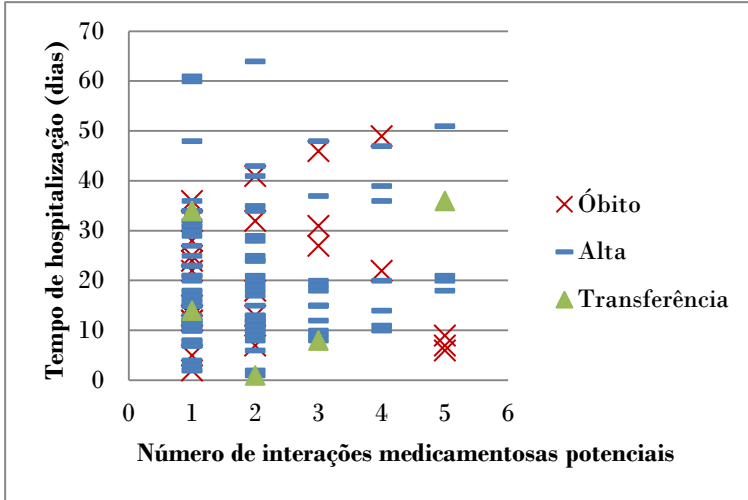
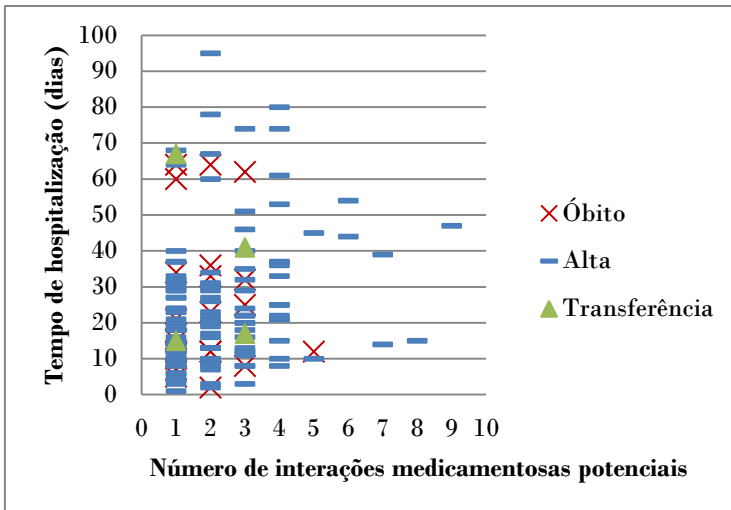


Gráfico 10. Dados do número de potenciais interações medicamentosas, tempo de hospitalização e desfechos clínicos na CM3. Dados discrepantes suprimidos: alta (2 PIM, 114 dias); alta (2 PIM, 115 dias); óbito (5 PIM, 112 dias).



Dentro da análise de desfechos, a fim de uma comparação qualitativa, foram analisadas quais as PIM mais frequentes em pacientes que tiveram alta e entre aqueles que foram a óbito, porém apenas nas prescrições que continham três ou mais PIM graves. Os gráficos 11 e 12 mostram as combinações mais frequentes.

Gráfico 11. Potenciais interações medicamentosas graves (contraindicadas ou *importantes*) mais frequentes em pacientes que tiveram alta. AAS = ácido acetilsalicílico, iECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina, nortrip = nortriptilina. Aten = atenolol. Fenot = fenoterol. A/B = fármaco A ou fármaco B. Em barras escuras: interações comuns a pacientes que foram a óbito. Em barras claras: demais interações frequentes.

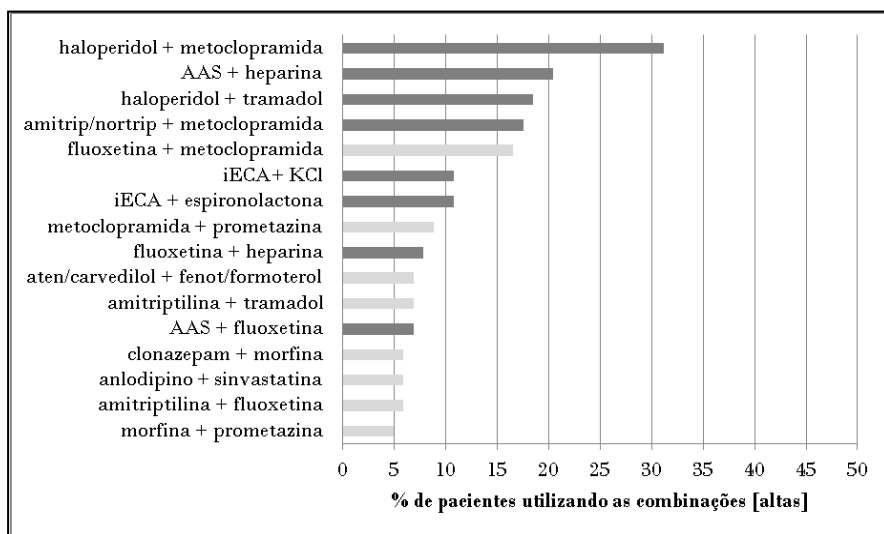
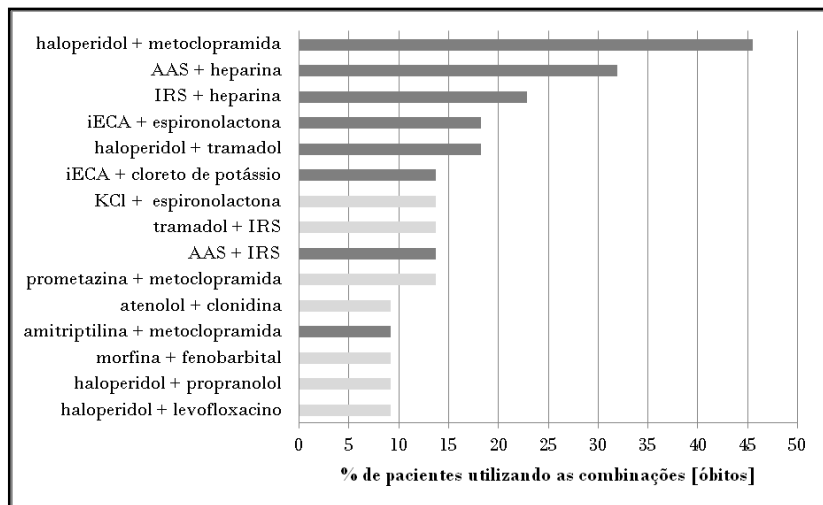


Gráfico 12. Potenciais interações medicamentosas graves (contraindicadas ou *major*) mais frequentes em pacientes que foram a óbito. AAS = ácido acetilsalicílico. IRS= inibidor da recaptção de serotonina. iECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina. KCl = cloreto de potássio.



As barras escuras, nos dois gráficos (11 e 12) se inter-relacionam, indicando as interações comuns aos dois grupos de pacientes (de óbitos e de altas). Em geral, as interações comuns se expressam em uma porcentagem maior no grupo dos óbitos.

No gráfico 12, a barra que mais chama atenção é a combinação *haloperidol + metoclopramida*. Pode-se observar que quase 50% dos pacientes que foram a óbito tinham em sua prescrição esta interação. Em pacientes com desfecho de alta o percentual foi de cerca de 30%. Como a metoclopramida é um dos fármacos que com frequência era prescrito com a observação “se necessário”, não se pode afirmar que os pacientes receberam de fato a medicação e estiveram em risco. Ela é uma das PIM mais frequentes na população amostral estudada (91/1075). O uso concomitante é considerado contraindicado, pois causa aumento de efeitos extrapiramidais ou do risco de síndrome neuroléptica maligna. O manejo recomendado é a descontinuação da metoclopramida. A documentação da PIM é considerada razoável, faltam estudos para comprovar sua relevância



clínica. Porém, a metoclopramida isoladamente já implica o risco do desenvolvimento dos efeitos acima citados. Conforme alerta em fevereiro de 2009 pelo FDA via MedWatch (FDA, 2009), o uso crônico ou em altas doses de metoclopramida está associado a movimentos involuntários e repetitivos e raramente reversíveis, e um alerta nas bulas aos usuários e profissionais da saúde teve que ter sido adicionado pelo fabricante, além da avaliação de risco. Alertas especificamente sobre as interações com a metoclopramida que poderiam desencadear esses efeitos não foram encontrados no acervo do FDA. As referências do Micromedex® para esta interação são baseadas em informações do fabricante, que por sua vez podem ter se baseado no alerta de 2009. A investigação mais detalhada desta PIM poderia ser interessante no âmbito do HU/UFSC, considerando os dados acima e a elevada prescrição da metoclopramida nas clínicas médicas da instituição.

A combinação *AAS + heparina* ocupa o 2º lugar nos dois grupos de pacientes. É uma interação “importante”, também frequente na população amostral geral (81/1075). O efeito é o aumento do risco de sangramento, mesmo com o ácido acetilsalicílico utilizado em baixas doses (MICROMEDEX, 2012). Em alguns pacientes que foram a óbito, esta combinação foi utilizada simultaneamente com sertralina ou fluoxetina, e apesar das evidências contraditórias quanto ao possível aumento do risco de sangramento, as combinações *heparina + IRS* e *AAS + IRS* também são consideradas PIM “importantes” devido ao mesmo efeito. O uso concomitante dos três fármacos implica duas possibilidades de interação com efeitos aditivos para o risco de sangramentos, de modo que a monitorização dos parâmetros da coagulação seria importante para a segurança dos pacientes. Estas PIM também seriam interessantes para avaliação futura no HU/UFSC.

Ainda em relação à questão de óbitos e interações medicamentosas, considerando a dificuldade de acesso aos prontuários (que devem ser solicitados em formulário específico, com antecedência e disponibilidade limitada a 30 prontuários por semana) foi feito um levantamento simples em prontuários de pacientes que tinham uma única interação grave ou contraindicada. Foram analisadas as causas de internação e causas de óbito de 30 pacientes. As interações mais comuns eram *haloperidol + metoclopramida*; *AAS + heparina* e *clonazepam + morfina*. A média de idade destes pacientes

era de 70 anos, a média do tempo de hospitalização foi de 39 dias e o número médio de medicamentos utilizados por eles em uma prescrição era de 11.

Insuficiência respiratória foi a causa primária do óbito em 10/30 pacientes, seguida por choque séptico, em 6/30 pacientes. Nestes e em outros óbitos não se pode relacionar diretamente os efeitos das interações com a causa da morte, exceto em um caso. É possível que a interação tenha contribuído para a piora do estado geral do paciente durante o período de internação, mas uma análise aprofundada não foi realizada, por falta de tempo e pela própria dificuldade de análise retrospectiva, inclusive pela possibilidade de falhas no processo de registro dos sinais e sintomas. Este caso é um exemplo de que falhas latentes no processo (ausência de certos profissionais para suporte, e falta de capacitação e atualização profissional), que inicialmente são apenas riscos, podem causar danos e contribuir para uma piora do estado geral do paciente.

O caso de óbito analisado foi de um homem de 69 anos, internado com edema generalizado devido a adenocarcinoma gástrico. Tinha hipertensão e longa história de tabagismo. Com um tempo de internação de 32 dias, em 16/10/2010 foram registrados relatos de alteração no padrão respiratório. O paciente fazia uso de *morfina* + *clonazepam*, interação “importante” com boa documentação e a razão do prontuário ter sido investigado. Entre os dias 16 e 21 de outubro (data do óbito) houve registros de alteração no padrão respiratório e apneia, e oxigenoterapia contínua foi requerida. No dia 17/10 houve a troca de clonazepam por diazepam. Nos mesmos dias a repetida indagação “hipotensão devido à morfina?”, feita por médico ou enfermeiro apareceu como observação adicional no prontuário. Três dias antes do falecimento, o paciente iniciou com febre e a última observação foi “teve apneia”. A causa primária da morte foi registrada como choque séptico, seguido das causas secundárias: obstrução intestinal e adenocarcinoma gástrico.

Conforme descrito no item 5.6 (Interações “importantes”), o uso de *clonazepam* + *morfina* foi uma das PIM mais frequentes, com 28 casos no total de prescrições analisadas no trabalho. O efeito prejudicial do uso de opioides + benzodiazepínicos seria depressão respiratória devido à depressão do sistema nervoso central. Sintomas como hipotensão, sedação profunda e até coma podem ser esperados no uso simultâneo, o que pode ter acontecido com o paciente

supracitado. Em uma análise superficial do caso, poderíamos pensar que o médico que prescreveu e/ou acompanhou o paciente não suspeitou da interação, o que poderia ser interpretado como “falta de conhecimento”, pela ótica do modelo do queijo suíço (ver item 6 *Considerações finais*). Porém, situações complexas exigem um olhar mais amplo, sistêmico e é possível que o médico tivesse consciência do risco e estivesse levando-o em conta.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido ao número de especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado, e ao tratamento dos pacientes com múltiplos medicamentos, inseguranças quanto à identificação de interações medicamentosas e seus potenciais efeitos afetam provavelmente a maioria dos profissionais. Na pesquisa científica, onde se processa a investigação de interações medicamentosas, a questão ainda constitui algo complexo, e em vias de aperfeiçoamento. Uma revisão da literatura sobre a prevalência de interações medicamentosas em serviços hospitalares, abrangendo estudos de 1990 a 2008, conclui que apesar do grande número de estudos em várias partes do mundo sobre a IM no ambiente hospitalar, há diferenças marcantes na forma em que os resultados são observados e apresentados. Em média 20% dos pacientes hospitalizados têm PIM em suas prescrições, mas apenas 4% sofrem dos efeitos provenientes de interações; em adição, há raras evidências sobre interações medicamentosas que ocorrem clinicamente. O estudo engloba quatro estudos brasileiros, um deles o de Cruciol-Souza e Thomson (2006) (ESPINOSA-BOSCH et al., 2012).

Segundo Hansten e Horn (2004), a maioria das PIM é previsível, e, portanto, possível de ser evitada. Porém, em uma terapia com muitos medicamentos, o objetivo de maximizar benefícios e reduzir os riscos pode ser algo complexo, e que depende de muitos processos e variáveis, podendo ocorrer erros em todas as etapas.

Questões complexas, como PIM, requerem olhares não pontuais, mas sistêmicos e, além disso, conhecimento do patamar e condição atual para a formulação de ações efetivas e bem estruturadas. A condição para aparecimento de reações adversas,

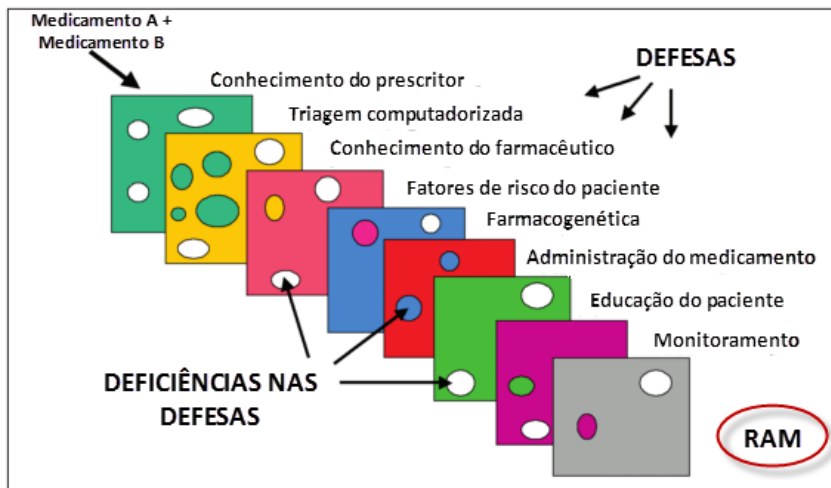
devidas inclusive a PIM, é um fator multicausal, em teoria até simples, mas bastante complexo de se administrar na prática.

## 6.1 MODELO DO QUEIJO SUÍÇO

Este modelo, introduzido em 1990 por James Reason para analisar resultados adversos em sistemas de saúde, é útil para uma visão ampla da temática. O modelo se baseia no fato de que, apesar de existirem barreiras para evitar erros e garantir a segurança do paciente nos sistemas de saúde e nas instituições, nenhuma delas é “à prova de balas”. Na questão da prevenção de interações medicamentosas, este fato é especialmente visível. Se as PIM em sua maioria são preveníveis, a identificação dos passos onde é possível “pará-las” e dos profissionais que podem vir a preveni-las, torna-se de grande importância.

Como se pode visualizar na figura 8, as barreiras de prevenção são as fatias do queijo, enquanto os buracos do queijo suíço correspondem às lacunas ou deficiências nas mesmas barreiras defensivas do sistema. Segundo Horn e Hansten (2004), que adaptaram o modelo para interações medicamentosas, as barreiras se iniciam no conhecimento do prescritor, passam pela triagem por *software*, e então pelo conhecimento do farmacêutico, que são barreiras intencionais e ativas. Entretanto, outras defesas originam-se acidentalmente, quando a farmacogenética do paciente o torna resistente aos efeitos adversos, ou quando um fármaco não é administrado na dose suficiente ou a duração do tratamento não é suficiente para provocar a reação adversa (HORN; HANSTEN, 2004). Se falharem as barreiras iniciais, como o conhecimento do prescritor e do farmacêutico, uma interação pode não se tornar uma reação adversa se, por exemplo, o paciente não for predisposto, ou se o monitoramento clínico for eficaz.

Figura 8. Modelo do queijo suíço para interações medicamentosas. Quando dois medicamentos potencialmente interagentes são administrados há barreiras de proteção com falhas latentes, que podem deixar a reação adversa ocorrer ou não.



Fonte: Horn e Hansten (2004)

Um caso identificado neste trabalho (paciente terminal citado anteriormente) foi o do paciente que utilizava a combinação “importante” benzodiazepínico + analgésico opioide (*clonazepam* +  *morfina*). Esse pode ter sido um exemplo de uma série de deficiências nas barreiras, que eventualmente ocasionaram uma reação adversa não identificada como IM pelo corpo clínico. A prescrição da combinação, aliada aos registros “*hipotensão devido à morfina*?” por vários dias consecutivos, sugere uma possível falha no conhecimento dos prescritores. A segunda barreira, por sua vez, não existe no hospital (o sistema não é eletrônico, nem emite alertas nas prescrições “de risco”); a terceira também não existia na época do estudo, já que farmacêuticos clínicos só foram incorporados ao quadro de pessoal no final de 2012. Os fatores de risco do paciente (estado grave) e sua farmacogenética (talvez metabolizador enzimático abaixo do normal) podem não ter sido uma barreira à interação. Por fim, a comunicação com o paciente e o monitoramento com ajuste de dose podem não ter sido feitos, ou não tenham sido eficientes (já que houve a troca de clonazepam por diazepam – continuando com uma interação). O paciente teve outras complicações, sofreu de apneia e necessitou oxigenação contínua, e ao final, como descrito anteriormente no tópico *PIM e desfechos*, foi a óbito (item 5.10).

Talvez a maior contribuição do modelo do queijo suíço seja a de explicitar a multicausalidade, sugerindo que se pare de olhar a potencial ocorrência de efeitos adversos por apenas um buraco do queijo. Uma percepção mais ampla e realística deve ser desenvolvida por qualquer profissional da área da saúde e, ainda mais, por profissionais com cargo de gestão. O direcionamento das práticas para um contexto multiprofissional e multidisciplinar também requer que troquemos a lente de nossa visão de mundo – frequentemente individualista ou corporativista – para uma lente mais adequada à realidade: a dos sistemas dinâmicos, a da cooperação e trabalho em equipe; onde o triunfo de um é o triunfo de todos, e o fracasso de um, é também o fracasso de todos – pois o objetivo final é o mesmo: promoção e recuperação da saúde, e a manutenção da vida humana.

## 6.2 O FARMACÊUTICO E O MODELO DO QUEIJO SUÍÇO

O que podemos perceber também, à segunda vista, é que a função do farmacêutico, da qual melhor entendemos para discutir, não se restringe à fatia “conhecimento do farmacêutico”, que deve triar as prescrições e acompanhar o paciente. Apesar do conhecimento e da experiência profissional serem de grande valia no processo, o **farmacêutico clínico** poderia estar atuando em todas as barreiras/fatias observadas (HORN; HANSTEN, 2004). Dependendo da interação medicamentosa, o farmacêutico pode fornecer informações para o médico [barreira 1]; pode também ajudar a melhorar os sistemas de informação computadorizada acerca do assunto, revisando as interações passíveis de alerta, por exemplo [barreira 2]; pode avaliar alguns fatores de risco do paciente, inclusive na conciliação medicamentosa (que também ainda não é feita no HU/UFSC) na hora da admissão do paciente [barreira 4]; poderia avaliar se há influência da farmacogenética no risco em relação a dada IM (pelo menos quando os perfis farmacogenéticos estiverem assentados na rotina) [barreira 5]. O farmacêutico poderia também avaliar alternativas de manejo e se a administração em horários distintos dos fármacos interferentes poderia amenizar a interação [barreira 6]. Ainda, poderia contribuir para educar o paciente com vistas a minimizar o risco de um resultado adverso (como no caso de seguimento farmacoterapêutico) [barreira 7]; e por fim, poderia auxiliar na monitorização de sinais e sintomas de uma interação

medicamentosa adversa [barreira 8]. O que se pode concluir disso é que, independentemente do local ou país, um profissional devidamente graduado, interessado, capacitado e experiente é capaz de ser um ingrediente consistente na massa de todas as fatias.

Neale, Woloshynowych e Vincent (2001) relataram que a maioria das readmissões hospitalares poderia ser evitada através de uma atenção mais cuidadosa para com o paciente, no momento da alta. Esta atenção pode ser feita pelo farmacêutico, até por necessidade, pois a maioria dos pacientes modifica seu esquema terapêutico por sua própria conta após a hospitalização, revelando uma falha no cuidado (COCHRANE et al., 1992; MANSUR et al., 2008).

A reconciliação medicamentosa poderia ser até reconhecida como uma barreira adicional, já que é uma estratégia à segurança do paciente. Esta tem o fim de identificar e reduzir as discrepâncias entre as prescrições entre os níveis de atenção à saúde (por exemplo, da atenção básica para a média complexidade) já que pacientes com várias condições clínicas utilizam múltiplos medicamentos e sofrem complicações nestas transições (CHHABRA et al., 2012). A reconciliação também pode detectar medicamentos potencialmente impróprios ou inapropriados (MPI), que por sua vez podem precipitar reações adversas preveníveis advindas da seleção e prescrição de medicamentos (como o próprio nome indica) não apropriados ao paciente. MPI também podem ser indicadores de interações medicamentosas. Em um estudo austríaco, Koper e colaboradores (2012) encontraram a média de  $9,1 \pm 3,0$  medicamentos por paciente por dia, e segundo eles, quase um terço dos medicamentos por paciente eram considerados MPI. Já no estudo de Akazawa e colaboradores (2010), 43,6% entre mais de 6 mil pacientes tinham pelo menos um MPI em seu esquema terapêutico, e este fato estaria relacionado com um aumento de 33% nos custos hospitalares. Polimedicação, comorbidades como úlcera péptica, depressão e arritmias cardíacas seriam também preditores significativos do uso de MPI. Em um estudo indiano (HARUGERI et al., 2010), MPI eram comuns em 23,5% dos pacientes idosos durante a internação em hospitais de alta complexidade. Os MPI com alta severidade tiveram uma prevalência de 26,8% versus 5,5% em MPI de baixa severidade, e a utilização de mais de nove medicamentos foi considerada um preditor para uso de MPI.

Farmacêuticos costumam tomar iniciativas, ou registrar problemas em relação às prescrições médicas em cerca de 10% das prescrições (VERNARDET et al. 2005; ARQUES-ARMOIRYA et al., 2010). Os maiores percentuais de intervenção se dão em virtude de interações medicamentosas (30,9%), adaptação de doses devido à insuficiência renal (20,2%), sugestão de mudança da forma farmacêutica injetável para forma oral (13,8%) e 4,1% devido a incompatibilidades físico-químicas (VERNARDET et al., 2005). Já para Arques-Armoiry e colaboradores (2010), 11,6% das intervenções farmacêuticas eram devido a interações medicamentosas, e 23,2% a intervenções sobre a dosagem dos medicamentos. Para informações como início do efeito, intensidade da reação, e nível de evidência da PIM a maioria dos farmacêuticos se sentiria inseguro. Educação continuada no manejo de interações medicamentosas, mais leitura e pesquisa de forma regular, e aquisição de programas de computador que chequem as interações foram apontados como aliados importantes para que os farmacêuticos se sentissem mais confortáveis em relação a PIM (CHARPIAT et al., 2012).

A visita a um hospital de referência da região sul para conhecimento do Serviço de Farmácia, e visualizar como é tratada a questão de interações medicamentosas foi útil para expandir nossa visão. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) é uma empresa pública de direito privado que possui mais de 800 leitos e está entre as 100 empresas-destaque no Brasil, com diversas premiações todos os anos. Buscando a melhoria da qualidade, há três anos a instituição vem se propondo a melhorias contínuas e profundas para obtenção da **acreditação**.

Aspectos marcantes daquele Serviço de Farmácia, em comparação com o do HU, incluem o grande número prescrições (cerca de 1.000 por dia), a presença de 15 farmacêuticos clínicos ativos (num total de 35 farmacêuticos), um Centro de Informações de Medicamentos (CIM), sistema eletrônico de prescrição e dispensação, sistema unitário de distribuição de medicamentos e a conduta de reconciliação medicamentosa.

Para identificação de PIM, o HCPA não usa o sistema de alertas na hora da prescrição, mas são farmacêuticos clínicos que fazem a triagem de potenciais IM nos pacientes de maior risco, após a priorização através de um escore de risco (pois não é possível a checagem para todos os pacientes). Com base em uma pontuação de



itens que incluem número de medicamentos que o paciente usa, uso de medicamentos de via endovenosa, uso de medicamentos de alta vigilância, disfunções renais, hepáticas, cardíacas e/ou pulmonares, e imunossupressão, indivíduos são selecionados para ser acompanhados pelo farmacêutico e, entre outras atividades, faz-se a validação de medicamentos que o paciente traz de casa (conciliação) e a checagem de PIM. A base de dados utilizada é o Micromedex® *online*, já utilizada pela instituição desde o ano 2000.

No HCPA não há critérios gerais definidos para uma intervenção baseada nas PIM, elas são definidas pelo farmacêutico clínico, pois cada um trabalha com alas, setores e especialidades médicas diferentes, e cada interação pode ter um benefício ou prejuízo maior dependendo da condição clínica do paciente. O que pesa é a documentação da interação, ou seja, que haja embasamento suficiente para alertar o médico e realizar as intervenções, que são definidas pelo farmacêutico individualmente, de acordo com o médico do setor e conforme necessidade e histórico clínico de cada indivíduo.

Antes da alta hospitalar, o farmacêutico também checa as PIM na prescrição médica de alta, inclusive de medicamentos com alimentos, e faz as recomendações e ajustes necessários para evitar interações prejudiciais.

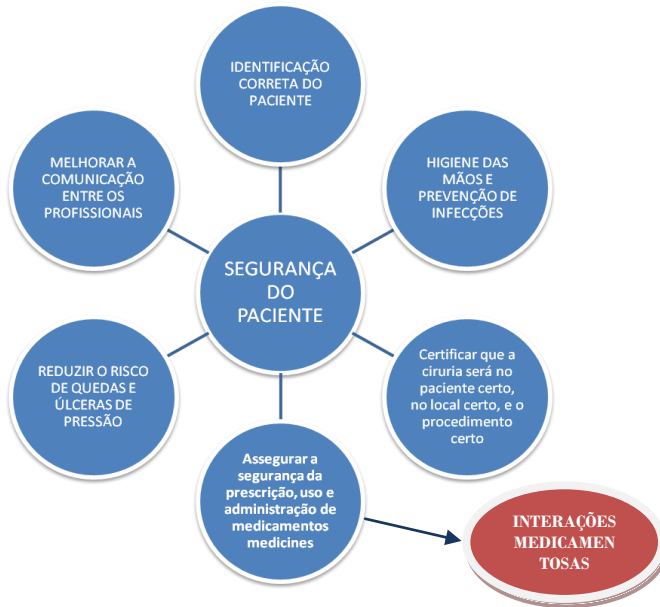
### 6.3 PERSPECTIVAS

No caso do Hospital Universitário da UFSC, com a análise sistêmica sobre interações pôde-se notar que algumas defesas do modelo do queijo ainda não existem, como a checagem de interações por programa de computador, já que também não há sistema de prescrição eletrônica. Para os farmacêuticos do Serviço de Farmácia (SF) do hospital, a tarefa tem sido também árdua, pois nenhum dado clínico do paciente é acessível pela prescrição médica da forma como ela hoje se apresenta, e esta é uma falha importante do sistema, pois decisões clínicas racionais devem ser tomadas com base em evidências e também de acordo com a particularidade de cada indivíduo. Sendo assim, esta é outra barreira de defesa com visíveis e importantes lacunas, não havendo as condições ideais aos farmacêuticos do SF de exercer seu papel na prevenção de efeitos adversos. Já que o Serviço ainda não conta com a conciliação de medicamentos na admissão dos pacientes, e apenas há poucos meses passou a contar um farmacêutico

clínico, investimentos em recursos humanos e educação continuada focada em farmácia clínica são urgentes, com vistas à prevenção de erros e de reações adversas possivelmente evitáveis. A capacitação de recursos humanos e a ampliação do quadro de pessoal na área da Farmácia e (pelo que se ouviu repetidamente no hospital durante este trabalho) também nas outras áreas, bem como a abordagem multidisciplinar do problema da segurança são indispensáveis para criar as condições necessárias para que a cultura de segurança do paciente possa ser instaurada, efetivada e perpetuada.

Com a nova Política Nacional de Segurança do Paciente, o olhar para as condições e políticas internas de qualidade e segurança instituições de hospitalares será enfatizado, trazendo esperança de mudanças benéficas, onde quem ganha é o paciente (figura 9).

Figura 9. Aspectos que envolvem a segurança do paciente, e o lugar que o assunto sobre interações medicamentosas ocupam. Fonte: adaptado de Programa Nacional de Segurança do Paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).



Com base na discussão das IM selecionadas como mais frequentes e/ou potencialmente graves (item 5), as perspectivas estão relacionadas com a investigação mais aprofundada de algumas

interações. As PIM mostradas na tabela 13, são as consideradas de particular interesse para melhor avaliação ou discussão dentro do HU/UFSC.

Tabela 13. Interações medicamentosas potenciais propostas para investigação.

| <b>Interação</b>                                | <b>Tópico</b>             |
|---|---------------------------|
| <b>Anlodipino + sinvastatina</b>                | <b>5.6.11</b>             |
| <b>AAS + fluoxetina (+ heparina)</b>            | <b>5.6.1, 5.6.2, 5.10</b> |
| <b>Dipirona + levofloxacino</b>                 | <b>5.7</b>                |
| <b>Fluconazol + ondasetrona</b>                 | <b>5.5.5</b>              |
| <b>Fluconazol + sulfametoxazol/trimetoprima</b> | <b>5.6.13</b>             |
| <b>Metoclopramida + haloperidol</b>             | <b>5.5.1</b>              |
| <b>Metoclopramida + prometazina</b>             | <b>5.5.1</b>              |
| <b>Quinolonas + corticóides</b>                 | <b>5.8</b>                |
| <b>Tramadol + haloperidol</b>                   | <b>5.6.7</b>              |

Ainda, tendo em vista a experiência geral durante a coleta de dados e discussões com profissionais médicos e farmacêuticos, algumas sugestões práticas são apresentadas a seguir. As iniciativas propostas poderiam ser amplamente discutidas e avaliadas nos setores envolvidos, e eventualmente integradas ao planejamento estratégico da instituição.

- Um *feedback* para profissionais prescritores e dispensadores quanto a esta análise poderia também ser útil para gerar reflexão e reconhecimento da importância das interações no dia-a-dia.
- Divulgação dos dados deste trabalho entre profissionais e estudantes da área da saúde, para que estes possam vir oportunamente a aproveitar os resultados apresentados para seleção de interações graves e frequentes para investigação mais aprofundada em prontuários ou prospectivamente, com entrevista ao paciente.
- Também, a implementação do sistema de prescrição eletrônica, se incluísse de alertas, pode levar, hipoteticamente a diminuir a frequência de interações clinicamente relevantes a serem prescritas.
- Estímulo à educação continuada elucidativa e multiprofissional envolvendo abordagem de potenciais

interações medicamentosas, sua importância, frequência, manejo de bases de dados atualizadas;

- Discussão com profissionais médicos a respeito da implementação de alertas para interações com efeitos desconhecidos ou muito graves, também com objetivo educativo;
- Capacitação de profissionais farmacêuticos para atuar na área clínica;
- Elaboração de escore de risco para priorização de pacientes para cujas interações possam ser checadas e sua devida monitorização, efetuada adequadamente;
- Inclusão da estratégia de reconciliação medicamentosa na admissão e altas hospitalares;

Sendo interações medicamentosas um dos assuntos relacionados ao uso racional de medicamentos, que deve ser alicercado não em empirismo, mas em evidências, espera-se que o trabalho possa contribuir para a melhoria desta meta global envolvendo medicamentos, dentro do Hospital Universitário da UFSC.

#### 6.4 LIMITAÇÕES DO TRABALHO

Diversos fatores limitantes foram constatados neste trabalho, entre eles a checagem de interações no Micromedex<sup>®</sup>, por um grande período de tempo. A base de dados é atualizada periodicamente, e portanto o número de interações provavelmente variou dentro do período de análise, o que leva a diferenças quantitativas nos dados de interações do trabalho. A metodologia criada para calcular resultados foi uma iniciativa para tentar aperfeiçoar os processos, diminuir erros e automatizar o que fosse possível, já que o conhecimento de outras áreas, como o das ciências exatas pode auxiliar-nos na área da saúde; este requerendo auxílio de profissionais de outras áreas acadêmicas, como engenharia. Sendo assim, o método é reproduzível, porém, bastante trabalhoso caso as planilhas e macrocomandos tenham que ser produzidos do “zero”.

O levantamento de dados realizado foi muito abrangente, não sendo possível esgotar a literatura para a discussão, no período disponível. Também, medicamentos dermatológicos não foram

computados (critério de exclusão), o que deve ter interferido nos dados relacionados ao número de medicamentos. Outra limitação é de que no sorteio aleatório de prescrições somente foi viável não repetir prescrições de pacientes internados ou reinternações no mesmo trimestre, ou seja, considerando os quatro trimestres analisados houve prescrições repetidas de um mesmo paciente, e os padrões de interação podem ter se repetido. Estimamos que este aspecto gire em torno de 10% das prescrições.

Interações *dipirona* + *anti-hipertensivos* não foram computadas, o que pode refletir em diferenças numéricas em relação a outros estudos. Também, não foi possível realizar, no período compreendido, a avaliação mais aprofundada dos prontuários a fim de verificar quais (e se havia) interações que de fato ocorreram na prática clínica, e poder assim contribuir de uma forma mais contundente para o hospital na questão de interações medicamentosas.

## 7 CONCLUSÕES

No período analisado, no HU/UFSC, o percentual de prescrições contendo PIM foi de 64,1% dentro da faixa de valores encontrados para outros hospitais brasileiros (49,7-79,7%);

Aproximadamente 1/3 das PIM eram classificadas, quanto à severidade, como interações “importantes” ou contraindicadas, e o restante, moderadas e secundárias;

Dipirona e metoclopramida configuraram os fármacos mais prescritos na amostra estudada, e a metoclopramida o mais envolvido com PIM contraindicadas. Entretanto, por serem prescritas geralmente com a observação “SN” ou “ACM”, não se pode ter certeza do percentual de pacientes que realmente esteve exposto;

As PIM mais frequentes foram *metoclopramida* + *haloperidol* das (contraindicada), *AAS* + *heparina* (“importante”) e *AAS* + *captopril/enalapril* (moderada);

Do total de PIM, 46% tinham boa documentação, porém, 30% tinham documentação razoável, o que indica a escassez de evidências (incluindo-se notificações) que suportam a relevância da interação;

O início de ação foi classificado como tardio para 44% das PIM, o que dificulta a identificação de reações adversas provenientes de interações;

O número de PIM parece estar positivamente relacionado ao número de medicamentos contidos em cada prescrição, correlação também encontrada em outros trabalhos.

Quanto ao desfecho, não foi possível relacionar diretamente o número de PIM importantes com o tempo de internação ou a natureza do desfecho, já que os dados apresentaram grande heterogeneidade.

Em relação ao manejo, apesar de algumas contraindicações de uso simultâneo e também sugestões de interrupção do tratamento com um dos fármacos, a maioria das PIM (inclusive algumas “severas”) requer monitoramento do paciente, e não necessariamente substituição da medicação para sua prevenção.

Os dados das CM, quanto à severidade das PIM, apresentaram resultados semelhantes, e alguns dos medicamentos mais envolvidos com PIM (como metoclopramida e omeprazol) estavam também entre os mais prescritos nos três setores analisados;

A partir do cenário visualizado, percebem-se muitas IM potencialmente relevantes em teoria, mas ainda sabe-se pouco sobre a ocorrência das mesmas na prática clínica. A elevada frequência de algumas PIM sugere que elas possam ser desconhecidas pelos profissionais do HU/UFSC. Apesar dos dados de literatura aqui apresentados, algumas interações precisam ser melhor investigadas, como *metoclopramida + haloperidol*, *dipirona + levofloxacino e tramadol + haloperidol*, antes de serem adicionadas a alertas e embasar intervenções e decisões.

A análise sob a ótica do modelo do “queijo suíço” permite apontar que no HU/UFSC várias “barreiras de proteção” estão ausentes ou não ativas. Para reduzir os riscos decorrentes de IM, seria necessário implementar uma cultura de segurança, que inclua o uso racional de medicamentos e venha a contribuir para a melhoria das condições de atendimento aos pacientes da instituição. Para tal, será indispensável aprimorar o número e a capacitação dos profissionais de saúde (especialmente médico e farmacêuticos) diretamente envolvidos na questão de IM.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABARCA J.; MALONE D.C.; ARMSTRONG E.P.; GRIZZLE A.J.; HANSTEN P.D.; VAN BERGEN R.C.; LIPTON RB. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. **Journal of American Pharmaceutic Association**, v. 44, n. 2, p. 136-41, mar/apr., 2004.

ABERNETHY, D.R.; GREENBLATT, D.J.; STEEL, K.; SHADER, R.I. Impairment of Hepatic Drug Oxidation by Propoxyphene. **Annals of Internal Medicine**, v. 97, n. 2, p.223-224, aug., 1982.

AGRAWAL, Y.P.; RENNERT, H. Pharmacogenomics and the future of toxicology testing. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 32, n. 3, p. 509-23, set., 2012.

AKAZAWA M.; IMAI H.; IGARASHI A.; TSUTANI K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. **American Journal of Geriatric Pharmacotherapy**, v. 8, n. 2, p.146-60, apr., 2010.

ALVAREZ P.A.; PAHISSA J. QT alterations in psychopharmacology: proven candidates and suspects. **Current Drug Safety**, v. 5, n. 1, p. 97-104, jan., 2010.

ANDREWS L.B.; STOCKING C.; KRIZEK T.; GOTTLIEB L.; KRIZEK C.; VARGISH T.; SIEGLER M. An alternative strategy for studying adverse events in medical care. **The Lancet**, v. 1, n. 349, p. 309-13, feb., 1997.

APSELOFF G.; WILNER K.; GERBER, N.; TREMAINE,L.M. Effect of sertraline on protien binding of warfarin. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 32, n. 1, p.37-42, 1997.

ARMSTRONG, E.P.; CHRISCHILLES, E. Electronic prescribing and monitoring are needed to improve drug use. **Archives of Internal Medicine**, v. 160, n. 18, p. 2713-2714, 2000.

ARMSTRONG, S.C.; WYNN, G.H.; SANDSON, N.B. Pharmacokinetic drug interactions of synthetic opiate analgesics. **Psychosomatics**, v. 50, n. 2, p. 169-76, mar/apr., 2009.

AVANZINI F.; PALUMBO G.; ALLI C.; RONCAGLIONI M.C.; RONCHI E.; CRISTOFARI M.; CAPRA A.; ROSSI S.; NOSOTTI L.; COSTANTINI C.; PIETROFESO R. Effects of low-dose aspirin on clinic and ambulatory blood pressure in treated hypertensive patients. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP)--Hypertension study. **American Journal of Hypertension**, v. 13, n. 6 (Pt 1), p.611-6, jun., 2000.

BACKES, P.; COSTA, G.; NEPOMUCENO, M.C.; FALKENBERG, M. B. Drug Interactions related to dipyron according to Micromedex: analysis of bias. In: International Congress of Pharmaceutical Sciences, 8<sup>th</sup> edition, 2011, Ribeirão Preto. **Annals of the VIII International Congress of Pharmaceutical Sciences**. Open Abstract Media, 2011.

BAI, J.P.F. Ongoing Challenges in Drug Interaction Safety: from Exposure to Pharmacogenomics. **Drug Metabolism Pharmacokinetics**. v. 25, n. 1, p.62-71, 2010.

BAKER S.E.; HANGII M.C. Possible gatifloxacin-induced hypoglycemia. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 36, n. 11, p.1722-6, nov., 2002.

BALDESSARINI, R.J.; TARAZI, F.I. Pharmacotherapy of Psychosis and Mania. In: GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred; BRUNTON, Laurence L. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill, 2006. p.1003-1035.

BARKIN R.L.; BARKIN S.J.; BARKIN D.S. Propoxyphene (dextropropoxyphene): a critical review of a weak opioid analgesic that should remain in antiquity. **American Journal of Therapeutics**, v. 13, n. 6, p. 534-42, nov/dec., 2006.



BIGGS W.S. Hypoglycemia and hyperglycemia associated with gatifloxacin use in elderly patients. **Journal of the American Board of Family Practice**, v.16, n. 5, p. 455-7, sep/oct., 2003.

BODE, C. The nasty surprise of a complex drug – drug interaction. **Drug Discovery Today**, v. 15, n. 9-10, p. 391-395, 2010.

BURKE, A.; SMYTH, E.; FITZGERALD, G.A. Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout. In: GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.; BRUNTON, L L. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11th. ed. New York: McGraw Hill, 2006.

BURNAKIS T.G.; MIOUCH H.J. Combined therapy with captopril and potassium supplementation. A potential for hyperkalemia. **Archives of Internal Medicine**, v. 144, n.12, p. 2371-2, dec., 1984.

BUSHARDT R.L.; MASSEY, E.B.; SIMPSON, T.W.; ARIAIL, J.C; SIMPSON, K.N. Polypharmacy: Misleading, but manageable. **Clinical Interventions in Aging**, v. 3, n. 2, p.383–389, jun., 2008.

CAMPBELL G.; JAYAKUMAR U.; MCCRACKEN S.; BENE J. A cautionary tale: delayed onset rhabdomyolysis due to erythromycin/simvastatin interaction. **Age Ageing**, v. 36, n. 5, p. 597, sep., 2007.

CAPEWELL S.; FREESTONE S.; CRITCHLEY J.A.; POTTAGE A.; PRESCOTT L.F. Reduced felodipine bioavailability in patients taking anticonvulsants. **The Lancet**, v. 27 n. 2(8609), p. 480-2, aug. 1988.

CHAMBERLAIN I.; OFILIA, O.E.; MIRZAA, T. ACE-Inhibitor and spironolactone induced hyperkalemia in elderly patients with subclinical renal disease. **American Journal of Hypertension**, v. 15, n. 4(1), apr., 2002.

CHARPIAT, B.; BORNET, C.; BOURDON, O. et al. Gestion des interactions médicamenteuses par le pharmacien hospitalier : enquête

sur les outils documentaires employés et expression du ressenti. **Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien**, v. 47, n. 4, p. 1-8, jun., 2012.

CHATZIZISIS Y.S.; MISIRLI G.; HATZITOLIOS A.I.; GIANNOGLOU G.D. The syndrome of rhabdomyolysis: Complications and treatment. Review article. **European Journal of Internal Medicine**, v. 19, n. 8, p. 568–574, apr., 2008.

CHHABRA, P.T.; RATTINGER, G.B.; DUTCHER, S.K. *et al.* Medication reconciliation during the transition to and from long-term care settings: a systematic review. **Research in social & administrative pharmacy: RSAP**, v. 8, n. 1, p. 60-75, 2012.

CHOUHAN U.M.; CHAKRABARTI S.; MILLWARD L.J. Simvastatin interaction with clarithromycin and amiodarone causing myositis. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 39, n. 10, p.1760-1, sep., 2005.

CHRISTIANS U.; JACOBSEN W.; FLOREN L.C. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl/Coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? **Pharmacology & Therapeutics**, v. 80, n.1, p.1-34, oct., 1998.

COCHRANE R.A.; MANDAL A.R.; LEDGER-SCOTT M.; WALKER R. Changes in drug treatment after discharge from hospital in geriatric patients. **British Medical Journal**, v. 19, n. 305(6855), p.694-6, sep., 1992.

COIERA, E.W.; KIDD, M. R.; HAIKERWAL, M.C. A call for national e-health clinical safety governance. **The Medical Journal of Australia**, v. 196, n. 7, p. 430-431, abr., 2012.

CORLEY, S. Electronic prescribing: a review of costs and benefits. **Topics in Health Information Management**, v. 24, n. 1, p. 29, 2003.

CORRIE, K.; HARDMAN, J. G. Mechanisms of drug interactions : pharmacodynamics and pharmacokinetics. **Anaesthesia and Intensive Care Medicine**, v. 12, n. 4, p. 156-159, 2011.

COSTA, N.A.M.; GONÇALVES, I. Alterações cardiovasculares induzidas pelo uso de medicações psicotrópicas. **Psiquiatria na Prática Médica**, v. 34, n. 2, abr/jun., 2001.

CRISMON, M.L.; BUCKLEY, P.F. Schizophrenia. In: DIPIRO, J. T. **Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach**. 6<sup>th</sup>. ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2005.

CRUCIOL-SOUZA, J.; THOMSON, J. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. **Clinics**, v. 61, n. 6, p. 515-520, 2006.

CRUCIOL-SOUZA, J.; THOMSON, J.; CATISTI, D. Avaliação de prescrições medicamentosas de um hospital universitário brasileiro. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 32, n. 2, p. 188-196, 2008.

CRUZ P.; GARUTTI I.; DÍAZ S.; FERNÁNDEZ-QUERO L. Metamizol versus propacetamol: comparative study of the hemodynamic and antipyretic effects in critically ill patients. **Revista Española Anestesiología Reanimación**, v. 49, n. 8, p.391-6, oct., 2002.

DALTON B.R.; ZUEGE D.J.; SHAHPORI R.; LAUPLAND K.B. Concomitant ceftriaxone and high-concentration intravenous calcium therapy in adult critical care patients: a matched cohort study. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 44, n.7-8, p. 1158-63. jul/ago., 2010.

DASGUPTA A. Therapeutic drug monitoring of digoxin: impact of endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances. Review. **Toxicological Reviews**, v. 25, n. 4, p.273-81, 2006.

DASGUPTA, A.; JOHNSON, M.J. Effect of spironolactone, potassium canrenoate, and their common metabolite canrenone on Dimension Vista Digoxin Assay. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 24, n. 6, p. 413-7, jan., 2010.

DE ABAJO F.J. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. **Drugs Aging** v. 28 , n. 1, p. 345–67, may 2011.

DESTA Z.; WU G.M.; MOROCHO A.M.; FLOCKHART D.A. The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. **Drug Metab Dispos**, v. 30, n.3, p. 336-43, mar 2002.

DRESSER, G. K.; SPENCE, J. D.; BAILEY, D. G. Consequences and Clinical Relevance of Cytochrome P450 3A4 Inhibition. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 38, n. 1, p. 41-57, jan., 2000.

DUREY A.; BAEK Y.S.; PARK J.S.; LEE K.; RYU J.S.; LEE J.S.; CHEONG M.H.; ARQUES-ARMOIRYA, E.; CABELGUENNEB, D.; STAMMB, C.; JANOLY-DUMENILC, A.; GROSSET-GRANGED, I.; VANTARDE, N.; MAIREF, P.; CHARPIATG. B. Most frequent drug-related events detected by pharmacists during prescription analysis in a University Hospital. **La Revue de Médecine Interne**, v. 31, n. 12, p. 804–81, dec., 2010.

ERNST E.; BARTU A.; POPESCU A.; ILEUTT K.F.; HANSSON R.; PLUMLEY N. Methadone-related deaths in Western Australia 1993-99. **Australian and New Zealand Journal of Public Health**, v. 26, n. 4, p. 364-70, aug., 2002.

ESPINOSA-BOSCH, M.; SANTOS-RAMOS, B.; GIL-NAVARRO, M. V. *et al.* Prevalence of drug interactions in hospital healthcare. **International Journal of Clinical Pharmacy**, [s.n], 2012.

FILIPPUCCI E.; FARINA A.; BARTOLUCCI F.; SPALLACCI C.; BUSILACCHI P.; GRASSI W. Levofloxacin-induced bilateral rupture of the Achilles tendon: clinical and sonographic findings. **Reumatismo**, v. 55, n. 4, p.267-9, oct-dec., 2003.

FISHER A.A.; DAVIS M.W. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors-metoclopramide interaction. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 36, n.1, p.67-71, jan., 2002.

FONSECA, A.L. Interações medicamentosas. Rio de janeiro, EPUC, 1994. apud SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos

para a prática clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 35, n. 1, p.28-34, 2001.

FUCHS, F.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GALETIN A.; GERTZ M.; HOUSTON J.B. Potential role of intestinal first-pass metabolism in the prediction of drug-drug interactions. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**. v. 4, n. 7, p.909-22, jul., 2008.

GOY, J.; CROWTHER, M. Approaches to Diagnosing and Managing Anticoagulant-Related Bleeding. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 38, n. 7, p. 701-710, oct., 2012.

GOZZOLI V.; TREGGIARI M.M.; KLEGER G.R.; ROUX-LOMBARD P.; FATHI M.; PICHARD C.; ROMAND J.A. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. **Intensive Care Medicine**, v. 30, n.3, p.401-7, mar., 2004.

GUTSTEIN H.B.; AKIL, H. Opioids Analgesics. In: GOODMAN, S.L.; GILMAN, A.; BRUNTON, L.L. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill, 2006.

HAIMAN M.; GOLDBLOOM, D.S. Fluoxetine and Neuroleptic Malignant Syndrome. **Biological Psychiatry**, v. 28, n. 6, p. 518-521, sep., 1990.

HAMPTON, T. Data Mining Approach Shows Promise in Detecting Unexpected Drug Interactions. **Lab, Field and Clinic**, v. 306, n.2, jul., 2011.

HANSTEN, P.D.; HORN, J.R. **Drug interactions monographs**. Vancouver, Applied Therapeutics Inc., 1996.

HARUGERI A.; JOSEPH J.; PARTHASARATHI G.; RAMESH M.; GUIDO S.J. Potentially inappropriate medication use in elderly patients: a study of prevalence and predictors in two teaching hospitals. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 56, n. 3, p.186-91, jul/sep., 2010.

HAUCK K.; ZHAO X. How dangerous is a day in hospital? A model of adverse events and length of stay for medical inpatients. **Medical Care**, v. 49, n. 12, p.1068-75, dec., 2011.

HAWKINS, N.M.; PETRIE, M.C.; MACDONALD, M.R.; JHUND, P.S.; FABBRI, L.M.; WIKSTRAND, J.; MCMURRAY, J.J.V. Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Quandary of Beta-Blockers and Beta-Agonists. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 21, p. 2127-2138, may, 2011.

HEDMAN A.; ANGELIN B.; ARVIDSSON A.; DAHLQVIST R. Digoxin-interactions in man: spironolactone reduces renal but not biliary digoxin clearance. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 42, n.5, p. 481-5, 1992.

HINES, L.E.; TERRI L.; WARHOLAK, T.L.; SAVERNO, K.R.; MARK D. BOESEN,; SISK, M.A.; MALONE, D.C. Drug–drug interaction software quality assurance: Lessons learned. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 51, n. 5, sep-oct., 2011.

HOFFMAN, B.B. Therapy of Hypertension. In: GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred; BRUNTON, Laurence L. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11<sup>th</sup>ed. New York: McGraw Hill, 2006.

HOHENEGGER, M. Drug induced rhabdomyolysis Review Article. **Current Opinion in Pharmacology**, v.12, n. 3, p. 335-339, jun., 2012.

HOHLFELD, T.; ZIMMERMANN, N. A. A.; W E B E R, G.; et al. Pyrazolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 6, n. 1, p. 166-73, jan., 2008.

HORN, J.; HANSTEN, P. Customizing clinical decision support to prevent excessive drug-drug interaction alerts. **American Journal of Health System Pharmacy**, v. 68, p. 662-664, 2011.

HORN, J.; HANSTEN, P. Sources of error in drug interactions: the Swiss cheese model. **Pharmacy Times**, s.v, s.n., p. 53-54, mar 2004.

INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. List of High-Alert Medications. **Institute for Safe Medication Practices (ISPM)** 2012. Disponível em: <http://www.ismp.org>. Acesso em 21 de setembro de 2012.

JOHNELL K.; KLARIN I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. **Drug Safety**, v. 30, n. 10, p. 911-8, 2007.

KAHRI A.J.; VALKONEN M.M.; VUORISTO M.K.; PENTIKÄINEN P.J. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of simvastatin and clarithromycin. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 38, n. 4, p.719, apr., 2004.

KANJANARAT, P.; WINTERSTEIN, A.; JOHNS, T. *et al.* Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. **American Journal of Health System Pharmacy**, v. 60, n. 17, p. 1750-1759, sep., 2003.

KANTOLA T.; KIVISTO K.T.; NEUVONEN P.J. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. **Clin Pharmacology and Therapeutics**, v. 64, n. 2, p. 177-182, aug., 1998.

KHAZAN M.; MATHIS A.S. Probable cause of torsades de pointes induced by fluconazole. **Pharmacotherapy**, v. 22, n. 12, p.1632-1637, dec., 2002.

KITSON R.; CARR, B. Tramadol and severe serotonin syndrome. **Anaesthesia**, v. 60, n. 9, p. 928-944, sep., 2005.

KOHLER G.I.; BODE-BOGER S.M.; BUSSE R.; HOOPMANN M.; WELTE T.; BÖGER R.H. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in hospital treatment and relation to multiple drug use. **International Journal of Clinical Pharmacologic Therapy**, v. 38, n. 11, p. 504-13, 2000.

KOK L.M.; BÉNARD M.R.; VAN ARKEL E.R. Bilateral Achilles tendon rupture following levofloxacin and glucocorticoid use, **Ned Tijdschr Geneeskd** v. 38 n.4, p. 719, apr., 2004.

KOPER D.; KAMENSKI G.; FLAMM M.; BÖHMDORFER B.; SÖNNICHSEN A. Frequency of medication errors in primary care patients with polypharmacy. **Family Practice**, nov., 2012. [Epub ahead of print].

KOWATARI K.; NAKASHIMA K.; ONO A.; YOSHIHARA M.; AMANO M.; TOH S. Levofloxacin-induced bilateral Achilles tendon rupture: a case report and review of the literature. **Journal of Orthopaedic Science**, v. 9, n. 2, p.186-90, 2004.

LABOS, C.; DASGUPTA, K.; NEDJAR, H.; TURECKI, G.; RAHME, E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. **Canadian Medical Association Journal**, v. 183, n. 16, p. 1835-43, nov., 2011.

LAVADO, C. **Entrevista concedida a Patrícia Backes**. Florianópolis, 05 de dezembro de 2012. Entrevista.

LAWTON, R.; MCEACHAN, R.R.C.; GILES, S. J. *et al.* Development of an evidence-based framework of factors contributing to patient safety incidents in hospital settings: a systematic review. **BMJ quality & safety**, v. 21, n. 5, p. 369-80, maio, 2012.

LEE A.J.; MADDIX D.S. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 35, n. 1, p.26-31, jan., 2001.



LEINONEN V.M.; VARIS J.; VESALAINEN R.; PÄIVÄRINTA J.; SILLANPÄÄ M.; KANTOLA I. Low-dose acetylsalicylic acid and blood pressure control in drug-treated hypertensive patients. **European Journal of Cardiovasc Prevention and Rehabilitation**, v. 18, n. 1, p.136-40, feb., 2011.

LIN G.; HAYS D.P.; SPILLANE L. Refractory hypoglycemia from ciprofloxacin and glyburide interaction. **Journal of Toxicology. Clinical Toxicology**, v. 42, n.3, p. 295-297, 2004.

LOPEZ J.A.; HAROLD J.G.; ROSENTHAL M.C. et al: QT prolongation and torsades de pointes after administration of trimethoprim-sulfamethoxazole. **American Journal of Cardiology**, v. 59, n. 4, p. 376-377, feb.; 1987.

MAAMOUN, J. An Introduction to Patient Safety. **Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences**, v. 40, n. 3, p. 123-133, set., 2009.

MAGARINOS-TORRES, R.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; PEPE, V. L. E. Atividades da farmácia hospitalar brasileira para com pacientes hospitalizados: uma revisão da literatura Pharmaceutical services for inpatients provided by hospital pharmacies in Brazil: a review of the literature. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 12, n. 4, p. 973-984, 2007.

MAINIE I.; TUTUIAN R.; CASTELL D.O. Addition of a H2 receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough. **Journal of clin gastroenterology**; v. 42, n. 6, p.676-9, jul., 2008.

MANNINEN, V.; MELIN, J.; APAJALAHTI, A.; KARESOJA, M. Altered absorption of digoxin in patients given propantheline and metoclopramide. **The Lancet**, v. 301, n. 7800, p. 398-400, 1973.

MANSUR N.; WEISS A.; HOFFMAN A.; GRUENEWALD T.; BELOOSESKY Y. Continuity and adherence to long-term drug treatment by geriatric patients after hospital discharge: a prospective cohort study. **Drugs Aging**, v. 25, n. 10, p. 861-70, 2008.

MANZI, S.F.; SHANNON, M. Drug Interactions – A Review. **Clinical Pediatric Emergency Medicine**, v. 6, n. 2, p. 93–102, jun, 2005.

MASCHINO, F.; HURAUULT-DELARUE, C.; CHEBBANE, C.; FABRY, V.; MONTASTRUC, J.L.; BAGHERI, H.; AND FRENCH ASSOCIATION OF REGIONAL PHARMACOVIGILANCE CENTERS. Bleeding adverse drug reactions (ADRs) in patients exposed to antiplatelet plus serotonin reuptake inhibitor drugs: analysis of the French Spontaneous Reporting Database for a controversial ADR, v. 68, n. 11, p. 1557-1560, apr., 2012.

MENZIES D.; DORSAINVIL P.; CUNHA B et al: Severe and persistent hypoglycemia due to gatifloxacin interaction with oral hypoglycemic agents. **The American Journal of Medicine**, v. 113, n. 3, p. 232-234, 2002.

MICHAEL L.; TOBIN, M.D. Persistent Severe Hyperkalemia in a Patient with Normal Renal Function. **The Medicine Forum**, v. 13, n. 20, may, 2012.

MICHELI L.; SBRILLI M.; NENCINI C. Severe hypoglycemia associated with levofloxacin in Type 2 diabetic patients receiving polytherapy: two case reports. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 50, n.4, p.302-6, apr., 2012.

MICROMEDEX®. TRUVEN HEALTH ANALYTICS INC. **Micromedex healthcare series**. Ann Arbor, MI, USA 2012. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br/>.

MIKOLAENKO I.; ROBINSON J.R.; DAVIS G.G. A review of methadone deaths in Jefferson County, Alabama. **American Journal of Forensic Medicine Pathology**, v. 23, n. 3, p. 299-304, sep., 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Segurança do Paciente. Acesso em 8 de abril de 2013. Disponível em: [http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Abr/01/ppt\\_coletiva\\_seguranca\\_paciente\\_final.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Abr/01/ppt_coletiva_seguranca_paciente_final.pdf)

MOLDEN E.; ANDERSSON K.S. Simvastatin-associated rhabdomyolysis after coadministration of macrolide antibiotics in two patients. **Pharmacotherapy**, v. 27, n. 4, p.603-7, apr.; 2007.

MONTASTRUC F.; SOMMET A.; BONDON-GUITTON E.; DURRIEU G.; BUI E.; BAGHERI H.; LAPEYRE-MESTRE M.; SCHMITT L.; MONTASTRUC J.L. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 5, p.767-75, may 2012.

MOOS D.D.; HANSEN D.J. Metoclopramide and extrapyramidal symptoms: a case reports. **Journal of Perianesth Nursening**, v. 23, n. 5, P. 292-9, oct., 2008.

MOSEGUI G.B.G.; ROZENFELD S.; VERAS R.P.; VIANNA C.M.M. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. **Revista de Saúde Pública**, v. 33, n. 5, out., 1999.

MOURA C.S.; RIBEIRO, A.Q.; MAGALHÃES, S.M.S. Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). **Latin American Journal of Pharmacology**, v. 26, n. 4, p.596-601, 2007.

MYBURGH, R.; HOCHFELD, W. E.; DODGEN, T. M.; KER, J.; PEPPER, M. S. Cardiovascular pharmacogenetics. **Pharmacology & therapeutics**, v. 133, n. 3, p. 280-90, mar., 2012.

NEALE, G.; WOLOSHYNOWYCH, M.; VINCENT, C. Exploring the causes of adverse events in NHS hospital practice. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 94, n.7, p.322–330, jul., 2001.

NG T.M.; OLSEN K.M.; MCCARTAN M.A.; PUUMALA S.E.; SPEIDEL K.M.; MILLER M.A.; SEARS T.D. Drug-induced QTc-interval prolongation in the intensive care unit: incidence and predictors. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 23, n. 1, p.19-24, feb., 2010.

OATES, J.A. Science of Drug Therapy. In: GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred; BRUNTON, Laurence L. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill, 2006.

OESTERHELD, J.R. 2D6. In: WYNN, G.H. et al. **Clinical manual of drug interaction principles for medical practice**. 1<sup>st</sup> ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2009.

OGA, S.; BASILE, A. C. Medicamentos e suas interações. São Paulo, Atheneu, 1994. apud SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001.

OGA, S.; BASILE, A. C.; CARVALHO, F.M. Guia Zanini-Oga de Interações Medicamentosas. São Paulo: Atheneu 2002..

OLER A.; WHOOLEY M.A.; OLER J.; GRADY D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. **JAMA**, v. 276, n. 10, p. 811-5, sep., 1996.

OMAR M.A.; WILSON J.P. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 36, n. 2, p.288-95, feb., 2002.

OTERO LÓPEZ, M. J.; ALONSO HERNÁNDEZ, P.; MADERUELO FERNÁNDEZ, J. A. *et al.* Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario. **Farmacia Hospitalaria**, v. 30, n. 3, p. 161-170, jan., 2006.

OWCZUK R.; TWARDOWSKI P.; DYLCZYK-SOMMER A.; WUJTEWICZ M.A.; SAWICKA W.; DROGOSZEWSKA B.; WUJTEWICZ M. Influence of promethazine on cardiac repolarisation: a double-blind, midazolam-controlled study. **Anaesthesia**, v. 64, n. 6, p. 609-14, jun., 2009.

PALAOGLU, O.; AYHAN, I.H., The possible role of benzodiazepine receptors in morphine analgesia, **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.25, n. 1, p. 215–217, jul., 1986.

PARK, B.K.; PIRMOHAMED, M.; KITTINGHAM, N.R. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity, **Pharmacology & Therapeutics**, v. 68, n. 3, 1995, p. 385-424, 1995.

PASRICHA, P.J. Treatment of disorders of bowel motility and water flux; Antiemetics; Agents used in Biliary and pancreatic disease In: GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred; BRUNTON, Laurence L. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill, 2006.

PHAM, P.A. Drug–Drug Interaction Programs in Clinical Practice. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 83, n. 3, p.396-8, mar., 2008.

PIACENTINI N.; TRIFIRÓ G.; TARI M.; MORETTI S.; ARCORACI V.; UVEC group. Statin-macrolide interaction risk: a population-based study throughout a general practice database. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61, n.8, p. 615-20, sep., 2005.

PIERRE, S.C.; SCHMIDT, R. BRENNIS, C.; MICHAELIS, M.; GEISSLINGER, G.; SCHOLICH, K. Inhibition of Cyclooxygenases by Dipyron. **British Journal of Pharmacology**, v. 151, n. 4, p. 494–503, jun., 2007.

PIVATTO JÚNIOR F. et al. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. **Revista da AMRIGS**, v. 53, n. 3, p. 251-256, 2009.

PLAZA J.; ÁLAMO, M.; TORRES, P.; FUENTES A.; LÓPEZ, F. Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. **Revista Medica del Chile**, v. 138, n. 4, p. 452-460, mar., 2010.

POMBO-NASCIMENTO, E.; VENTURA, D. M.; LIMA, F. A.; PEREIRA, C. R. Estudo fármaco-econômico do perfil de consumo de medicamentos produzidos pelo Setor de Farmacotécnica do Serviço de Farmácia do Hospital Geral de Bonsucesso. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n.2, p.74-76, 2007.

POULSEN L.; ARENDT-NIELSEN L.; BROSEN K, et al: The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. **Clinical Pharmacology and Therapeutics** , v. 60, p.634–644, dec., 1996.

QIAN, Y.; YE, X.; DU, W. *et al.* A computerized system for detecting signals due to drug-drug interactions in spontaneous reporting systems. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 1, p. 67-73, jan., 2010.

RADOSEVIC N.; GANTUMUR M.; VLAHOVIC-PALCEVSKI V.; Potentially inappropriate prescribing to hospitalised patients. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 17, p.733-7, 2008.

RAEBEL, M.A. Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 30, n. 3, jun., 2012.

RAY, K.K.; DORMAN, S.; WATSON, R.D.S. Severe hyperkalemia due to the concomitant use of salt substitutes and ACE inhibitors in hypertension: a potentially life threatening interaction. **Journal of Human Hypertension**, v. 13, p.717–720, oct., 1999.

REASON, J. Achieving a safe culture : theory and practice. **Work & Stress**, v. 12, n. 3, p. 293-306, 1998.

REASON, J. Human error: models and management. **The Western Journal of Medicine**, v. 172, n. 6, p. 393-6, jun. 2000.

ROBERGE R.; KAPLAN R.; FRANK R et al: Glyburide-ciprofloxacin interaction with resistant hypoglycemia. **Annals of Emergency Medicine**, v. 36, n. 2, p. 160-163, 2000.

SAUSSELE, T.; BURK, J.; BLIEVERNICHT, K.; KLEIN, K.; NUSSLER, A.; NUSSLER, N.; HENGSTLER, J.G.; EICHELBAUM, M.; SCHWAB, M.; ZANGER, U.M. Selective Induction of Human Hepatic Cytochromes P450 2B6 and 3A4 by Metamizole. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 82, n. 3. 265-274, sep.; 2007.

SCHALEKAMP, T. *et al.* Increased bleeding risk with concurrent use of selective serotonin reuptake inhibitors and coumarins. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 2, p. 180-5, jan., 2008.

SCHREIBER, D. H.; ANDERSON, T. R. Statin-induced rhabdomyolysis. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 31, n. 2, p. 177-180, ago., 2006.

SEGATTO, C. Hospitais: o que eles não contam e como se proteger. **Revista Época**. São Paulo, n. 758, p. 94-102, nov., 2012.

SEHN, R.; CAMARGO, A.; HEINECK, I.; FERREIRA, M. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Infarma**, v. 15, n. 9-10, p. 77-81, 2003.

SHANKAR P.R.; UPADHYAY D.K.; SUBISH P.; BHANDARI R.B.; DAS B. Drug utilisation among older inpatients in a teaching hospital in Western Nepal. **Singapore Medical Journal**. v. 51, n. 1, p. 28-34, jan., 2010.

SHIMADA T.; YAMAZAKI H.; MIMURA M.; INUI Y.; GUENGERICH FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 270, n. 1, p. 414-423, jul., 1994.

SHOJANIA, K. G.; DUNCAN, B. W.; MCDONALD, K. M.; WACHTER, R. M.; MARKOWITZ, A J. Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices. **Evidence report/technology assessment**, n. 43, p. i-x, 1-662, jan., 2001.

STEIMER W.; MÜLLER C.; EBER B. Digoxin assays: frequent, substantial, and potentially dangerous interference by spironolactone, canrenone, and other steroids. **Clinical Chemistry**, v. 48, n.3, p.507-16, mar., 2002.

STENHOUSE, G.; STEPHEN, D.; JAMES H.K.; GRIEVE, G. Blood free morphine levels vary with concomitant alcohol and benzodiazepine use. **Journal of Clinical Forensic Medicine**, v. 11, n. 6, p. 285-8, dec., 2004.

STIRLING C.; ISLES C. Rhabdomyolysis due to simvastatin in a transplant patient: are some statins safer than others? **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 16, n. 4, p. 873-874, 2001.

STOLTZ M.L.; ANDREWS C.E JR. Severe hyperkalemia during very-low-calorie diets and angiotensin converting enzyme use. **JAMA**, v. 5, n. 264(21), p. 2737-8, dec., 1990.

STRANDELL J.; BATE A.; HÄGG S.; EDWARDS IR. Rhabdomyolysis a result of azithromycin and statins: an unrecognized interaction. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 3, p.427-34, sep., 2009.

SWEIDAN M.; REEVE J.F.; BRIEN J.A.; JAYASURIYA P.; MARTIN J.H.; VERNON G.M. Quality of drug interaction alerts in prescribing and dispensing software. **The Medical Journal of Australia**, n. 190, p. 251-254, 2009.

TATONETTI, N.; DENNY, J.; MURPHY, S. et al. Detecting drug interactions from adverse-event reports: interaction between paroxetine and pravastatin increases blood glucose levels. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 90, n. 1, p. 133-142, 2011.

TATRO, David S. **Drug interaction facts 2011**: the authority on drug interactions. St. Louis, MO: Wolters Kluwer, Facts and Comparisons, 2011. 2035p.

THAKRAR, B. T.; GRUNDSCHOBBER, S. B.; DOESSEGGER, L. Detecting signals of drug-drug interactions in a spontaneous reports



database. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 4, p. 489-95, out., 2007.

THIRUGNANAM, S.; PINTO R.; COOK D.J.; GEERTS, W.H.; FOWLER, R.A. Economic analyses of venous thromboembolism prevention strategies in hospitalized patients: a systematic review. **Critical Care**, v. 9, n. 16,(2), mar., 2012.

TJÄDERBORN M.; JÖNSSON A.K.; HÄGG S.; AHLNER J. Fatal unintentional intoxications with tramadol during 1995-2005. **Forensic Science International**, v. 20, n.173(2-3), p. 107-11, dec., 2007.

TOFANI, A. A. Segurança da Administração de medicamentos: erros na prescrição e dispensação de medicamentos. Instituto Nacional de Câncer, nov. 2010. Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/curso\\_erro\\_na\\_prescricao\\_e\\_dispensacao\\_andrea.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/curso_erro_na_prescricao_e_dispensacao_andrea.pdf). Acesso em: 12 de novembro de 2012.

TRIEU J.; EMMETT L.; PERERA C.; THANAKRISHNAN K.; VAN DER WALL H. Rhabdomyolysis resulting from interaction of simvastatin and clarithromycin demonstrated by Tc-99m MDP scintigraphy. **Ann Pharmacother**, v. 29, n. 12, p. 803-4, dec., 2004.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). FDA Medwatch drug alert on Metoclopramide containing products 2009 Feb 3. Acesso em: 05 de janeiro de 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm106942.htm>

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions. Apr 2009. Acesso em: 23 a 30 de novembro de 2012. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm110632.htm#ADRs>

VAN DER PADT A.; VAN SCHAİK R.H.; SONNEVELD P. Acute dystonic reaction to metoclopramide in patients carrying homozygous cytochrome P450 2D6 genetic polymorphisms. **The Netherlands Journal of Medicine**, v. 64, n. 5, p.160-2, may, 2006.

VERNARDET S.; BOSSAERT S.; LIVROZET A.; PONT E.; CHARPIAT B. Pharmaceutical analysis and validation of hospital prescriptions, a 5-year study. **Presse Medicale**, v. 27, n. 34(14), p. 990-6, aug., 2005. PMID: 16225250.

VLASE L.; LEUCUTA A.; FARCAU D.; NANULESCU M. Pharmacokinetic interaction between fluoxetine and metoclopramide in healthy volunteers. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 27, n.6, p. 285-289, set., 2006.

WAGNER J.; SUESSMAIR C.; PFISTER H.W. Rhabdomyolysis caused by co-medication with simvastatin and clarithromycin. **Journal of Neurology**, v. 256, n. 7, p.1182-3, jul., 2009.

WALDORFF S., HANSEN P.B.; EGEBLAD H.; BERNING J.; BUCH J.; KJAERGÅRD H.; STEINESS E. Interactions between digoxin and potassium-sparing diuretics. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 33, n.4, p. 418-23, apr., 1983.

WALDORFF S.; ANDERSEN J.D.; HEEBØLL-NIELSEN N.; NIELSEN O.G.; MOLTKE E.; SØRENSEN U.; STEINESS E. Spironolactone-induced changes in digoxin kinetics. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 24, n. 2, p. 162-7, aug., 1978.

WALLERSTEDT, S. Risk of clinically relevant bleeding in warfarin-treated patients—influence of SSRI treatment. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 18, p. 412-416, mar., 2009.

WASSMANN S.; NICKENIG G.; BOHM M. Long QT syndrome and torsade de pointes in a patient receiving fluconazole. **Annals of Internal Medicine**, v. 131, n. 10, p.797, nov., 1999.

WHITELY M.; WORLDING J.; PATEL S et al: Hypoglycemia in a diabetic patient, associated with ciprofloxacin therapy. **Practice on Diabetes**, v. 10, n. 35, 1993.

WILLIAMS, S.G.; WYNN, G.H. Internal Medicine In: **Clinical manual of drug interaction principles for medical practice**. Washington: American Psychiatric Publishing Inc, 2009, 594p.

YANG L.; LIU C.; FERRIER J.A.; ZHOU W.; ZHANG X. The impact of the National Essential Medicines Policy on prescribing behaviours in primary care facilities in Hubei province of China. **Health Policy and Planning**, nov, 2012. PMID: 23161585.

YAP Y.G, CAMM A.J. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. **Heart**, v. 89, n. 11, p.1363–1372, nov., 2003.

XUE S.; KATZ P.O.; BANERJEE P.; TUTUIAN R.; CASTELL D.O. Bedtime H2 blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. **alimentary pharmacology & therapeutics**, v.15, n.9; p.1351-6; sep., 2001.

ZANDI, P. P.; JUDY, J. T. The promise and reality of pharmacogenetics in psychiatry. **Clinics in laboratory medicine**, v. 30, n. 4, p. 931-74, dez., 2010.

ZEMRAK W.R.; KENNA G.A. Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 1, n. 65(11), p. 1029-38, jun., 2008.

ZHANG, L.; REYNOLDS, K. S.; ZHAO, P.; HUANG, S. Drug interactions evaluation: An integrated part of risk assessment of therapeutics. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 243, n. 2, p. 134-145, 2010.

ZHOU S.; CHAN, S.Y.; GOH B, C.; CHAN E.; DUAN W.; HUANG M.; MCLEOD H.L. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. Review. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 44, n. 3, p. 279-304, 2005.



## APÊNDICE B – Ferramenta otimizada para coleta de dados



|    | A          | B               | C   | D  | E   |
|----|------------|-----------------|---|----|-----|
| 1  | Prescrição |                 | <p>fórmula para busca automática do nome do medicamento no banco de dados</p> |    |     |
| 2  | Sexo       |                 |   |    |     |
| 3  | Data       |                 |   |    |     |
| 4  | Idade      |                 |   |    |     |
| 5  | Prontuario |                 |   |    |     |
| 6  | Setor      |                 |   |    |     |
| 7  | 1          | 149             | =SE(B7="";"";PROCV(B7;Códigos!A:B;2;0))                                       |    |     |
| 8  | 2          | 268             | p SE(teste_lógico; [valor_se_verdadeiro]; [valor_se_falso])                   |    |     |
| 9  | 3          | 245             | omeprazole  |    |     |
| 10 | 4          | 53              | captopril   |    |     |
| 11 | 5          | 138             | fenoterol   | VI |     |
| 12 | 6          | 179             | ipratropium bromide   | VI |     |
| 13 | 7          | 111             | dipyron   | EV | ACM |
| 14 | 8          | 215             | metoclopramide  | EV | ACM |
| 15 | 9          |                 |   |    |     |
| 16 | 10         |                 |   |    |     |
| 17 | 11         |                 |   |    |     |
| 18 | 12         | código digitado | nome automático   |    |     |
| 19 | 13         |                 |   |    |     |
| 20 | 14         |                 |   |    |     |
| 21 | 15         |                 |   |    |     |

### APÊNDICE C – Macro para compilação dos resultados

| A                              | B       | C    | D         | E            | F           | G            |
|--------------------------------|---------|------|-----------|--------------|-------------|--------------|
| Numero da planilha/ prescrição | Iniciar |      |           |              |             | Valor Matriz |
|                                | Med1    | Med2 | Gravidade | Documentação | Início Ação |              |
| 1/508                          | 149     | 53   | Moderate  | Good         |             | 1            |
| 2/513                          | 268     | 4    | Moderate  | Good         |             | 2            |
| <b>Varredura automática</b>    | 156     | 4    | Major     | Excellent    |             | 1            |
|                                | 4       | 53   | Moderate  | Excellent    |             | 1            |
|                                | 4       | 279  | Minor     | Excellent    |             | 0            |
|                                | 177     | 4    | Moderate  | Fair         |             | 2            |
| <b>3/583 resultados</b>        | 225     | 84   | Major     | Good         |             | 0            |
|                                | 327     | 225  | Moderate  | Excellent    |             | 1            |
| 4/516                          | 260     | 7    | Moderate  | Fair         |             | 2            |
| 5/518                          | 245     | 295  | Moderate  | Good         |             | 1            |
| 6/520                          |         |      |           |              |             |              |
| 7/523                          | 53      | 149  | Moderate  | Good         |             | 1            |
|                                | 225     | 84   | Major     | Good         |             | 0            |
| 8/528                          | 279     | 4    | Minor     | Excellent    |             | 0            |
|                                | 156     | 4    | Major     | Excellent    |             | 1            |
|                                | 84      | 225  | Major     | Good         |             | 0            |

Teste matriz   Matriz   Resultados1   ^Resultados1P^   Resultados2   ResultadosAux   T

## ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos

|  |   |                                   |   |
|--|---|-----------------------------------|---|
|   | <p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA<br/>         Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão<br/>         Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos</p> | <p><b>CERTIFICADO</b> Nº 1832</p> |  |
| <p>O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584-GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o conteúdo no Regimento Interno do CEPSH, <b>CERTIFICA</b> que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.</p> |   |                                   |   |
| <p><b>APROVADO</b></p>   |   |                                   |   |
| <p><b>PROCESSO:</b> 1832</p>   | <p><b>FR:</b> 405394</p>  |                                   |   |
| <p><b>TÍTULO:</b> Identificação e avaliação das interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes internados no Hospital Universitário da UFSC.</p>   |   |                                   |   |
| <p><b>AUTOR:</b> Miriam de Barcellos Falkenberg, Patrícia Bacles</p>   |   |                                   |   |
| <p style="text-align: right;">FLORIANÓPOLIS, 28 de Março de 2011.</p>  |   |                                   |   |

