**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM**

SANDRO RITZ ALVES BEZERRA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS PROLONGADORAS DO
INTERVALO QT EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA:
COORTE DE IDOSOS**

**SÃO PAULO
2020**

SANDRO RITZ ALVES BEZERRA

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS PROLONGADORAS DO
INTERVALO QT EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA:
COORTE DE IDOSOS**

Versão corrigida da dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em saúde do Adulto – PROESA da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Silvia Regina Secoli

VERSÃO CORRIGIDA

A versão original encontra-se disponível na Biblioteca da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e na Biblioteca digital de teses e dissertações da Universidade de São Paulo.

SÃO PAULO

2020

AUTORIZO A REPRODUÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTA TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____ Data ____/____/____

Catálogo na Publicação (CIP)
Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Bezerra, Sandro Ritz Alves

Interações Medicamentosas Prolongadoras do Intervalo QT em Unidade de Terapia Intensiva: Coorte de idosos

São Paulo, 2020.

175 p.

Tese (Doutorado Direto) Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Orientadora: Profª Drª Silvia Regina Secoli

1. Interações Medicamentosas. 2. Síndrome do QT Longo. 3. Farmacoepidemiologia. 4. Unidade de Terapia Intensiva. 5. Morte. 6. Idoso. 8. Enfermagem.

.

I. Título.

Nome: Sandro Ritz Alves Bezerra

Título: Interações Medicamentosas Prolongadoras Do Intervalo QT em Unidade de Terapia Intensiva: Coorte de Idosos

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde do Adulto – PROESA da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

*Primeiramente à Deus por ter
colocado em meu caminho
esta imensa oportunidade
de crescimento, com a qual
eu talvez já não contasse....*

*A todos os colaboradores e amigos,
do mundo físico e espiritual,
meu muito obrigado!!!!!!!!!!!!*

*Aos meus pais
Antônio Ritz Bezerra
Terezinha Alves dos Santos Bezerra
Sem dúvida, minha fortaleza e minha fonte de inspiração.*

*À orientadora
Professora Dra. Silvia Regina Secoli,
sem a qual eu não teria chegado a lugar nenhum...*

Aos membros do grupo de pesquisa.

*Aos familiares
Mesmo sem saber, cada qual que com sua
paciência e generosidade contribuíram de alguma forma.*

*Aos sobrinhos queridos, nos quais eu sempre
pensei nos momentos de dificuldade,
poder servir um dia de inspiração e exemplo.*

Bezerra SRA. Interações Medicamentosas Prolongadoras do Intervalo QT em Unidade de Terapia Intensiva: Coorte de idosos. [Doutorado]. São Paulo (SP): Escola de Enfermagem da USP; 2020.

RESUMO

Em Unidades de Terapia Intensiva (UTI), a ocorrência de interações medicamentosas representa um dos motivos precipitantes do prolongamento do intervalo QT, o qual pode contribuir para a Síndrome do Intervalo QT Prolongado Adquirida (ALQTS), que pode resultar em desfechos clínicos potencialmente catastróficos como síncope, parada cardíaca e morte súbita. Deste modo, o objetivo deste estudo foi determinar a incidência de interações medicamentosas prolongadoras de intervalo QT (IMP QT) e as variáveis clínicas e terapêuticas preditoras de IMP QT, e identificar associação entre a ocorrência de IMP QT e óbito. Analisaram-se prescrições médicas de pacientes idosos internados em UTI do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. As IMP QT foram identificadas segundo DRUG-REAX® da base de dados Micromedex. Na análise dos dados utilizaram-se os testes Pearson's Chi-squared test, Wilcoxon-Mann-Whitney test e Welch Two Sample t-test e regressão logística, com significância de $p \leq 0,05$. A incidência de IMP QT foi de 43,9%. Foram identificadas 86 IMP QT cuja maioria (93,0%) foi de gravidade “Maior”. Os preditores para IMP QT foram potássio sérico ≤ 3.5 mEq/L ($p=0,044$), uso de antipsicóticos ($p<0,001$), de antidepressivos ($p=0,003$), de antiarrítmicos ($p=0,006$), ocorrência de IMP geral de gravidade “Maior” ($p=0,002$) e IMP geral de gravidade “Contraindicada” ($p=0,004$). A frequência de óbitos entre pacientes expostos a IMP QT foi 38,5% e cujos preditores foram a ocorrência de choque séptico ($p<0,001$), o uso de diurético de alça ($p=0,048$), o uso de antibióticos ($p=0,049$), a ocorrência de IMP QT “Contraindicada” ($p=0,006$). No contexto da UTI, os estudos farmacoepidemiológicos podem trazer informações acerca do risco e do impacto das IMP, contribuindo assim na elaboração de práticas de cuidado que visem o uso seguro de medicamentos em pacientes idosos gravemente enfermos.

PALAVRAS – CHAVE: Interações Medicamentosas, Síndrome do QT Longo, Farmacoepidemiologia, Unidade de Terapia Intensiva, Morte, Idoso, Enfermagem.

Bezerra SRA. QT Interval Prolonging Drug - Drug Interactions in an Intensive Care Unit: Elderly cohort. [Doctorate degree]. São Paulo (SP): USP School of Nursing; 2020.

ABSTRACT

In Intensive Care Units (ICU), the occurrence of drug-drug interactions (DDI) represents one of the precipitating reasons for the prolongation of the QT interval, which can contribute to the Acquired Long QT Interval Syndrome (ALQTS), which can result in potentially catastrophic clinical outcomes such as syncope, cardiac arrest and sudden death. Thus, the aim of this study was to determine the incidence of QT interval-prolonging drug-drug interactions (QT DDI) and the clinical and therapeutic variables that predict QT DDI, and to identify an association between the occurrence of QT DDI and death. Medical prescriptions of elderly patients admitted to the ICU of the Hospital das Clínicas of the Faculty of Medicine of the University of São Paulo were analyzed. QT DDI were identified according to DRUG-REAX® from the Micromedex database. Pearson's Chi-squared test, Wilcoxon-Mann-Whitney test and Welch Two Sample t-test and logistic regression were used in the data analysis, with significance of $p \leq 0.05$. The incidence of QT DDI was 43.9%. 86 QT DDI were identified, the majority (93.0%) of which was "Major" in severity. Predictors for QT DDI were serum potassium ≤ 3.5 mEq / L ($p = 0.044$), use of antipsychotics ($p < 0.001$), antidepressants ($p = 0.003$), antiarrhythmics ($p = 0.006$), occurrence of general severity IMP "Major" ($p = 0.002$) and general IMP of severity "Contraindicated" ($p = 0.004$). The frequency of deaths among patients exposed to QT DDI was 38.5% and whose predictors were the occurrence of septic shock ($p < 0.001$), the use of loop diuretics ($p = 0.048$), the use of antibiotics ($p = 0.049$), the occurrence of "Contraindicated" QT DDI ($p = 0.006$). In the context of the ICU, pharmacoepidemiological studies can bring information about the risk and impact of PPIs, thus contributing to the elaboration of care practices aimed at the safe use of medicines in seriously ill elderly patients.

KEYWORDS: Drug Interactions, Long QT Syndrome, Pharmacoepidemiology, Intensive Care Units, Death, Elderly, Nursing.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos idosos internados em Unidade de Terapia Intensiva segundo características demográficas, clínicas qualitativas, São Paulo - 2012.	644
Tabela 2 - Distribuição dos idosos internados em Unidade de Terapia Intensiva segundo variáveis do regime terapêutico, São Paulo - 2012.	655
Tabela 3 - Estatística descritiva de variáveis demográficas e clínicas e de regime terapêutico quantitativas relativas aos idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva. São Paulo 2012.	666
Tabela 4 - Distribuição dos idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva, de acordo com o consumo de medicamentos segundo classificação <i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system</i> , níveis 1 e 5, São Paulo - 2012.	688
Tabela 5 - Distribuição de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo presença e ausência de exposição a interação medicamentosa potencial prolongadora do intervalo QT e variáveis demográficas e de evolução clínica, São Paulo - 2012.	799
Tabela 6 - Distribuição de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo a ausência e presença de interação medicamentosa potencial prolongadora do intervalo QT e variáveis de regime terapêutico, São Paulo - 2012.	800
Tabela 7 - Distribuição de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo a ausência e presença de interação medicamentosa potencial prolongadora do intervalo QT e Escore de risco para Torsades de Pointes, São Paulo - 2012.	81
Tabela 8 - Estatística descritiva de variáveis quantitativas segundo a ausência e presença de interação medicamentosa Potencial Prolongadora do Intervalo QT em idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva no Hospital das Clínicas, São Paulo - 2012.	81
Tabela 9 - Distribuição das Interações Medicamentosas Potenciais prolongadoras do intervalo QT de gravidade “Contraindicada” em pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva de acordo com a dupla de medicamentos, início de ação, qualidade da documentação e número de pacientes expostos, São Paulo - 2012.	833
Tabela 10 - Distribuição das Interações Medicamentosas Potenciais prolongadoras do intervalo QT de gravidade “Maior” em pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva de acordo como início de ação, qualidade da documentação e número de pacientes expostos, São Paulo - 2012.	833
Tabela 11 - Regressão logística multivariada com as variáveis significativas para o desfecho IMP prolongadora do intervalo QT, São Paulo - 2012.	90
Tabela 12 - Distribuição de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva expostos a interações medicamentosas segundo a ocorrência ou não de óbito, variáveis demográficas e de evolução clínica, São Paulo - 2012.	91
Tabela 13 - Distribuição de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo a ocorrência ou não de óbito e variáveis de regime terapêutico, São Paulo - 2012.	922
Tabela 14 - Distribuição de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo a ocorrência ou não de óbito e o Escore de risco para Torsades de Pointes, São Paulo - 2012.	933

Tabela 15 - Estatística descritiva de variáveis quantitativas relativas à ocorrência de óbitos em idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas, São Paulo 2012.....	933
Tabela 16 - Regressão logística multivariada com as variáveis significativas para o desfecho óbito, São Paulo - 2012.....	Error! Bookmark not defined.4
Tabela 17 - Distribuição por gênero de idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT que evoluíram a óbito segundo variáveis demográficas e de evolução clínica, São Paulo- 2012.	977
Tabela 18 - Distribuição por gênero de idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT que evoluíram a óbito segundo variáveis do regime terapêutico, São Paulo - 2012.....	988
Tabela 19 - Distribuição por gênero de idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT que evoluíram a óbito segundo o Escore de risco para <i>Torsades de Pointes</i> , São Paulo - 2012.....	999
Tabela 20 - Distribuição por gênero de idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT que evoluíram a óbito segundo estatísticas descritivas de variáveis quantitativas, São Paulo - 2012.....	999

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do estudo.....	63
Figura 2 - Sumário das etapas seguidas na coleta dos dados.....	55
Figura 3 - Distribuição dos medicamentos utilizados por idosos internados em Unidade de Terapia Intensiva segundo grupos terapêuticos de acordo com a classificação <i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system</i> , nível 1, São Paulo - 2012.	677
Figura 4A e 4B - Distribuição dos medicamentos utilizados por idosos internados em UTI segundo características farmacológicas que predispõem a interações medicamentosas, São Paulo - 2012.	755
Figura 5 - Distribuição dos medicamentos usados por idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo o risco para <i>Torsades des Pointes</i> do CredibleMeds da <i>Arizona University</i> , São Paulo - 2012.....	766
Figura 6 - Distribuição dos medicamentos capazes de ocasionar <i>Torsades des Pointes</i> segundo <i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system</i> , São Paulo - 2012.	777
Figura 7 - Distribuição dos pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva expostos às IMP prolongadoras do intervalo QT de gravidades “Contraindicada”, “Maior” e ambas, São Paulo - 2012.....	822
Figura 8 - Idosos expostos a Interações Medicamentosas prolongadoras do intervalo QT em relação ao nível de gravidade e a condição de saída da Unidade de Terapia Intensiva, São Paulo - 2012.....	955
Figura 9 - Idosos que desenvolveram choque séptico que simultaneamente utilizaram antimicrobianos, diuréticos e foram expostos a Interações Medicamentosas prolongadoras do intervalo QT “Contraindicada”, São Paulo - 2012.....	966
Figura 10 - Medicamentos prolongadores do intervalo QT mais prescritos dentre os pacientes expostos a Interações Medicamentosas Potenciais prolongadoras do intervalo QT que vieram a óbito, São Paulo - 2012.	100
Figura 11 - Interações medicamentosas potenciais prolongadoras do intervalo QT mais frequentes dentre os pacientes expostos a Interações Medicamentosas Potenciais prolongadoras do intervalo QT que vieram a óbito, São Paulo - 2012.....	100

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Exemplos de medicamentos prolongadores do intervalo QT em função das vias metabólicas como substratos, indutores ou inibidores do CYP450.	34
Quadro 2 - Grupos anatômicos da classificação Anatômico-Terapêutico-Químico (ATC). São Paulo 2012.....	50
Quadro 3 - Classificação do CredibleMeds dos medicamentos segundo risco de induzir <i>Torsades de Pointes</i> (TdP). São Paulo, 2012.	500
Quadro 4 - Classificação das Interações Medicamentosas segundo o nível de gravidade, início de ação e qualidade da documentação. São Paulo, 2012.	52
Quadro 5 - Exemplos de classificação da posição dos medicamentos na interação medicamentosa. São Paulo, 2012.	53
Quadro 6 - Escore de risco e medidas para redução dos riscos de desfechos negativos. São Paulo, 2012.	54
Quadro 7 - Variáveis independentes para analisar o desfecho interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT. São Paulo, 2012.	Error! Bookmark not defined.
Quadro 8 - Variáveis independentes selecionadas para analisar o desfecho óbito. São Paulo, 2012.	589
Quadro 9 - Descrição das variáveis utilizadas no modelo de regressão logística.....	Error! Bookmark not defined.1
Quadro 10 - Descrição das variáveis utilizadas no modelo de regressão logística para o desfecho óbito, São Paulo - 2012.	61
Quadro 11 - Interações medicamentosas potenciais prolongadoras do intervalo QT em pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva de gravidade “Maior” mais frequentes na amostra, segundo medicamentos envolvidos, classificação de risco para <i>Torsades de Pointes</i> , identificação da posição do medicamento no processo de interação e mecanismo da interação, São Paulo - 2012.....	899

LISTA DE SIGLAS

ACCF	Fundação Americana de Cardiologia
AHA	<i>American Heart Association</i>
ALQTS	Síndrome do Intervalo QT Longo Adquirido
ATC	<i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system</i>
AZCERT	<i>Arizona Center for Education and Research on Therapeutics</i>
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CEP/EEUSP	Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da USP/SP
CREDIBLEMEDS	Website da Universidade do Arizona - USA
CYP450	Complexo enzimático hepático citocromo P450
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRUG-REAX®	Ferramenta da base de dados Micromedex
ECG	Eletrocardiograma
FC	Farmacocinética
FD	Farmacodinâmica
FDA	US Food and Drug Administration
HERG	Subunidade do gene KCNH2 relacionado com atividade elétrica cardíaca
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
I _{Kr}	Corrente de potássio de retificação retardada do tipo rápida
IM	Interação Medicamentosa
IMP	Interação Medicamentosa Potencial
IMP QT	Interação Medicamentosa Prolongadora do Intervalo QT
ISRS	Antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
LRA	Lesão Renal Aguda
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
QTc	Intervalo QT corrigido
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RR	Risco relativo
SUS	Sistema Único de Saúde
TdP	Torsades de Pointes
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VD	Variável Dependente
VI	Variável Independente

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS	17
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
3.1 SÍNDROME DO INTERVALO QT LONGO ADQUIRIDA (ALQTS).....	19
3.1.1 Fatores de risco para ALQTS.....	20
3.1.2 Medicamentos prolongadores do intervalo QT	25
3.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: DEFINIÇÃO, MECANISMOS E CLASSIFICAÇÃO	31
3.3 EPIDEMIOLOGIA DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS PROLONGADORAS DO INTERVALO QT.....	36
3.4 ALQTS EM UTI – EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO.....	42
3.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS E A OCORRÊNCIA DE ÓBITO	44
4 MÉTODO.....	48
4.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO.....	48
4.1.1 Amostra	48
4.2 COLETA DE DADOS	49
4.2.1 Fases da coleta de dados	49
4.2.2 Instrumentos	56
4.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO	588
4.4 ANÁLISE DOS DADOS	59
5 RESULTADOS	623
5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E DE REGIME TERAPÊUTICO DA AMOSTRA.....	644
5.2 GRUPOS DE IDOSOS EXPOSTOS A INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS PROLONGADORAS DO INTERVALO QT.....	79
5.3 GRUPOS DE IDOSOS EXPOSTOS A INTERAÇÕES MEDICAMENTOS SEGUNDO DESFECHO NA SAÍDA DA UTI – ÓBITO E SOBREVIVENTE.....	91
5.4 ANÁLISE DE SUBGRUPO – PACIENTES QUE APRESENTARAM INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS PROLONGADORAS DE INTERVALO QT QUE EVOLUÍRAM A ÓBITO.....	977
6 DISCUSSÃO	1022
7 CONCLUSÕES.....	1166
REFERÊNCIAS.....	1188
ANEXOS	1355
APÊNDICES	1433

Introdução

1 INTRODUÇÃO

No contexto da saúde, farmacêuticos apresentam um papel importante no rastreamento de problemas relativos a medicamentos, sejam oriundos de receitas (comunidade) ou prescrições médicas (hospitais). Dentre os problemas, destacam-se as interações medicamentosas (IM) que podem ocasionar adversidades importantes nos pacientes, sobretudo no âmbito das Unidades de Terapia Intensiva (UTI).

Neste cenário assistencial, a sobreposição de fatores tais como a admissão de indivíduos idosos com doenças crônicas agudizadas e comorbidades associadas, o que ocorre cada vez com mais frequência, a utilização de polifarmácia complexa, a presença de vários prescritores e, em muitos casos, a ausência de farmacêuticos clínicos nos serviços, contribui para ocorrência de IM.

Na prática clínica, as Interações Medicamentosas Potenciais (IMP), que expressam a possibilidade teórica de uma dada IM ocasionar uma manifestação clínica ⁽¹⁾, podem ocorrer principalmente por dois motivos. Em primeiro lugar, em razão de os prescritores desconhecerem os efeitos da combinação de dois medicamentos; em segundo lugar, por julgarem que o benefício esperado seja superior ao risco potencial da IM ⁽²⁾. IMP constituem-se, desta maneira, em um problema frequente e cada vez mais relevante, em que não apenas a identificação, mas igualmente o manejo do impacto clínico são desafios para os profissionais de saúde ⁽³⁾. IM, ainda que potenciais, podem ocasionar impactos clínicos de distintas gravidades, as quais podem atingir vários sistemas orgânicos, especialmente em indivíduos idosos ⁽⁴⁻⁸⁾.

Em UTI a ocorrência de IMP representa um dos motivos precipitantes do prolongamento do intervalo QT, o qual pode contribuir para a Síndrome do Intervalo QT Prolongado Adquirida (ALQTS), que por sua vez pode resultar em desfechos clínicos potencialmente catastróficos como síncope, parada cardíaca e morte súbita dos pacientes por desencadear a arritmia *Torsades de Pointes* (TdP), especialmente pela sobreposição de fatores de risco ⁽⁹⁻¹⁶⁾.

O impacto das IMP prolongadoras do intervalo QT (IMP QT) nas taxas de óbitos envolvendo pacientes idosos internados em UTI parece ser importante, apesar de ainda incerto. Estudo observacional, cujo objetivo foi investigar a influência do uso de vários medicamentos e outros fatores de risco nas concentrações plasmáticas do antidepressivo citalopram, mostrou

que os pacientes com mais de 64 anos apresentaram, em média, uma taxa de risco 4,5 vezes maior de concentrações plasmáticas do medicamento prolongador do intervalo QT, colocando os pacientes com risco aumentado para síncope, parada cardíaca e óbito^(17-19,21). Desta maneira, escolhemos trabalhar com um grupo específico de interações medicamentosas cujo impacto clínico consiste no prolongamento do intervalo QT. Estas interações que contribuem no surgimento da Síndrome do Intervalo QT Prolongado Adquirida, normalmente são de gravidade maior ou contraindicada e tem um impacto importante nos resultados da terapia, podendo culminar em morte súbita dos pacientes expostos.

Diante disso, a realização de estudos de coorte de pacientes que possibilitem a identificação de IMP QT, os potenciais desfechos, sobretudo óbito, e especialmente os fatores associados, é fundamental. A elucidação dos fatores de risco pode alertar equipes multiprofissionais acerca dos grupos de indivíduos vulneráveis e a necessidade de proposição de cuidados específicos a estes grupos, a fim de reduzir eventos cardíacos e morte.

Objetivos

2 OBJETIVOS

- Verificar a incidência de interações medicamentosas potenciais prolongadoras do intervalo QT em idosos internados em UTI.
- Classificar os medicamentos prolongadores do intervalo QT usados por idosos internados em UTI quanto ao risco de *Torsades de Pointes*.
- Identificar as interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT/ *Torsades de Pointes* em idosos internados em UTI.
- Classificar as interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT/ *Torsades de Pointes* segundo gravidade, tempo de início e qualidade da documentação.
- Identificar preditores clínicos e terapêuticos das interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT/ *Torsades de Pointes* em idosos internados em UTI
- Verificar a frequência de óbitos entre idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT.
- Identificar preditores clínicos e terapêuticos da ocorrência de óbitos nos idosos expostos as interações medicamentosas.

Revisão da Literatura

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 SÍNDROME DO INTERVALO QT LONGO ADQUIRIDA (ALQTS)

O intervalo QT é um parâmetro obtido a partir do exame eletrocardiograma (ECG). Os limites de normalidade para o intervalo QT variam de 390 a 470 milissegundos (homens) e de 390 a 480 milissegundos (mulheres), independentemente da idade ⁽²⁰⁾.

No ECG, o prolongamento do intervalo QT está associado a um risco aumentado de morte cardíaca súbita por predispor a ocorrência da TdP, uma taquicardia ventricular polimórfica, potencialmente fatal, com risco de síncope, parada cardíaca ou morte súbita ⁽²¹⁾.

Na clínica, de acordo com *American Heart Association* e com *American College of Cardiology Foundation*, existe uma condição reversível que pode levar a ocorrência da TdP e morte súbita cardíaca, a denominada Síndrome do Intervalo QT Longo Adquirida (ALQTS). Esta síndrome foi definida como um intervalo QT a partir de 500 milissegundos, ou um aumento a partir de 60 milissegundos a mais do nível basal, a qual é desencadeada pelo uso de medicamentos prolongadores do intervalo QT ⁽²²⁾.

A ALQTS não é incomum em pacientes hospitalizados. Entretanto, pode ser facilmente ignorada em função de a maioria dos pacientes com ALQTS serem tratados em outros departamentos que não o de cardiologia ⁽²³⁾. O tratamento da ALQTS é principalmente direcionado à identificação e retirada do agente agressor. A remoção de fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT pode reduzir os riscos de arritmia fatal e morte súbita, que são os principais desfechos desta síndrome ⁽²⁴⁾.

A probabilidade de ocorrência desta síndrome é a razão número um para a rejeição da aprovação de novos medicamentos pelo FDA (US Food and Drug Administration – agência reguladora de medicamentos e alimentos nos Estados Unidos da América - EUA) ⁽²⁵⁾.

De um modo geral, os pacientes com intervalo QT prolongado (ALQTS) apresentam taxas maiores de mortalidade ^(26, 27).

Existe grande dificuldade na identificação de indivíduos que apresentam alto risco para ALQTS. Cerca de 300.000 a 350.000 pacientes nos EUA falecem de morte súbita cardíaca anualmente. No mundo, cerca de 4 a 5 milhões de pessoas perdem a vida em razão de morte súbita cardíaca anualmente. Entre 5% a 10% dos casos de morte cardíaca súbita são atribuídos a distúrbios elétricos ou ALQTS ⁽²⁸⁾.

ALQTS em pacientes hospitalizados está associada ao aumento da mortalidade por todas as causas ⁽²³⁾. A mortalidade entre os pacientes com um intervalo QT acima de 500 milissegundos é de 19,0%, e entre os pacientes com intervalo QT inferior a 500 milissegundos está em torno de 5,0% ⁽²⁰⁾.

O prolongamento do intervalo QT foi associado ao aumento da mortalidade e desfechos cardíacos negativos em vários cenários, mesmo em população saudável ⁽²⁹⁻³⁰⁾ ou sem a presença de comorbidades ⁽²⁷⁾.

Os desfechos cardíacos são mais pronunciados em indivíduos idosos e debilitados ⁽³¹⁻³³⁾ particularmente a partir dos 65 anos de idade e do sexo feminino ⁽³⁰⁾.

A presença de comorbidades crônicas ⁽²⁶⁾ ou internação em UTI agravam os riscos para desfechos negativos ⁽¹⁹⁾.

3.1.1 Fatores de risco para ALQTS

A ALQTS é desencadeada pelo uso de medicamentos prolongadores do intervalo QT. Além disso, vários fatores podem contribuir para o seu desenvolvimento, os quais podem ser divididos em fatores de risco modificáveis e fatores de risco não modificáveis.

Os fatores de risco modificáveis relacionados ao uso de medicamentos incluem uso de medicamentos prolongadores do intervalo QT e ocorrência de IMP QT.

Além disso, são descritos na literatura outros fatores relacionados ao uso de medicamentos, como ajuste inadequado da dose de medicamentos eliminados por via renal em pacientes com doença renal, administração intravenosa rápida de medicamentos prolongadores do intervalo QT, tratamento com diuréticos (exceção aos poupadores de potássio) e aumento no intervalo QT ≥ 60 milissegundos do valor do pré-tratamento ⁽³⁴⁾.

Os fatores de risco modificáveis não relacionados ao uso de medicamentos envolvem: distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. Ademais, são citados na literatura bradicardia, obesidade, altas concentrações de glicose pós-prandial, distúrbios digestivos e alimentares, infecções digestivas, diarreia, vômito severos, doença inflamatória intestinal, (muitas das condições gastrointestinais ocorrem devido à perda de eletrólitos), dengue, doença hepática, pancreatite, um intervalo QT ≥ 500 milissegundos ⁽³⁵⁾.

As alterações nos níveis séricos de eletrólitos podem predispor ao surgimento da TdP. Em um estudo de série de casos que abordou onze pacientes com ALQTS, a idade média foi de $49,1 \pm 5,8$ anos. O intervalo QTc (corrigido) médio (excepcionalmente elevado) na

apresentação foi de $633,8 \pm 29,2$ milissegundos. Nove pacientes desenvolveram TdP. Todos os pacientes apresentaram anormalidade nos eletrólitos; 8 pacientes apresentaram hipocalcemia grave ($<3,0$ mmol / L). O potássio e o magnésio séricos médios foram $2,82 \pm 0,10$ mmol / L e $0,75 \pm 0,03$ mmol / L, respectivamente ⁽¹¹⁾.

Como fatores de risco não modificáveis figuram o processo de envelhecimento e gênero feminino ^(12, 34, 36 - 38). Além disso, são descritos na literatura, a condição estrutural do coração gerando distúrbios cardiovasculares, histórico de doença cardiovascular (infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção esquerda reduzida), doença renal crônica, doença hepática crônica, hemodiálise e predisposição genética ^(21, 36, 38 - 45).

Neste século, o envelhecimento da uma população emergiu como uma grande tendência demográfica em todo o mundo. Muitas mudanças nas capacidades fisiológicas e funcionais do corpo ocorrem com a velhice. Isso pode afetar o a farmacocinética (PK) e a farmacodinâmica (PD) dos medicamentos em idosos, levando a consequências clinicamente relevantes em relação à segurança e eficácia. O aumento da prevalência de doenças, bem como fatores independentes da idade, como estilo de vida, pode afetar ainda mais os efeitos farmacológicos dos medicamentos. Além disso, existe um risco de exposição às interações medicamentosas complicadas devido às alterações nos perfis farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) e à polifarmácia. Esses fatores conjugados tornam mais complexa a terapia medicamentosa em idosos ⁽⁴⁶⁾.

Os dados da literatura apresentam uma associação entre IMP e o desfecho óbito envolvendo pacientes idosos estando diretamente relacionada ao número de medicamentos prescritos, tempo de internação, tipo de IMP e tempo de exposição a estas interações. Os pacientes idosos estão sujeitos a uma variedade de diferentes tipos de desfechos clínicos negativos decorrentes de exposição às IMP como: morte súbita, prolongamento do intervalo QT, convulsões, distúrbios do ritmo cardíaco, síndrome serotoninérgica, alterações na pressão arterial, síndrome neuroléptica maligna e delirium ⁽⁴⁷⁾.

Esta variada gama de desfechos clínicos negativos resultantes da exposição à IMP se deve ao fato de as mesmas apresentarem-se clinicamente de maneira semelhante a uma alteração na fisiologia do paciente e, assim, podem mimetizar quase qualquer manifestação clínica de doenças que, por sua vez, são frequentes neste estrato etário. Este amplo espectro de possibilidades dificulta a detecção de eventos clínicos resultantes da exposição à IMP em idosos e, desta maneira, pode levar a uma subestimação da relevância clínica destes eventos para indivíduos idosos ⁽⁴⁸⁾.

O processo de envelhecimento está associado ao aumento da prevalência de arritmias cardíacas. Desta maneira, os pacientes idosos, com intervalo QT prolongado apresentam riscos aumentados para TdP e seus desfechos relacionados ^(12 - 13).

Esta exposição adicional ao risco ficou evidenciada em um estudo transversal multicêntrico equatoriano, que englobou 363 idosos de centros geriátricos e gerontológicos em que o processo de envelhecimento, o prolongamento do intervalo QT e o consumo de medicamentos com risco potencial de prolongar o intervalo QT foram altos. A prevalência de prolongamento do intervalo QT dentre os idosos foi de 17,9%, mostrando associação significativa entre idade avançada, insuficiência renal crônica e consumo de medicamentos prolongadores do intervalo QT ⁽¹³⁾.

Os estudos que envolvem o risco de ALQTS em pacientes idosos mostram uma alta prevalência de uso de medicamentos prolongadores do intervalo QT, com 23% dos idosos em uso de pelo menos um medicamento com “Risco conhecido” de prolongamento do intervalo QT ⁽¹⁴⁾. Prescrições concomitantes de dois ou mais medicamentos prolongadores de QT foram observadas em 22,1% dos idosos na Bavária. Prescrições concomitantes, particularmente arriscadas de medicamentos com estratificação de “Risco conhecido” com outro medicamento prolongador do intervalo QT ocorreram em 55,9% dos idosos ⁽¹⁵⁾.

Em estudo observacional retrospectivo realizado com idosos hospitalizados, 22% dos pacientes apresentaram intervalo QTc acima de 450 milissegundos. O sexo masculino e o número de medicamentos prolongadores do intervalo QT foram significativamente associados à probabilidade de prolongamento do intervalo QTc entre idosos. O uso de pelo menos um agente prolongador do QT foi associado a um aumento significativo no risco de intervalo acima de QTc 450 milissegundos em homens ⁽¹⁶⁾.

O envelhecimento está associado à diminuição na capacidade de metabolismo e eliminação de medicamentos por diminuição das funções renal e hepática. Estes fatores associados ao declínio fisiológico, aumento de gordura e redução hídrica predisõem a ocorrência de eventos adversos relacionados a IMP em indivíduos idosos ⁽¹²⁾. Além dos fatores decorrentes do avançar da idade, a ocorrência de doenças crônicas gera aumento da exposição aos efeitos negativos da exposição às IMP. Por exemplo, em pacientes infectados com o vírus HIV (vírus da imunodeficiência humana), a presença de IMP QT é frequente e impacta significativamente os custos com saúde, particularmente no envelhecimento. Em estudo de coorte francês, que visava aferir os riscos e custos associados à IMP entre pacientes idosos com HIV que receberam terapia antirretroviral combinada, observou-se que os inibidores de protease (elvitegravir) aumentaram em torno de quatro vezes o risco para ocorrência de IMP.

A presença de IMP foi associada a um custo adicional de 2693 Euros por ano. As IMP QT mais frequentes no estudo foram: inibidores de bomba protônica + domperidona ($n = 136$; 5,0%), inibidores de bomba protônica + amiodarona ($n = 82$; 3,0%) e darunavir + lidocaína injetável ($n = 38$; 2,0%) ⁽⁴⁹⁾.

Em pacientes idosos que se apresentam no pronto-socorro com síncope, o intervalo QT ≥ 500 milissegundos ajuda a identificar pacientes com maior risco de resultados adversos. Em uma coorte retrospectiva foram avaliados 348 pacientes americanos que compareceram ao pronto-socorro com síncope de qualquer etiologia. Observou-se 16% de óbitos nessa população durante um seguimento médio de 30 meses. Pacientes idosos com intervalo QT prolongado apresentaram mortalidade significativamente maior quando comparados àqueles com intervalo QT normal. Idade ≥ 65 anos e intervalo QT ≥ 500 milissegundos foram preditores de aumento da mortalidade entre pacientes idosos com síncope ⁽³¹⁾.

Um estudo mexicano retrospectivo, envolvendo pacientes acima de 60 anos, com objetivo de determinar se a associação entre a presença de IMP e taxa de mortalidade no ambiente hospitalar, mostrou que a ocorrência de IMP na população idosa no ambiente hospitalar é frequente, que as IMP podem ser a causa de morte desses pacientes. As interações mais envolvidas com a ocorrência de óbitos foram entre antibióticos fluoroquinolonas e antidiabéticos orais (14,92%). As IMP QT mais importantes envolviam eritromicina e antipsicóticos (1,62%), antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos (1,30%) e fluconazol e antipsicóticos (1,19%). Os autores concluem que óbito envolvendo pacientes idosos está diretamente relacionado ao número de medicamentos prescritos, tempo de internação, tipo de IMP e tempo de exposição a estas interações ⁽⁴⁷⁾.

Em idosos em atendimento ambulatorial, o uso de medicamentos prolongadores do intervalo QT é elevado. Realizou-se na Austrália um estudo transversal que objetivou investigar a prevalência do uso de medicamentos que prolongam o intervalo QT. Houve uma alta prevalência, com 23% dos idosos em uso de pelo menos um medicamento com “Risco conhecido” de prolongar o intervalo QT. Entre os 945 medicamentos prescritos com risco de prolongamento do intervalo QT, os antipsicóticos foram os mais comuns (26%), seguidos pelos antidepressivos (19%) e inibidores da bomba de prótons (13%) ⁽¹⁴⁾.

Ainda em ambiente ambulatorial, os dados de prevalência do uso de medicamentos prolongadores do intervalo QT dão conta que mais da metade (58,5%) dos pacientes idosos da Jordânia do Norte fazem uso de medicamentos prolongadores do intervalo QT. Quase a metade (49,4%) desses pacientes eram mulheres. A maioria dos pacientes (62,3%) estava usando apenas um medicamento com risco de TdP. No entanto, outros 37,7% pacientes usavam até seis

diferentes medicamentos indutores de TdP. Excluindo idade e sexo, 94,3% dos pacientes que usavam medicamentos com risco para TdP tinham pelo menos um fator de risco adicional para induzir TdP ⁽⁵⁰⁾.

Foi observado um risco significativamente aumentado decorrente do uso de medicamentos com classificação de “Risco conhecido” por pessoas com idade maior de 65 anos na Alemanha. Observou-se que medicamentos com “Risco conhecido” de ocasionar TdP foram prescritos com mais frequência. O número de medicamentos com “Risco conhecido” de TdP foi significativamente associado à hospitalização por arritmia ventricular, enquanto estimativas de risco aumentadas também foram obtidas na categorização em dois ou mais medicamentos de medicamentos com “Risco conhecido” e “Risco condicional” ⁽⁵¹⁾.

Em outro estudo alemão com pacientes idosos, as prescrições concomitantes de dois ou mais medicamentos prolongadores do intervalo QT se mostraram frequentes. Uma proporção considerável de medicamentos com “Risco conhecido” para o prolongamento do intervalo QT são prescritos. Em uma coorte de 130.434 pacientes geriátricos alemães (média de 81 anos, 67% mulheres) observou-se uma média de 8 medicamentos por prescrição. 76.594 pacientes (58,7%) receberam pelo menos um medicamento prolongador de QT. Prescrições concomitantes de dois ou mais medicamentos prolongadores de QT foram observadas em 28.768 (22,1%) pacientes. Prescrições concomitantes, particularmente arriscadas de medicamentos “Risco conhecido” para TdP com outro medicamento prolongador do intervalo QT ocorreram em 55,9% dos idosos ⁽¹⁵⁾.

Pacientes idosos em uso de domperidona comumente usam concomitantemente medicamentos com potencial para aumentar o risco de TdP. Em estudo de coorte retrospectiva realizado em Ontário, Canadá, cujo objetivo foi caracterizar a população de idosos com alta hospitalar recente e prescrição de domperidona, descrever dosagens de domperidona utilizadas e determinar a frequência de prescrição de domperidona com medicamentos que possam aumentar o potencial arritmogênico, observou-se que inibidores fortes ou moderadamente fortes do citocromo P4503A4 foram prescritos concomitantemente para 4,3% e 10,7% deles, enquanto medicamentos com “Risco conhecido” ou “Risco possível” de TdP foram prescritos concomitantemente para 18,3% e 18,8% de usuários ⁽⁵²⁾.

Em estudo de base populacional desenvolvido na Colômbia observa-se uma prevalência de uso de ao menos dois medicamentos prolongadores do intervalo QT em idosos de 10,3%. A maioria da amostra (96,8%, n = 54.170) apresentava pelo menos um fator de risco adicional para ALQTS, com média de $3,1 \pm 0,9$ fatores de risco. O uso generalizado de medicamentos com risco para TdP e a alta prevalência de riscos adicionais na população idosa aumentam a

necessidade de monitoramento constante dos pacientes. Idosos em uso de medicamentos psiquiátricos apresentam maior risco de TdP neste estudo ⁽⁵³⁾.

Existem evidências de uma maior sensibilidade intrínseca ao prolongamento do intervalo QT induzido por medicamentos em mulheres do que nos homens por atraso no processo de repolarização cardíaca ⁽⁵⁴⁾. Entretanto, o aumento do intervalo QTc relacionado à idade é mais evidente nos homens do que nas mulheres, sugerindo que o gênero masculino não oferece proteção contra arritmias potencialmente fatais em idade avançada ⁽⁵⁵⁾.

3.1.2 Medicamentos prolongadores do intervalo QT

Os fatores de risco modificáveis relacionados ao uso de medicamentos incluem uso de medicamentos prolongadores do intervalo QT e ocorrência de IMP QT.

A utilização de medicamentos com risco para o prolongamento do intervalo QT ocorre em vários cenários de cuidado como instituições de longa permanência, ambulatorios e hospitais em diferentes especialidades ^(18, 56 - 61).

O Centro da Universidade do Arizona para Educação e Pesquisa em Terapêutica (AZCERT) disponibiliza em seu site, o CredibleMeds, as listas de medicamentos prolongadores do intervalo QT, exemplos de algumas IMP e materiais educacionais. Este recurso pode ser útil para ajudar os clínicos e pesquisadores na identificação de medicamentos que possam prolongar o intervalo QT. Estas listas de medicamentos apresentam as seguintes classificações: 1) “Risco conhecido”, 2) “Risco possível” e 3) “Risco condicional” para TdP (Anexo III) ^(56, 61). Os medicamentos com estratificação de “Risco conhecido” são os mais frequentemente, associados a desfechos negativos ⁽⁵⁷⁾.

Em UTI, o uso de medicamentos prolongadores do intervalo QT de “Risco conhecido” para TdP é elevado ^(18, 58).

Estudo observacional apontou que 59% dos pacientes internados em UTI receberam pelo menos um medicamento prolongador do intervalo QT de “Risco conhecido”. Os medicamentos mais prevalentes na amostra e preditores do prolongamento do intervalo QT foram ondansetrona e anestésicos gerais inalatórios do tipo flurano ⁽¹⁸⁾.

Existe uma potencialização dos riscos quando da coadministração de medicamentos com estratificação de “Risco conhecido” para TdP em UTI, o que gera uma Interação Medicamentosa do tipo farmacodinâmica ^(18, 58).

Em um estudo multicêntrico que incluiu pacientes com câncer de três hospitais terciários do Paquistão, com o objetivo de identificar a prevalência de medicamentos que prolongam o intervalo QT, observou-se que 59,9% dos medicamentos utilizados apresentaram “Risco conhecido” para TdP. Os medicamentos de “Risco conhecido” mais frequentemente utilizados foram ondansetrona 278 (50,0%) e ciprofloxacina 90 (16,2%) ⁽⁵⁹⁾.

Estudo desenvolvido em psiquiatria mostrou que a associação de medicamentos apresentados nas listas do CredibleMeds da Universidade do Arizona, cardíacos e não cardíacos, de “Risco conhecido”, “Risco possível” ou “Risco condicional” para o prolongamento do intervalo QT aumentou significativamente o risco para óbitos ou desfechos cardíacos ⁽⁶⁰⁾.

Em estudo retrospectivo, cujo objetivo foi determinar a prevalência de alterações no eletrocardiograma e os fatores de risco para o prolongamento do QTc em pacientes com hospitalização psiquiátrica, evidenciou-se que as variáveis associadas ao aumento do intervalo QTc foram sexo feminino +15.9 milissegundos (se mulher), idade (+0.4 milissegundos/ano), níveis de triglicerídeos (+5.7 milissegundos/mmol/l) e medicamentos com estratificação de “Risco conhecido” de TdP (+6.2 milissegundos se ≥ 1 medicamento) ⁽⁶²⁾.

Em estudo observacional belga, cujo objetivo foi investigar a prevalência de IMP em farmácias comunitárias, com atenção especial para a ocorrência de IMP prolongadora do intervalo QT, observou-se que 12,0% das IMP foram associadas a um risco de prolongamento do intervalo QT e que maioria dos medicamentos apresentava “Risco conhecido” de TdP ⁽⁶³⁾.

Em um estudo observacional paquistanês, com o objetivo de identificar a prevalência de fatores de risco para prolongamento do intervalo QT, os autores concluíram que os fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT foram uso de um ou mais medicamentos prolongadores de QT, sexo feminino e diabetes mellitus. Cerca de um terço dos medicamentos (33,8%) apresentava “Risco conhecido” para TdP. A ocorrência de IMP QT foi associada ao uso de dez ou mais medicamentos, doença hepática crônica, DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), gastroenterites, uso de antimicrobianos e o uso de antieméticos ⁽³⁴⁾.

Várias classes terapêuticas são associadas ao aumento do intervalo QT e podem contribuir para aumento do risco de ALQTS e da ocorrência da TdP. As mais comumente citadas são antifúngicos, antiarrítmicos, antibióticos (macrolídeos e fluoroquinolonas), antipsicóticos, antidepressivos, anti-histamínicos, pró-cinéticos e opioides ^(24, 61 - 64).

O mecanismo molecular para o prolongamento do intervalo QT é parcialmente conhecido. É descrito o bloqueio da atividade do canal iônico da HERG (subunidade do gene KCNH2 com o objetivo de normalizar a atividade elétrica cardíaca em humanos) causando um

tráfego anormal de proteínas necessárias para a localização das subunidades HERG na membrana celular. Isto prejudica a corrente I_{Kr} (corrente de potássio de retificação retardada do tipo rápida) ⁽⁶⁵⁾. Medicamentos antipsicóticos típicos (ou de primeira geração) como tioridazina, pimozida e haloperidol antagonizam diretamente os canais de Potássio I_{Kr} . Antiarrítmicos como a quinidina (Classe I) agem inibindo os canais de sódio Na^+ , amiodarona e sotalol (classe III) bloqueiam os canais de potássio K^+ . Antibióticos macrolídeos (azitromicina, eritromicina, claritromicina), trimetoprima, pentamidina, fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina), assim como antifúngicos azóis (fluconazol, cetoconazol), indiretamente bloqueiam os canais I_{Kr} e a dispersão da repolarização cardíaca. Antieméticos como ondansetrona e granisetrona são bloqueadores potentes dos canais I_{Kr} ⁽⁶⁶⁾.

A administração de agente antifúngico sistêmico em muitos estudos foi associada a ocorrência de Torsade de pointes (TdP) ^(67 - 69).

Com o objetivo de investigar os relatórios publicados sobre TdP induzidos por agente antifúngico sistêmico e caracterizar esta associação, realizou-se um estudo retrospectivo observacional. Neste, a maioria dos pacientes usou um ou mais agentes que podem ter prolongado o intervalo QT e cujo metabolismo pode ter sido inibido pelo agente antifúngico sistêmico em uma interação medicamentosa. Os antifúngicos mais envolvidos foram cetoconazol e fluconazol ⁽⁶⁷⁾.

Em um estudo envolvendo pacientes HIV positivos, avaliou-se o efeito do fluconazol oral de alta dose no intervalo QT. A administração conjunta de anfotericina B e Fluconazol 800 mg não foi associada ao risco aumentado de prolongamento do intervalo QT em comparação com a associação de anfotericina B com Fluconazol 400 mg. Os pacientes que receberam anfotericina B com Fluconazol 800 mg tiveram um ligeiro aumento no QT em comparação com a linha de base ⁽⁶⁸⁾.

Em estudo de coorte retrospectivo que teve como objetivo comparar os resultados clinicamente relevantes de segurança e eficácia em pacientes tratados com isavuconazol, voriconazol ou posaconazol, observou-se que os pacientes tratados com isavuconazol apresentaram menor incidência de prolongamento do QT, em comparação com aqueles tratados com voriconazol ou posaconazol ⁽⁶⁹⁾.

A administração de medicamentos antiarrítmicos em vários estudos tem sido associada ao risco de TdP ^(70 - 73).

Segundo relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), dentre os 20 medicamentos mais comumente relatados em associação com a ocorrência de TdP entre 1983 e 1999 destacaram-se os antiarrítmicos sotalol, amiodarona e quinidina ⁽⁷⁰⁾.

Com objetivo de avaliar se o prolongamento do intervalo QT induzido por medicamentos antiarrítmicos afeta a função ventricular esquerda, realizou-se um estudo transversal. Foi observado um intervalo QT corrigido significativamente prolongado apenas após administração de sotalol ou amiodarona ⁽⁷¹⁾.

A TdP associada ao tratamento com amiodarona crônica pode ocorrer quando a amiodarona é co-administrada com medicamentos que potencialmente podem prolongar o intervalo QT. Em estudo retrospectivo envolvendo pacientes idosos internados em UTI, com idade média de 73,5 anos, identificou-se que os medicamentos interagentes relacionados ao desfecho TdP foram loratadina, atenolol e trazodona. O nível sérico de potássio estava abaixo do nível da normalidade em 50% deles ⁽⁷²⁾.

Em um relato de caso da co-administração de fluoxetina com amiodarona, combinação que é conhecida por prolongar o intervalo QTc, houve aumento na exposição à fluoxetina levando a um risco aumentado de TdP em paciente frágil com anomalias cardíacas ⁽⁷³⁾.

A administração de antibióticos em vários estudos tem sido associada ao aumento de risco para TdP ^(74 - 77).

Antibióticos macrolídeos e fluoroquinolonas podem influenciar o ritmo cardíaco, de modo que há necessidade de cautela na prescrição desses medicamentos a pacientes com fatores de risco cardiovascular ocultos. Embora essas reações adversas pareçam não serem comuns, elas têm um impacto notável na prática clínica devido ao grande número de indivíduos expostos. Em estudo retrospectivo que avaliou relatos de reações adversas a medicamentos (RAM) com o uso de antibióticos macrolídeos e fluoroquinolonas, observou-se 6810 relatórios de RAM: 62% deles eram graves e 35% eram do sexo feminino. Antibióticos mais frequentemente relatados em “Distúrbios cardíacos” foram azitromicina (375 notificações) e claritromicina (302) para macrolídeos e levofloxacina (470) e moxifloxacina (391) para fluoroquinolonas ⁽⁷⁸⁾.

O uso de antibióticos pode aumentar a probabilidade de ocorrência de IMP QT. Em estudo clínico randomizado, cujo objetivo foi verificar se o tratamento combinado com claritromicina e cisaprida leva a alterações farmacocinéticas e aumento do intervalo QT, a combinação de cisaprida e claritromicina causou um aumento médio do intervalo QT de 25 milissegundos acima dos valores de pré-tratamento e aumentos de 3 vezes nas concentrações de cisaprida ⁽⁷⁴⁾.

Existem evidências que o uso de antibióticos (macrolídeos e fluoroquinolonas) contribuem para o prolongamento do intervalo QT. A azitromicina pode prolongar o intervalo QT e, em casos raros, precipitar a TdP ⁽⁷⁵⁾. Em estudo de coorte, os pacientes em uso de

azitromicina foram comparados com aqueles que não tomaram antibióticos. Houve um risco aumentado de morte cardiovascular em quase três vezes e morte por qualquer causa em quase duas vezes no grupo exposto ao antibiótico ⁽⁷⁹⁾.

Em estudo de coorte de base populacional, para verificar o risco de arritmias cardíacas decorrentes do uso de antibióticos quinolona, a moxifloxacina foi associada a um aumento de 1,87 vezes no risco de arritmia ventricular grave em comparação com a cefoxitina ⁽⁷⁶⁾.

Em estudo transversal, cujo objetivo foi analisar as IMs decorrentes da administração concomitante de antibióticos macrolídeos e quinolonas, observou-se uso concomitante de medicamentos prolongadores do intervalo QT em 38,7% dos casos. Claritromicina / eritromicina + atorvastatina foi a IMP QT mais prevalente ⁽⁷⁷⁾.

A administração de antieméticos em vários estudos tem sido associada a um risco aumentado para TdP ^(80 - 81).

Em estudo clínico randomizado com dezesseis voluntários saudáveis evidenciou-se que o uso do antiemético droperidol, assim como a ondansetrona, isolados ou em combinação, induzem um prolongamento significativo do intervalo QTc. No entanto, a combinação de ambos não aumentou significativamente o prolongamento do QTc em comparação com o aumento induzido pelo droperidol sozinho ⁽⁸¹⁾.

Em estudo observacional prospectivo americano, cujo objetivo foi avaliar os efeitos do ondansetrona no intervalo QTc médio após a primeira dose em pacientes internados em uma UTI, foram incluídos quarenta pacientes hospitalizados admitidos por insuficiência cardíaca ou síndromes coronárias agudas com um ou mais fatores de risco para TdP e pedido de ondansetrona por via intravenosa 4 mg. Observou-se que, quando usado em pacientes com doença cardiovascular, com um ou mais fatores de risco para TdP, a ondansetrona pode aumentar significativamente o intervalo QT por até 120 minutos após a administração ⁽⁸⁰⁾.

O uso de analgésicos opioides em vários estudos tem sido associado a um risco aumentado para TdP ^(82 - 85).

O uso de opioides aumenta o risco para ocorrência de IMP QT. Em estudo que envolveu homens e mulheres saudáveis, foi verificado se o tratamento concomitante de nefazodona, em dose terapêutica, aumenta a exposição à terfenadina e à carboxiterfenadina. Esta exposição aumentada está associada ao prolongamento marcado do intervalo QT, que está correlacionado com a concentração plasmática de terfenadina. A administração concomitante de nefazodona com terfenadina em indivíduos predispostos à arritmia foi associada ao prolongamento do intervalo QT e a TdP ⁽⁸²⁾.

Em estudo com pacientes queimados, nos quais houve utilização de opioide, o prolongamento do intervalo QTc foi associado ao aumento da dose de metadona e resultou em uma maior taxa de eventos cardíacos ⁽⁸³⁾.

Em estudo observacional prospectivo, com o objetivo de determinar o efeito do início da metadona no intervalo QT em pacientes com dor oncológica, observou-se que antes do início da metadona, 28% dos pacientes apresentavam prolongamento do intervalo QT. O aumento clinicamente significativo, acima de 500 milissegundos, ocorreu em apenas 1,6% dos pacientes na segunda semana do estudo e em nenhum paciente nas semanas 4 e 8. O prolongamento do intervalo QT foi mais frequente entre os pacientes com intervalo QT basal aumentado ⁽⁸⁴⁾.

Estudo de coorte prospectiva argentino, com objetivo de avaliar a frequência e os fatores de risco para prolongamento do intervalo QT induzido por dextropropoxifeno no contexto clínico, noventa e dois pacientes com indicação de uso deste medicamento para fins analgésicos foram incluídos. Os autores não observaram relação entre dextropropoxifeno e prolongamento do intervalo QTc nas doses terapêuticas utilizadas. Observou-se que não houve casos de QTc > 500 milissegundos, entretanto oito pacientes apresentaram QTc > 30 milissegundos e um paciente com QTc > 60 milissegundos. Nenhum paciente apresentou arritmia durante o estudo ⁽⁸⁵⁾.

A administração de medicamentos antidepressivos em vários estudos é apontada como um fator de risco aumentado para TdP ^(57, 86).

Um estudo de caso-controle sueco, cujo objetivo foi examinar o risco de mortalidade associado ao uso de antidepressivos e antipsicóticos classificados com risco de TdP em idosos com 65 anos ou mais que morreram fora do hospital de 2008 a 2013 (n = 286.092) e controles pareados (n = 1.430.460). A associação entre prescrição de antidepressivos e antipsicóticos com vários riscos de TdP de acordo com o CredibleMeds (www.crediblemeds.org) e a mortalidade por todas as causas foi estudada por meio de regressão logística multivariada ajustada para comorbidade e vários outros fatores de confusão. Observou-se que o uso de antidepressivos classificados com “Risco conhecido” ou “Risco possível” de TdP estiveram associados a maior risco ajustado de mortalidade em comparação com antidepressivos classificados com “Risco condicional” de TdP ou sem classificação de risco para TdP. Os antipsicóticos classificados com “Risco conhecido” de TdP foram associados a maior risco do que os antipsicóticos com “Risco possível” ou sem classificação de risco TdP. Os autores concluem que o sistema CredibleMeds previu risco de mortalidade associado a medicamentos em idosos na classe de risco. Entre os antipsicóticos, o haloperidol e os antidepressivos, mirtazapina e citalopram, foram associados a maiores riscos. Os resultados sugerem que os riscos de TdP com

antidepressivos e antipsicóticos devem ser levados em consideração ao prescrever medicamentos para idosos ⁽⁵⁷⁾.

Em estudo que envolveu pacientes com média de idade de 56,2 anos, a maioria mulheres (73%), cujo objetivo foi investigar os relatos de prolongamento do intervalo QT com Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) em dois bancos de dados de farmacovigilância, observou-se que 855 notificações foram identificadas. Entre elas, 172 (20,1%) foram associadas ao escitalopram; 299 (35,0%), para citalopram; 186 (21,8%), para fluoxetina; 94 (11,0%), para sertralina; 66 (7,7%), para paroxetina; e 38 (4,4%), para fluvoxamina. Um valor da razão de chances significativo (maior que 1) foi observado apenas para citalopram (3,35 IC95% [2,90-3,87]) ou escitalopram (2,50 [2,11-2,95] indicando que o prolongamento do intervalo QT não é um efeito de classe dos ISRS ⁽⁸⁶⁾.

No contexto clínico, especialmente em UTI, vários destes medicamentos prolongadores do intervalo QT são coadministrados, muitas vezes, como parte do regime terapêutico, fato que pode incorrer na precipitação de IMP, que estão implicadas na ocorrência da ALQTS. Diante disso, os riscos para desfechos negativos, podem ser maiores, especialmente em pacientes idosos, gravemente enfermos ^(87 - 88).

3.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: DEFINIÇÃO, MECANISMOS E CLASSIFICAÇÃO

Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) expressam a possibilidade teórica de uma dada interação medicamentosa ocasionar uma manifestação clínica ⁽¹⁾.

As consequências adversas das IMP são entendidas como um tipo de erro médico. Assim, os eventos decorrentes de exposição às IMP são entendidos como eventos adversos potencialmente evitáveis. Os desfechos adversos podem impactar vários órgãos ou sistemas como, por exemplo, o sistema cardiovascular, causando prolongamento do intervalo QT, arritmias cardíacas, bradicardia, hipertensão, hipotensão e, nos casos mais graves, o óbito ⁽⁹⁰⁾.

IMP do tipo **Farmacocinéticas (FK)** ou **Farmacodinâmicas (FD)** podem ocorrer decorrentes da administração de medicamentos em geral. As IMP tanto farmacocinéticas como as farmacodinâmicas, prolongadoras do intervalo QT colocam os pacientes em risco de desenvolvimento da TdP ^(1, 57, 89, 91).

As IM FK ocorrem quando há impacto em alguma das etapas do processo Farmacocinético - **Absorção, Distribuição, Metabolismo ou Eliminação** dos medicamentos.

As IM FD ocorrem quando há competição pelos sítios de ligação em proteínas transportadoras ou em receptores localizados em órgãos alvo, ou ainda, no caso em que haja sobreposição de efeitos farmacológicos ou reações adversas ⁽⁹²⁾.

Algumas características farmacológicas predisõem a ocorrência de IMP QT farmacocinéticas. Interações no processo de **absorção**, e um modo geral, podem ocorrer quando medicamentos são administrados por via oral (particularmente), mas também pode ocorrer por outras vias de administração, como a via tópica, respiratória ou sublingual, ocorrendo por mudanças, como por exemplo, no pH gástrico, na velocidade do esvaziamento estomacal. Alguns medicamentos alteram o pH gástrico e podem aumentar o esvaziamento gástrico e aumentar a absorção de medicamentos. Quando isso ocorre com medicamentos prolongadores do intervalo QT, há aumento dos riscos para eventos cardíacos adversos ⁽⁹³⁾.

IMP QT farmacocinéticas podem ocorrer na fase da **distribuição**. Dessa forma, medicamentos prolongadores do intervalo QT como a amiodarona e a clorpromazina, que apresentam **alta ligação às proteínas plasmáticas**, podem ser deslocados por outros medicamentos do seu sítio de ligação, aumentando a fração livre do medicamento prolongador do intervalo QT, aumentando o risco de TdP ⁽⁹³⁾.

Ainda com relação às IMP QT farmacocinéticas, alterações no processo de **metabolismo** dos medicamentos são passíveis de ocorrência. Os medicamentos envolvidos no processo de IMP **Farmacocinéticas no processo do metabolismo** podem ter dois papéis, a saber: o **medicamento precipitante**, cuja ação consiste na indução ou inibição enzimática do metabolismo hepático do segundo medicamento, designado **medicamento objeto**, aquele que sofre a ação do medicamento precipitante no processo de IM, o qual tem seu metabolismo induzido ou inibido ⁽⁶¹⁾.

As IMP podem ser explicadas por alterações nas enzimas metabólicas que estão presentes principalmente no fígado, mas também em outros tecidos extra-hepáticos. Muitas IMP QT farmacocinéticas são devidas a ação metabólica das enzimas hepáticas do citocromo P450, sendo afetadas pela administração prévia ou concomitante de outros medicamentos.

A **inibição enzimática** diminui o número de enzimas responsáveis pelo metabolismo dos medicamentos. Desta maneira, a fração de medicamento livre, biodisponível, é maior, podendo gerar aumento na eficácia terapêutica e também aumento no padrão de reações adversas. A **indução enzimática** atua aumentando a quantidade de enzimas responsáveis pelo metabolismo dos medicamentos, diminuindo, desta maneira, a quantidade de fração livre do medicamento e, com isso, podendo gerar diminuição dos efeitos ou ineficácia terapêutica ⁽⁹⁴⁾.

A ação no CYP450 está relacionada com maior ocorrência de Eventos Adversos como intoxicação ou ineficácia terapêutica relacionados a exposição às IMP QT ⁽⁹⁵⁾.

A família de enzimas do citocromo P450 tem sido implicada em um grande número de IMP evitáveis. Oito membros da superfamília do citocromo P450 são responsáveis pelo metabolismo da maioria dos medicamentos. O conhecimento dos substratos, inibidores e indutores dessas enzimas ajuda a prever IM clinicamente significativas. Das mais de 30 isoenzimas humanas identificadas até o momento, as principais responsáveis pelo metabolismo de medicamentos incluem: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 e CYP2B6 ⁽⁹⁶⁻⁹⁷⁾. Alguns exemplos de medicamentos prolongadores do intervalo QT em função das vias metabólicas como substratos, indutores ou inibidores do CYP450 podem ser vistos no Quadro 1.

Quadro 1 - Exemplos de medicamentos prolongadores do intervalo QT em função das vias metabólicas como substratos, indutores ou inibidores do CYP450.

Medicamentos / Vias Metabólicas	CYP1A2	CYP2A6	CYP2C8/9	CYP2C19	CYP3A4	CYP2D6	CYP2E1	CYP2B6
Amiodarona	Substrato (fraco) Inibidor (forte) -	- Inibidor (moderado) -	Substrato (forte) Inibidor (moderado) -	Substrato (fraco) - -	- - -	- - -	- - -	- - -
Amitriptilina	- Inibidor (fraco) -	- - -	Substrato (fraco) Inibidor (fraco) -	Substrato (fraco) Inibidor (fraco) -	Substrato (fraco) - -	Substrato (forte) Inibidor (fraco) -	- Inibidor (fraco) -	Substrato (fraco) - -
Ciprofloxacina	- Inibidor (forte) -	- - -	- - -	- - -	- Inibidor (fraco) -	- - -	- - -	- - -
Claritromicina	- Inibidor (fraco) -	- - -	- - -	- - -	Substrato (forte) Inibidor (forte)	- - -	- - -	- - -
Clorpromazina	Substrato (fraco) - -	- - -	- - -	- - -	Substrato (fraco) - -	Substrato (forte) Inibidor (forte) -	- Inibidor (fraco) -	- - -

Fonte: Kenneth A. Bachmann, Interações Medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicos 2ª Edição, Barueri Ed. Manole, 2006 ⁽⁹⁸⁾.

As IMP farmacocinéticas relacionadas com o processo de **eliminação** dos medicamentos encontram-se relacionadas as alterações da capacidade de filtração glomerular, secreção e reabsorção no túbulo renal. Medicamentos nefrotóxicos como, por exemplo, os antibióticos quinolonas e aminoglicosídeos, podem particularmente impactar o processo de eliminação de medicamentos por diminuição da capacidade de eliminação. Quando isto ocorre com medicamentos prolongadores do intervalo QT, o risco para TdP é aumentado ⁽⁹³⁾.

A somatória dos efeitos e / ou reações adversas de dois medicamentos constitui-se em uma **IM do tipo farmacodinâmica (FD)**. Assim, a utilização conjunta de dois ou mais medicamentos prolongadores do Intervalo QT gera uma IMP QT FD ⁽⁶¹⁾. IMP QT **FD** são aquelas capazes de prolongar o intervalo QT sem que haja mudanças na farmacocinética ou nos níveis séricos do medicamento objeto ⁽⁸⁹⁾.

As IMP QT FD resultam em **sinergismo** quando há combinação de dois ou mais medicamentos e o resultado clínico da combinação é maior que os efeitos isolados de cada agente. A associação de medicamentos capazes de prolongar o intervalo QT, como antibióticos quinolona e aminoglicosídeos, por exemplo, pode resultar em sinergismo e aumento de risco para TdP ⁽⁸⁹⁾.

O tempo de início de IMP é uma variável que auxilia os profissionais de saúde a determinar a urgência na conduta do atendimento, introduzindo, sempre que necessário, medidas preventivas para os desfechos clínicos decorrentes da exposição. O tempo de início pode ser “**Rápido**” ou “**Lento**”. IMP com tempo de início “Rápido” são aquelas cujos impactos clínicos decorrentes a exposição são evidenciados dentro de 24 horas. IMP com início de ação “Lento” são aquelas cujo impacto clínico poderá ser observado após 24 horas, podendo ser dias ou semanas após a exposição ⁽⁹⁹⁾.

De acordo com o DRUGREAX® da base de dados do Micromedex, IMP QT são classificadas com nível de gravidade “**Maior**” ou “**Contraindicada**”. IMP QT “Maior” são aquelas interações que podem ameaçar a vida do paciente e requerem intervenção médica para prevenir ou reduzir efeitos adversos importantes. IMP QT “Contraindicada” referem-se a medicamentos que não podem ser administrados concomitantemente. Neste caso, o monitoramento imediato para sinais e sintomas relacionados ao risco de TdP é necessário ⁽⁹⁹⁾.

O nível de evidência (qualidade da documentação) determina o grau de confiança da informação relativa ao impacto clínico decorrente da exposição às IMP de qualquer tipo, incluindo as Prolongadoras do intervalo QT. Deste modo, a evidência das IM é classificado como “Excelente”, “Bom”, “Fraco”, “Pobre” ou “Improvável”.

Nível de evidência **“Excelente”** se refere à interações em que estudos controlados estabeleceram claramente a existência da interação. Nível de evidência **“Bom”** se reporta à documentação que sugere fortemente que a interação existe, mas que ainda não há estudos bem controlados. Nível de evidência **“Fraco”** designa interações em que a documentação disponível seja pobre, mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar que a interação existe, ou a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente semelhante. Nível de evidência **“Pobre”** indica interações cuja documentação seja pobre, como relatos de casos limitados, mas o conflito clínico é teoricamente possível. Nível de evidência **“Improvável”** aponta interações cuja documentação seja pobre e careça de uma base farmacológica sólida ⁽⁹⁹⁾.

3.3 EPIDEMIOLOGIA DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS PROLONGADORAS DO INTERVALO QT

As IMP QT ocorrem em diferentes cenários de cuidado ^(34, 49, 81, 91, 100 - 120).

Em estudo experimental, conduzido em cenário de cardiologia, envolvendo seis voluntários saudáveis (quatro homens e duas mulheres, com idade entre 24 e 35 anos) apenas dois voluntários chegaram ao final do estudo, devido ao prolongamento excessivo do intervalo QT decorrente da interação entre o cetoconazol e a terfenadina ⁽¹⁰⁰⁾.

O uso de dois ou mais medicamentos prolongadores do intervalo QT ⁽¹⁰¹⁾ bem como a utilização de medicamentos metabolizados pelo sistema enzimático do CYP450 ⁽¹⁰²⁾, são fatores que contribuem para a ocorrência de IMP prolongadoras do intervalo QT que, em última análise, potencializam um risco já existente a partir da utilização individual de medicamentos para ocorrência da ALQTS ⁽⁴⁹⁾.

Estudo conduzido em ambiente ambulatorial mostra que aproximadamente 16,5 milhões de consultas médicas ocorrem anualmente. Destas, 15,0% resultam em prescrição de um medicamento prolongador do intervalo QT, sendo 1,7 milhão (1,6%) envolvendo múltiplas prescrições. Difenidramina, azitromicina e ondansetrona foram os mais frequentemente implicados (46,1% dos casos). A combinação mais comumente prescrita foi a difenidramina e a famotidina, ambos medicamentos prolongadores do intervalo QT disponíveis sem receita médica ⁽¹⁰³⁾.

Em estudo observacional conduzido em cenário de cardiologia, objetivando investigar uma melhoraria na identificação de pacientes em risco de desenvolver TdP devido a combinações de medicamentos que prolonguem o intervalo QT, as IM mais importantes

envolveram o uso de antipsicóticos, antiarrítmicos e imunossupressores (amiodarona + haloperidol; haloperidol + tacrolimus) ⁽¹⁰⁴⁾.

Em estudo conduzido com pacientes internados em clínica médica observou-se um aumento estatisticamente significativo do risco de parada cardíaca em pacientes que receberam medicamentos prolongadores do intervalo QT. O risco foi mais pronunciado em pacientes que receberam mais de um medicamento prolongador do QT simultaneamente (IMP QT FD) e pacientes em uso concomitante de medicamentos com potencial de interação farmacocinética ⁽⁹¹⁾.

Em oncologia, existe alta prevalência de uso de medicamentos que prolongam o intervalo QT. Uma proporção substancial de indivíduos com câncer de pulmão recebe medicação que prolonga o intervalo QT. Em 28,4% dos casos, houve prescrição de um medicamento prolongador do intervalo QT. Em 7,3% foram prescritos dois medicamentos simultâneos ⁽¹⁰⁵⁾.

IMP QT foram relatadas em oncologia. Em estudo, cujo objetivo foi obter informações sobre a prevalência de IMP potencialmente significativas envolvendo agentes antineoplásicos orais, as consequências clínicas comuns foram aumento do risco de prolongamento do intervalo QT (36,7%), eficácia reduzida de agentes antineoplásicos (30,4%) e aumento da toxicidade de agentes antineoplásicos (8,0%). Neste estudo, a IMP mais prevalente foi a IMP QT entre claritromicina e tamoxifeno 301 (87.2%) ⁽¹⁰⁶⁾.

Em um estudo de coorte holandês, realizado com 100 pacientes do sexo feminino com câncer de mama, foi avaliado o impacto no prolongamento do intervalo QT de IMP QT entre o tamoxifeno e antidepressivos ISRS. O intervalo QTc médio foi 12,4 milissegundos a mais quando o tamoxifeno foi administrado concomitantemente com um ISRS (IC 95%: 1,8–23,1 milissegundos; $p=0,023$). O prolongamento do intervalo QTc foi particularmente pronunciado para a paroxetina (17,2 milissegundos; IC95%: 1,4–33,0 milissegundos; $p=0,04$), escitalopram (12,5 ms; IC95%: 4,4–20,6 milissegundos; $p<0,01$) e citalopram (20,7 milissegundos; IC 95%: 0,7–40,7 milissegundos; $p=0,047$) ⁽¹⁰⁷⁾.

Em pacientes hematológicos, a terapia de fluoroquinolonas combinada com antifúngicos azóis é utilizada para profilaxia e tratamento de infecção. Ambas as classes terapêuticas estão implicadas como fatores de risco para prolongamento QT. Os pares de medicamentos mais importantes envolvidos no prolongamento do intervalo QT em estudo observacional foram levofloxacina + voriconazol (53.1%) e levofloxacina + fluconazol (39.4%) ⁽¹⁰⁸⁾.

Em estudo observacional envolvendo 600 pacientes psiquiátricos, foram relatados 406 pares de medicamentos interagentes. As IMP QT de maior importância foram: escitalopram + olanzapina, haloperidol + zuclopentixol, olanzapina + zuclopentixol, fluoxetina + olanzapina e haloperidol + risperidona ⁽³⁴⁾.

Em estudo epidemiológico turco envolvendo 240 pacientes esquizofrênicos internados ou em atendimento ambulatorial, observou-se que o número médio de IM foi de $1,90 \pm 2,04$ (min 1-max 10). Entre os impactos clínicos decorrentes das IMP, os três primeiros foram risco de efeitos colaterais anticolinérgicos, risco no SNC ou depressão respiratória e risco de prolongamento do intervalo QT (n=61 (14.6%). As IMP QT foram: 12 (28.5%) citalopram com quetiapina /flufenazina/ paliperidona /risperidona /pimozida /haloperidol; 10 (23.8%) ziprasidona com risperidona /quetiapina/ pimozida/ clorpromazina; 9 (21.4%) quetiapina com lítio/ flufenazina/ haloperidol/ pimozida; 8 (19%) clozapina com risperidona/ quetiapina/ haloperidol /aripiprazol /flufenazina; 3 (7.1%) haloperidol com lítio/ clorpromazina/ flufenazina; 11 (26.2%) IMP Contraindicada (10 interações com ziprasidona, 1 quetiapina-pimozida) ⁽¹⁰⁹⁾.

Em um estudo observacional retrospectivo que envolveu 872 pacientes psiquiátricos, em que o objetivo foi analisar características da população, perfis metabólicos, farmacoterapia potencialmente interagindo e eventos adversos relacionados em antipsicóticos de segunda geração, observou-se que a quetiapina e os inibidores do CYP3A4 foram associados a um intervalo QTc aumentado (463 milissegundos) sob terapia combinada de quetiapina com voriconazol. A clozapina e medicamentos com potencial alto e moderado de prolongamento do QTc foram associados a QTc anormal (477 milissegundos) sob terapia combinada de clozapina com quetiapina, sertindol, lítio, amitriptilina e ciprofloxacina. A risperidona e os medicamentos com potencial alto e moderado de prolongamento do QTc foram associados a QTc anormal (487 milissegundos) e extra-sístoles supraventriculares sintomáticas em terapia com risperidona 5 h após a administração intravenosa de ondansetrona, com QTc normal (435 milissegundos) após a interrupção da ondansetrona ⁽¹¹⁰⁾.

Em um estudo observacional transversal prospectivo realizado na Índia, que abrangeu 1326 pacientes em unidades de internação psiquiátrica, 917 IMP QT foram observadas. A prevalência de IMP QT foi de 47,9%. Dentre os expostos às IMP QT 36.8% faziam uso de medicamentos com “Risco conhecido” para TdP de acordo com o CredibleMeds ⁽¹¹¹⁾.

Em um estudo transversal no Reino Unido com pacientes HIV positivos, observou-se que 81% usava um medicamento que poderia prolongar o intervalo QT e 39% foi exposto a IMP QT ⁽¹¹²⁾.

Em um estudo de coorte desenvolvido na Suíça, 170 pacientes em uso de ciprofloxacina + fluconazol, houve uma prevalência de 4,7% de intervalo QT prolongado para usuários desta associação de medicamentos. Apenas dois pacientes com um intervalo QT acima de 500 milissegundos e nenhuma TdP foi observada ⁽¹¹³⁾.

Em um estudo de coorte retrospectivo conduzido nos EUA, em ambiente ambulatorial, que envolveu 4.825.345 indivíduos, 22,8% com prescrições de ao menos um medicamento que prolonga o intervalo QT, observou-se uma prevalência de 9,4% para IMP QT. Vinte e dois por cento dos indivíduos com IMP QT tinham 65 anos ou mais, 74% eram mulheres. Antidepressivos estavam envolvidos em quase a metade dos casos ⁽¹¹⁴⁾.

Em um estudo observacional suíço, cujos objetivos foram determinar a prevalência de prolongamento do intervalo QT em pacientes hospitalizados e identificar os determinantes dessa condição, observou-se que os preditores foram doença hepática (OR 2,9, IC 95%: 1,5-5,6), hipocalemia (OR 3,3, IC 95%: 1,9-5,6) utilização de 1 medicamento prolongador do intervalo QT na admissão (OR 1,7, IC95%: 1,1-2,6). No geral, 50,8% dos pacientes com prolongamento do intervalo QTc receberam medicamentos adicionais que prolongam o intervalo QTc durante a hospitalização ⁽¹¹⁵⁾.

Em uma série de casos envolvendo 10 pacientes com uso de metadona, durante 3 anos (2000 a 2002) no Hospital Universitário de Genebra na Suíça, observou-se que três pacientes apresentaram TdP, dois apresentaram taquicardia ventricular. IM FK ou FD com probabilidade de aumentar efeitos adversos cardíacos da metadona estavam presentes em nove pacientes. Como o metabolismo hepático da metadona é principalmente mediado pelo CYP3A4, foi assumida uma interação farmacocinética com o uso de inibidores como claritromicina, fluconazol, indinavir, nifedipina, ritonavir e valproato. Suspeita-se de interação cardíaca farmacodinâmica com medicamentos concomitantes descritos como prolongadores do intervalo QT: clorprotixeno, citalopram, claritromicina, cocaína, cotrimoxazol, efavirenz, fluconazol, mianserina, olanzapina e sertralina ⁽¹¹⁶⁾.

No entanto, nem todos os achados da literatura corroboram as IMP na geração de desfechos negativos. Em um estudo clínico prospectivo, cruzado, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, foram examinados os efeitos do droperidol e ondansetron isoladamente ou em combinação na duração do intervalo QT em voluntários saudáveis. O uso de droperidol

tem sido associado ao prolongamento do intervalo QT, TdP e outras arritmias graves e morte súbita. A administração simultânea de agentes conhecidos por aumentar o intervalo QT pode aumentar o risco de ALQTS. Os pesquisadores concluíram que cada medicamento sozinho e em combinação induziu um prolongamento acentuado do intervalo QTc, mas a combinação não aumentou o prolongamento do QTc em comparação com o induzido pelo droperidol isoladamente ⁽⁸¹⁾.

Em um estudo clínico japonês, com dez voluntários jovens saudáveis do sexo masculino, a administração concomitante de eritromicina e mosaprida resultou em um aumento de 1,6 vezes na concentração máxima da mosaprida e no prolongamento de T1/2 (tempo gasto necessário para que a quantidade de medicamento se reduza à metade) de 1,6 a 2,4 horas, indicando a inibição do metabolismo da mosaprida. No entanto, não houve diferenças significativas no intervalo QT e QTc entre mosaprida sozinho e uso concomitante com eritromicina ⁽¹¹⁷⁾.

Em um estudo observacional belga em hospitais psiquiátricos, cujo objetivo foi investigar o impacto do início de um medicamento prolongador de QT adicional no intervalo QTc, observou-se que apenas um número limitado de pacientes desenvolveu um intervalo QTc prolongado após o início de um medicamento adicional que prolonga o QTc. Cento e cinquenta e dois pacientes (44,7% mulheres; idade média, 44 [DP, 17] anos) foram incluídos e receberam um medicamento adicional que prolonga o QTc. Houve uma pequena, mas significativa diferença ($p=0,032$) no intervalo QTc médio entre a linha de base (409,1 [DP, 21,8] milissegundos) e o acompanhamento (411,8 [DP, 21,7] milissegundos). Três pacientes desenvolveram um intervalo QTc prolongado no eletrocardiograma (QTc, ≥ 450 [homens] / 470 [mulheres] milissegundos); 8 pacientes tiveram um acréscimo no intervalo QTc de 30 milissegundos ou mais. Não foram identificados casos de TdP ou morte cardíaca súbita ⁽¹¹⁸⁾.

Em um estudo retrospectivo observacional inglês, 46 pacientes com média de idade de 63.2 anos, composto por 65,2% de homens em uso concomitante de amiodarona e voriconazol, observou-se uma alteração média no intervalo QT corrigido (QTc) de 49,0 milissegundos, com 17 (37,0%) tendo uma elevação no intervalo QTc de 60 milissegundos suscitando acompanhamento. Na análise multivariada, a baixa concentração sérica de potássio e uso concomitante de medicamentos de “Risco possível” de acordo com o CredibleMeds foram associados a um intervalo QTc a partir de 500 milissegundos. Os autores concluem que a terapêutica concomitante de amiodarona com voriconazol prolongou significativamente o

intervalo QTc para um grau superior ao da monoterapia, sem que, no entanto, fossem observados eventos cardíacos clinicamente significativos ⁽¹¹⁹⁾.

Em um estudo observacional retrospectivo americano que envolveu 49 pacientes hospitalizados com uso simultâneo de amiodarona com haloperidol, nenhuma associação aparente foi detectada entre intervalos QTc mais longos e um número aumentado de medicamentos prolongadores do intervalo QT concomitantes. Os autores concluem que foi observado um prolongamento pequeno e potencialmente significativo do intervalo QTc, mas não a arritmia ventricular em pacientes adultos que receberam uma administração conjunta de amiodarona e haloperidol em um hospital de ensino terciário de referência ⁽¹²⁰⁾.

Pacientes idosos, gravemente enfermos, internados em UTI e expostos à terapia farmacológica complexa são, um grupo de risco para desfechos cardíacos negativos ^(2, 7, 88, 91).

Estes pacientes estão propensos à ocorrência de IMP devido aos numerosos medicamentos que recebem, bem como em função de déficits fisiológicos. Diante disto, é importante saber não apenas quais medicamentos são implicados no prolongamento do intervalo QT, mas também quais Interações Medicamentosas podem aumentar o risco ⁽⁷⁾.

A ocorrência de IMP potencializa os riscos do prolongamento do intervalo QT, fator desencadeante da geração da TdP por predispor ao aumento das concentrações plasmáticas de medicamentos prolongadores do intervalo QT (IMP QT FK), pela sobreposição de reações adversas (IMP QT FD), ou ambos. Assim, é indispensável que pacientes de alto risco sejam identificados e suficientemente monitorados, para que as IMP QT sejam prevenidas, de modo a evitar a ocorrência de óbitos hospitalares ^(88, 91).

Em estudo desenvolvido em UTI cardíaca, as IMP foram relacionadas como causa significativa de prolongamento do intervalo QT, em que foi observada uma prevalência de 37% de IMP QT. Quarenta e três por cento e 47% dos pacientes apresentaram 133 e 179 IMP QT FD e FK respectivamente. Neste estudo, utilizou-se a DIPS (Drug Interaction Probability Scale). Esta escala classifica os desfechos relacionados a IMP em categorias como “definida”, “provável”, “possível” e “duvidosa”. Dentre os 187 do grupo exposto, 164 (87.7%) com ao menos uma IMP QT (Farmacocinética) e 153 (81.8%) com ao menos uma IMP QT (Farmacodinâmica). A relação de causalidade para os pacientes do grupo IMP QT FK foi “possível” em 94,8% dos casos (n=73). A relação de causalidade para os pacientes do grupo IMP QT FD foi “possível” em 93,9% dos casos (n=62) ⁽²⁾.

Os dados de prevalência das IMP QT nos estudos conduzidos em UTI variam entre 10,7% ^(4, 10, 39, 88, 121 - 125) e 37% ⁽²⁾. As IMP QT fluconazol + amiodarona, fluconazol +

ondansetrona, fluconazol + ritonavir e metronidazol + amiodarona representaram 37,5% das combinações com maior gravidade ⁽⁸⁸⁾.

Em estudo observacional conduzido em UTI, a administração concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT ocorreu em 18,6% dos pacientes. Esses pacientes apresentaram maior taxa de mortalidade e maior tempo de permanência na UTI, em comparação aos pacientes que não receberam medicamentos prolongadores do intervalo QT administrados ao mesmo tempo. A coadministração de amiodarona com antibióticos, haloperidol com antibióticos e haloperidol com amiodarona compreendeu 15,2%, 13,7% e 9,4% de todos os agentes administrados conjuntamente, respectivamente ⁽³⁹⁾.

Em UTI pediátrica, IMP com risco de vida podem se desenvolver em pacientes pediátricos hospitalizados. Os resultados mais frequentes das IMP clinicamente importantes foram o prolongamento do intervalo QTc relacionado à combinação de domperidona (14,2%) e ondansetrona (5,7%) com outros agentes prolongadores do QTc (difenidramina, salbutamol, tizanidina e azitromicina). Os autores afirmam que evitar estas combinações e monitoramento rigoroso podem impedir as consequências dessas IM ^(124 - 125).

No Brasil, um estudo mostrou que as IMP QT representaram 18% do total das interações medicamentosas detectadas em UTI ⁽⁴⁾.

Com o objetivo de avaliar a relação entre IMP QT em pacientes internados em uma UTI, conduziu-se um estudo transversal brasileiro. Nos pacientes expostos a medicamentos associados ao intervalo QTc prolongado nas 24 horas anteriores à admissão na UTI, as IMP QT FD foram associadas ao aumento do risco de prolongamento do QT. Dentre os pacientes, 45 (15,9%) apresentaram 65 IMP QT, com predomínio do tipo FD (66,1%). O risco do aumento do intervalo QT associou-se a pressão arterial sistólica mais baixa, em hipocalcemia, em não diabéticos e com maior número de medicamentos. IMP QT FK sozinhas não afetaram o intervalo QT, mas IMP QT FD aumentaram QT na média em 28,4 milissegundos. As IMP QT FD foram: 23,3%; n=10 metoclopramida + ondansetrona; 11,6%; n=5 metoclopramida + amiodarona; 9,3%; n=4 ondansetrona + ciprofloxacina; 9,3%; n=4 ondansetrona + amiodarona. As IMP QT FK foram: 18,2%; n=4 metronidazol + ondansetrona; 18,2%; n=4 metronidazol + metoclopramida; 9,1%; n=2 metronidazol + ciprofloxacina ⁽¹⁰⁾.

3.4 ALQTS EM UTI – EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO

Nos estudos conduzidos em UTI, a prevalência de ALQTS variou de 24%, com TdP representando 6% das paradas cardíacas hospitalares ⁽¹³⁸⁾ a 30%, com 35% dos pacientes

recebendo medicamentos capazes de prolongar o intervalo QT ⁽¹⁹⁾. No Brasil, observou-se uma prevalência de ALQTS de 27,9% ⁽¹²⁶⁾.

Os pacientes internados em UTI são particularmente propensos a desenvolver ALQTS porque recebem vários medicamentos intravenosos diferentes e apresentam vários dos fatores de risco para a resposta pró arritmica ⁽²¹⁾. O prolongamento do intervalo QT em pacientes de UTI impacta negativamente os dados de mortalidade dos pacientes internados. Desta maneira, os pacientes de alto risco devem ser monitorados e os de medicamentos que podem causar ALQTS devem ser utilizados com cautela, da mesma maneira, atenção deve ser dada à ocorrência de IMP QT devido ao aumento dos riscos para desfechos negativos, como arritmia, síncope, parada cardíaca e morte súbita ⁽²¹⁾.

Em uma coorte retrospectiva espanhola, que reuniu dados de pacientes internados em UTI de 1997 a 2004, foram incluídos 88 casos de ALQTS, dos quais 54,5% correspondiam a mulheres, com idade entre 15 e 87 anos (média $\pm$ DP: 55,8 $\pm$ 19,8). Sessenta e cinco deles (73,9%) apresentaram intervalo QT prolongado no ECG de admissão, enquanto os 23 restantes (26,1%) o desenvolveram durante a permanência na UTI. Dos 54 pacientes com ALQTS associada a medicamentos, 34 eram mulheres e 20 homens. Em 21 casos (38,8%), observou-se o uso de polifarmácia. Alterações em eletrólitos foram observadas em 14 pacientes (15,9%), sendo a mais frequente hipocalemia, registrada em 9 (10,2%) ocasiões, seguida de hipocalcemia em 4 (4,5%) e hipomagnesemia em 1 (1, 1%) ⁽¹²⁷⁾.

No Brasil, em UTI, 18% das IMP identificadas em UTI implicam em cardiotoxicidade, prolongamento do intervalo QT e parada cardíaca ⁽⁴⁾.

Em estudo brasileiro, com o objetivo de investigar a prevalência e os fatores de risco da ALQTS na admissão em uma UTI geral e avaliar o risco de ALQTS associada aos medicamentos prescritos, conduziu-se um estudo prospectivo observacional do tipo transversal. Observou-se uma prevalência de ALQTS de 27,9%. Nos pacientes com ALQTS, 70,4% receberam 1 medicamento prolongador do intervalo QT nas 24 horas anteriores à admissão na UTI. A bradicardia e o índice de morbidade de Charlson foram fatores de risco independentes para ALQTS identificados. Os medicamentos haloperidol (OR 4.416), amiodarona (OR 2.509) e furosemida (OR 1.895) foram associados a ALQTS, além de outro medicamento ainda não descrito como prolongador de QT, o clopidogrel (OR 2.241) ⁽¹²⁶⁾.

3.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS E A OCORRÊNCIA DE ÓBITO

Óbito é um evento multifatorial por natureza. A associação deste desfecho com fatores predisponentes é particularmente difícil em ambiente de UTI, em que, a despeito do grande aparato de monitoramento, os elementos desencadeantes são multifatoriais em que podem estar envolvidos fatores intrínsecos aos pacientes, estado fisiológico, idade, a gravidade do quadro, como também pode sofrer impacto das medidas de cuidado, como no caso da ocorrência de IMP.

Nesse contexto, alguns estudos desenvolvidos em diferentes cenários buscaram estabelecer uma relação entre a exposição à IMP e o desfecho óbito. Os dados destes estudos mostram que os riscos desta exposição são aumentados em pacientes idosos, com a presença de três ou mais IMP e que o tempo de exposição às interações são fatores independentemente associados à taxa de mortalidade. Além disso, o alto tempo de permanência internado, altos índices de comorbidades, com doença cardiovascular, diabetes mellitus, utilização de antibióticos são relacionados ao desfecho óbito ^(47, 56, 130 - 133).

Em estudo retrospectivo que investigou a ocorrência de toxicologia positiva em jovens vítimas de morte súbita cardíaca na Dinamarca, identificou-se uma grande fração do óbitos apresentando achados toxicológicos positivos pós-morte e uma proporção considerável exibindo polifarmácia. Os medicamentos mais comuns foram benzodiazepínicos (29%), opióides (22% - destes, aproximadamente 35% eram metadona) e antidepressivos (17%) - estes últimos conhecidos por prolongar o intervalo QT. Se as taxas significativamente mais altas de óbitos entre os casos positivos de toxicologia e polifarmácia são influenciadas pelos resultados pós-morte de medicamentos é incerto e difícil de provar. No entanto, os achados apontam para uma possível participação das IMP nas taxas de óbitos ⁽¹³¹⁾.

Em um estudo de coorte do Tennessee – EUA, que incluiu 1.249.943 pessoas/ano de acompanhamento e 0,11% (n=1476) casos de morte súbita confirmada por causas cardíacas, os inibidores do CYP3A4 usados no estudo foram agentes antifúngicos, nitroimidazol, diltiazem, verapamil e troleandomicina. Cada um duplica, pelo menos, a área sob a curva de concentração no tempo de um substrato do CYP3A4. A taxa ajustada de morte súbita por causas cardíacas foi cinco vezes mais alta entre aqueles que usavam simultaneamente inibidores da CYP3A4 e eritromicina, medicamento com risco conhecido para TdP ⁽¹³²⁾.

Em uma coorte retrospectiva de base populacional envolvendo pacientes coreanos medicados com cisaprida em combinação contraindicada de medicamentos, 30,6% com idade

entre 45 – 64 anos, 60,9% mulheres, observou-se uma prevalência de 3,2% de uso de cisaprida com medicamentos contraindicados. A associação contraindicada de medicamentos aumentou o risco de mortalidade por todas as causas em comparação com a prescrição de cisaprida sem associação contraindicada em 2,63 vezes. Observou-se 1,4% de óbitos no grupo sem as associações contraindicadas e 3,7% de óbitos no grupo exposto. Observou-se que os usuários concomitantes eram mais velhos e mais propensos a sofrer de doenças cardíacas do que aqueles que não receberam associações contraindicadas de medicamentos. Isso pode estar relacionado ao maior risco de mortalidade nas associações contraindicadas. Para minimizar a possibilidade de erros de interpretação dos dados, foram ajustados os resultados por idade, sexo e comorbidades. O Risco Relativo global ajustado tornou-se menor que o Risco Relativo bruto, mas significativamente maior que 1, sugerindo que a interação causada pelo uso de cisaprida com medicamentos contraindicados possa contribuir para a morte. Também se conduziu uma análise separada com base na indicação de doença cardíaca e o resultado mostrou que o uso combinado ainda era um fator de risco em pacientes que não apresentavam doença cardíaca (RR ajustado 1,74; IC 95% 1,25 a 2,44) ⁽¹³³⁾.

Um estudo observacional retrospectivo foi realizado através da revisão dos prontuários de pacientes com 60 anos ou mais que foram admitidos em um hospital de secundário. O objetivo foi determinar se há associação entre a presença de IMP e a taxa de mortalidade em idosos hospitalizados, descrever a frequência de possíveis IMP e caracterizar os medicamentos. As IMP potenciais foram identificadas através do programa Micromedex®. Foram incluídos 505 pacientes, dentre os quais 62,8% apresentaram pelo menos um tipo de IMP. Observou-se que a presença de três ou mais IMP e o tempo de exposição à interação foram associados independentemente à taxa de mortalidade. As IMP QT observadas nesse estudo foram: eritromicina + antipsicóticos (1,30%; n=12), antidepressivos tricíclicos + antipsicóticos (1,30%; n=12) e fluconazol + antipsicóticos (1,19%; n=11) ⁽⁴⁷⁾.

Estudo observacional austríaco retrospectivo de base populacional, que teve como objetivo caracterizar se o uso concomitante de uma estatina com claritromicina, medicamento com risco conhecido para TdP, estaria associado a resultados graves em adultos. Observou-se que entre 28.484 prescrições de claritromicina, 2317 pessoas foram também expostas a estatinas. A administração concomitante de estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 com a claritromicina foi associada a um aumento de 2,11 vezes no risco de morte ou hospitalização. Esse efeito foi explicado pela idade, evidência de doença cardiovascular, diabetes mellitus e utilização de outros antibióticos ⁽¹³⁰⁾.

Em um relato de caso, a morte de uma mulher de 27 anos, sem histórico familiar de morte súbita, que estava tomando dois medicamentos concomitantemente, os quais potencialmente causam TdP: azitromicina e tizanidina. A paciente possivelmente possuía um QT longo congênito não diagnosticado que a predispunha ao TdP. Dentre as medidas de manejo, foi administrado bolus de lidocaína intravenosa, após o qual foram observados breves episódios de taquicardia ventricular polimórfica e auto terminante. O ECG revelou ritmo sinusal sem evidência de pré-excitação, sem alterações consistentes com infarto, lesão ou isquemia e Qtc de 459 milissegundos. O potássio sérico (abaixo da normalidade) foi de 3,1mEq/L, enquanto os níveis de cálcio e magnésio estavam normais. Um ecocardiograma mostrou função sistólica ventricular esquerda e direita normal e tamanho ventricular normal ⁽⁵⁶⁾.

O prolongamento do intervalo QT contribui de forma independente para o risco cardiovascular. Um prolongamento do intervalo QT acima de 440 milissegundos prevê a mortalidade entre os homens e entre as mulheres ⁽³⁰⁾ constituindo-se em um marcador para risco aumentado de doença cardíaca coronariana e mortalidade total em indivíduos com idade a partir dos 65 anos de idade ⁽³²⁾.

Quando a morte súbita cardíaca ocorre sem a posterior realização de autópsia para identificar uma causa para o óbito, assume-se que o falecimento decorreu de arritmia. No entanto, a proporção de mortes súbitas por arritmias devidas à TdP não é clara, porque poucos indivíduos estão sendo monitorados no momento da morte ⁽²²⁾.

Em UTI, as taxas de óbitos variam de 22% ⁽¹³⁵⁾ a 38,6% ⁽¹³⁴⁾.

Em Unidade de Terapia Intensiva, as IMP QT podem constituir-se em fator de agravamento dos dados de letalidade, embora seus impactos nos índices de mortalidade ainda sejam fracamente dimensionados. Os modelos elaborados para predição de risco de óbitos envolvendo pacientes internados em UTI não consideram a ocorrência de IMP ou o prolongamento do intervalo QT na composição de seus escores ^(136 - 137).

Método

4 MÉTODO

4.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO

Trata-se de uma coorte retrospectiva de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (Universidade de São Paulo) localizado no município de São Paulo.

Uma coorte consiste no seguimento de sujeitos que são escolhidos de acordo com a exposição de interesse e, que são observados, por tempo determinado, quanto a ocorrência de desfechos de interesse ⁽¹³⁹⁾.

O estudo foi desenvolvido em oito Unidades de Terapia Intensiva do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) a saber: UTI de cirurgia gástrica, cirurgia geral e transplante de fígado; UTI de queimados; UTI de nefrologia; UTI de clínica médica e pneumologia; UTI de neurologia; UTI de moléstias infecciosas; UTI PS clínica e UTI PS cirúrgica, as quais totalizaram 85 leitos.

O HCFMUSP é um hospital de alta complexidade, localizado na zona oeste da cidade e cujos atendimentos são integralmente executados pelo SUS (Sistema Único de Saúde) e pagos com recursos públicos.

O serviço de Farmácia Clínica é responsável pela avaliação das prescrições médicas que são digitadas pelos médicos através de sistema informatizado. A Farmácia Clínica avalia as prescrições médicas nos quesitos posologia, frequência de administração de medicamentos, via de administração, utilização de antimicrobianos previamente avaliados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), dentre outros. Não há farmacêutico clínico exclusivo para as UTIs ^(*).

4.1.1 Amostra

A amostra foi composta por prontuários de idosos (≥ 60 anos), internados nas UTIs, no período de 03/09/2012 a 01/12/2012, por um tempo igual ou superior a 24h e que utilizaram dois ou mais medicamentos. Foram excluídos os prontuários cujos dados estavam incompletos ou ilegíveis. Foram elegíveis 313 prontuários de idosos.

^{*1} Informações obtidas em visita guiada ao serviço de farmácia clínica do Instituto Central

4.2 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi precedida da aprovação do projeto matriz denominado “Segurança do paciente em unidades de terapia intensiva: influência dos fatores humanos de enfermagem na ocorrência de eventos adversos” pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da USP/SP. Parecer CEP/EEUSP 222-565 (Anexo 1) ⁽¹⁴⁰⁾.

4.2.1 Fases da coleta de dados

A coleta de dados foi feita em quatro fases, nas quais utilizaram-se instrumentos distintos. Na primeira fase foram consultados os prontuários médicos digitalizados para busca de informações acerca das características demográficas, clínicas e identificação dos medicamentos utilizados. Na segunda fase os medicamentos identificados na Fase 1 foram classificados segundo grupo anatômico-químico-terapêutico e segundo o risco para ocasionar TdP. Na terceira fase foi feita a identificação e classificação das interações medicamentosas que envolveu: Identificação das duplas de medicamentos interagentes; identificação do impacto clínico potencial das interações; identificação do nível de gravidade das interações; identificação da qualidade da documentação; identificação do tempo de início, identificação do medicamento precipitante e do medicamento objeto. Na quarta fase foi feita a obtenção do Escore de Risco para TdP.

Na segunda fase, para classificação do grupo anatômico-químico-terapêutico consultou-se o sistema *Anatomical-Therapeutic-Chemical Classification System* (ATC), adotado pela Organização Mundial da Saúde ¹⁴¹. A ATC possibilita classificar medicamentos em diferentes grupos e subgrupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas, de acordo com os grupos a saber: grupo principal corresponde ao grupo anatômico; primeiro subgrupo corresponde ao grupo terapêutico; segundo subgrupo corresponde ao grupo farmacológico; terceiro subgrupo corresponde ao grupo químico e quarto subgrupo corresponde à substância química. O Quadro 2 ilustra os grupos anatômicos da classificação Anatômico-Terapêutico-Químico (ATC).

Quadro 2 - Grupos anatômicos da classificação Anatômico-Terapêutico-Químico (ATC). São Paulo 2012.

A	Aparelho digestivo e metabólico
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos
C	Aparelho cardiovascular
D	Medicamentos dermatológicos
G	Aparelho gênito-urinário e hormônios sexuais
H	Hormônios sintéticos – hormônios sexuais excluídos
J	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico
L	Antineoplásicos e Imunomoduladores
M	Sistema músculo – esquelético
N	Sistema nervoso
P	Antiparasitários e inseticidas
R	Aparelho respiratório

Fonte: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 1994 ¹⁴²

Para classificação dos medicamentos segundo o risco para ocasionar TdP *consultou-se* CredibleMeds, *website da* Universidade do Arizona - Centro de Educação e Pesquisa em Terapêutica (AZCERT) ⁶¹. Neste sistema de classificação os medicamentos foram estratificados segundo “Risco conhecido”, “Risco possível” e “Risco condicional” para TdP. O Quadro 3 ilustra Classificação do CredibleMeds dos medicamentos segundo risco de induzir TdP (TdP).

Quadro 3 - Classificação do CredibleMeds dos medicamentos segundo risco de induzir *Torsades de Pointes* (TdP). São Paulo, 2012.

Risco	Descrição
Conhecido	Evidências substanciais sustentam a conclusão de que esses medicamentos prolongam os intervalos QT e têm um risco de TdP quando usados conforme indicado na bula. Lista dos medicamentos no Anexo III.
Possível	Evidências substanciais corroboram a conclusão de que esses medicamentos podem causar prolongamento do intervalo QT, mas não há evidências suficientes de que os medicamentos, quando utilizados conforme indicado na bula, apresentem risco de causar TdP. Lista dos medicamentos no Anexo III.
Condicional	Evidências substanciais apoiam a conclusão de que esses medicamentos prolongam o QT e têm risco de desenvolver TdP, mas apenas sob certas condições conhecidas (por exemplo, dose excessiva, overdose, ou decorrente de uma interação medicamentosa). Lista dos medicamentos no Anexo III.

Fonte: www.CredibleMeds.org ⁶¹

Na terceira fase foi consultado o DRUG-REAX®, ferramenta da base de dados Micromedex para análise das combinações de medicamentos (duas a duas) e identificação das Interações Medicamentosas Potenciais. Esta ferramenta fornece informações acerca do impacto clínico, gravidade, início de ação e qualidade da documentação da interação medicamentosa. Deste modo, as IMP foram classificadas de acordo com o nível de gravidade, início de ação e qualidade da documentação. O Quadro 4 apresenta a Classificação das IM segundo o nível de gravidade, início de ação e qualidade da documentação.

Quadro 4 - Classificação das Interações Medicamentosas segundo o nível de gravidade, início de ação e qualidade da documentação. São Paulo, 2012.

Nível de Gravidade	Efeito Potencial
Contraindicada	Quando dois ou mais medicamentos não podem ser administrados em associação pois os riscos da coadministração superam os benefícios terapêuticos.
Maior	A interação pode ameaçar a vida do paciente e requerer intervenção médica para prevenir e/ou reduzir os efeitos adversos importantes.
Moderada	A interação pode resultar em exacerbação das manifestações clínicas do paciente e/ou requer modificação da terapia.
Menor	A interação pode apresentar efeitos limitados, mas que, geralmente, não requer tratamento.
Início de Ação	
Rápido	Início do conflito clínico ou efeitos adversos esperados dentro de 24 horas da administração do fármaco.
Demorado	Início do conflito clínico ou efeitos adversos que não se espera que apareçam nas primeiras 24 horas após a administração do fármaco.
Qualidade da Documentação	
Excelente	Estudos controlados estabeleceram claramente a existência da interação.
Boa	Documentação sugere fortemente a interação existe, mas estudos bem controlados estão faltando.
Fraca	A documentação disponível é pobre, mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar que a interação existe; Ou, a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente semelhante.
Pobre	A documentação é pobre, como relatos de casos limitados; Mas o conflito clínico é teoricamente possível.
Improvável	A documentação é pobre e carece de uma base farmacológica sólida.

Fonte: Micromedex Klasco RK(Ed). Drug-Reax System. **Thomson MICROMEDEX**, Greenwood Village, Colorado, USA; c1974-2012. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com> ⁹⁹.

Ainda na terceira fase, os medicamentos envolvidos nas IMP foram avaliados segundo precipitador e objeto. Consultou-se Bachmann KA, 2006 ⁹⁸. Trata-se de um guia dos Substratos, Indutores e Inibidores de Enzimas do Citocromo P450 que auxiliou na identificação da posição dos medicamentos envolvidos nas IMP. O Quadro 5 ilustra dois exemplos de classificação da posição dos medicamentos na IMP.

Quadro 5 - Exemplos de classificação da posição dos medicamentos na interação medicamentosa. São Paulo, 2012.

Medicamento 1	Substrato	Indutor enzimático	Inibidor enzimático	Medicamento 2	Substrato	Indutor enzimático	Inibidor enzimático
Amiodarona Precipitante e objeto	CYP2C8/9 (forte) CYP1A2 (fraco) CYP2C19 (fraco) CYP2D6 (fraco) CYP3A4 (fraco)	-	CYP1A2 (forte) CYP2A6 (moderado) CYP2C8/9 (moderado) CYP2D6 (moderado) CYP3A4 (moderado) CYP2B6 (fraco)	Claritromicina Precipitante e objeto	CYP3A4 (forte)	-	CYP3A4 (forte) CYP1A2 (fraco)
Amiodarona Objeto	CYP2C8/9 (forte) CYP1A2 (fraco) CYP2C19 (fraco) CYP2D6 (fraco) CYP3A4 (fraco)	-	CYP1A2 (forte) CYP2A6 (moderado) CYP2C8/9 (moderado) CYP2D6 (moderado) CYP3A4 (moderado) CYP2B6 (fraco)	Fluconazol Precipitante	-	-	CYP2C8/9 (forte) CYP2C19 (forte) CYP3A4 (moderado) CYP1A2 (fraco)

Fonte: Bachmann KA. interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicos. 2ª ed. Barueri: Manole; 2006 ⁽⁹⁸⁾.

Na quarta fase foi identificado o Escore de Risco para TdP para cada idoso segundo Tisdale, 2013 ⁽³⁷⁾. O Escore de Risco é composto por variáveis a saber: idade ≥ 68 anos (1 ponto), sexo feminino (1 ponto), diurético de alça (1 ponto), potássio sérico ≤ 3.5 mEq/L (2 pontos), Intervalo QTc na admissão ≥ 450 milissegundos (2 pontos), Infarto agudo do miocárdio (2 pontos), uso de 2 ou mais medicamentos prolongadores de QT (3 pontos), choque séptico (3 pontos), insuficiência cardíaca (3 pontos), 1 medicamento prolongador de QT (3 pontos). A somatória dos pontos, segundo a existência ou não da variável, resulta no escore de risco, o qual pode ser expresso em “Risco baixo” para pontuações abaixo de 7, “Risco moderado” para pontuações de 7-10 e “Risco alto” para pontuações ≥ 11 . O Escore de risco e as medidas para redução dos riscos de desfechos negativos são observados no Quadro 6.

Quadro 6 - Escore de risco e medidas para redução dos riscos de desfechos negativos. São Paulo, 2012.

Escore de Risco para TdP (Pontos)	Medidas para redução dos riscos de desfechos negativos
Risco baixo (0 – 6)	Observação e acompanhamento
Risco moderado (7 – 10)	Acompanhamento com ECG. Monitoramento dos níveis séricos de eletrólitos.
Risco alto (≥ 11)	Acompanhamento com ECG. Monitoramento dos níveis séricos de eletrólitos. Busca por alternativas terapêuticas não interagentes.

Fonte: Tisdale 2016 ^(37, 38).

A Figura 2 apresenta o sumário das etapas seguidas na coleta de dados.

Figura 1 - Sumário das etapas seguidas na coleta dos dados

4.2.2 Instrumentos

A coleta de dados foi realizada por meio de quatro instrumentos quais sejam: **Ficha de Características demográficas e clínicas - Apêndice A:** identificação dos pacientes segundo nome, idade, sexo, unidade de internação, tipo de internação, número de comorbidades e variáveis de evolução clínica; **Ficha de classificação dos medicamentos - Apêndice B:** classifica os medicamentos segundo o nome genérico, segundo a classificação ATC da Organização Mundial de Saúde e segundo o “Risco conhecido”, “Risco possível” ou “Risco condicional” para TdP; **Ficha de classificação das interações medicamentosas - Apêndice C:** classifica as interações segundo medicamento “Precipitante” e medicamento “Objeto”, segundo o impacto clínico potencial, segundo a gravidade da interação (“Menor”, “Moderada”, “Maior” e “Contraindicada”), segundo início de ação (“Rápido” e “Demorado”) e segundo a qualidade da documentação (“Excelente”, “Boa”, “Fracá”, “Pobre” e “Improvável”); **Escore de risco para Torsades de Pointes - Anexo II:** identifica o risco para TdP (“Risco Baixo”, “Risco Moderado” e “Risco Alto”).

Ficha de características demográficas e clínicas - O Instrumento denominado “Ficha de características demográficas e clínicas” (Apêndice A) foi usado para extração de dados demográficos e clínicos e dados do regime terapêutico dos prontuários médicos. Foi composto pelo nome do paciente e código da internação. Identificou o paciente quanto ao gênero, idade, unidade de internação, tipo de internação, presença de comorbidades (patologia cardíaca prévia, diagnóstico de diabetes, insuficiência renal, insuficiência hepática, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, neoplasia maligna), e dados de evolução clínica (infecção, septicemia, choque séptico, número de medicamentos, uso de antiarrítmicos, uso de antieméticos, uso de antibióticos, uso de antipsicóticos, uso de antidepressivos, uso de diuréticos de alça).

Ficha de classificação dos medicamentos - O Instrumento denominado “Ficha de classificação dos medicamentos” (Apêndice B) destinou-se a extração de dados relativos à terapia farmacológica. Foi composto pela identificação do paciente, como código e nome, data da prescrição, identificação do nome genérico do medicamento, a classificação ATC obtida mediante consulta ao site da Organização Mundial de Saúde, a identificação dos medicamentos com risco para TdP identificados por consulta ao site da *Arizona University*, o *CredibleMeds* que classifica os medicamentos prolongadores do intervalo QT em “Risco conhecido”, “Risco possível” e “Risco condicional”.

Ficha de classificação das interações medicamentosas - O Instrumento denominado “Ficha de classificação das interações medicamentosas” (Apêndice C) destinou-se à extração

de dados relativos às Interações Medicamentosas prolongadoras do intervalo QT identificadas na amostra a partir da utilização do DRUG-REAX®, ferramenta para Interações Medicamentosas da base de dados Micromedex. Foi composto pela identificação do paciente, com código de identificação e nome do paciente, data da prescrição, identificação do nome genérico dos medicamentos interagentes, identificação dos medicamentos “Precipitante” ou “Objeto”. Classificou a interação quanto ao impacto clínico potencial, seu mecanismo se farmacocinética (FC) ou farmacodinâmica (FD); classificou a interação quanto a sua gravidade (“Menor”, “Moderada”, “Maior” e “Contraindicada”), classificou o início de ação (“Rápido” e “Demorado”) e a qualidade da documentação (“Excelente”, “Boa”, “Frac”, “Pobre” e “Improvável”).

Escore de risco para *Torsades de Pointes*- O instrumento denominado “Escore de Risco para *Torsades de Pointes*” (Anexo II) destinou-se à obtenção de dados relativos à classificação de possibilidade da ocorrência da TdP dos idosos. Trata-se de um escore que utiliza variáveis clínicas e prediz quais são os pacientes com maior risco de desenvolver a arritmia TdP. O cálculo é feito por meio de somatória dos pontos atribuídos as variáveis que aumentam o risco como a condição de gênero feminino, idade superior a 68 anos de idade, o nível sérico de potássio inferior a 3,5mEq/L, o uso de diuréticos de alça, uso de um ou mais medicamentos prolongadores do intervalo QT, bem como variáveis clínicas como histórico de doença cardíaca: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, e choque séptico. O Escore de risco para TdP identifica “Risco baixo” para pontuação abaixo de 7 pontos, “Risco moderado” para pontuação entre 7-10 pontos e “Risco alto” risco para TdP para pontuações a partir de 11 pontos³⁷.

4.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO

No estudo considerou-se duas variáveis dependentes: Interações Medicamentosas Prolongadoras do Intervalo QT e óbito.

Para estabelecer associações com a variável dependente Interações Medicamentosas Prolongadoras do Intervalo QT, foram selecionadas as variáveis independentes, conforme Quadro 7.

Quadro 7 - Variáveis independentes para analisar o desfecho interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT em relação ao nível de mensuração. São Paulo, 2012.

Descrição	Variáveis	Nível de mensuração
Características demográficas e de evolução clínica	Idade	Quantitativa discreta
	Sexo	Qualitativa categórica
	Tempo de internação	Quantitativa discreta
	Número de medicamentos	Quantitativa discreta
	Número de medicamentos prolongadores de QT	Quantitativa discreta
	Uso de diurético de alça	Qualitativa categórica
	Nível sérico de potássio ≤ 3.5 mEq/L	Qualitativa categórica
	Infarto agudo do miocárdio	Qualitativa categórica
	Uso de 2 ou mais medicamentos prolongadores de QT	Qualitativa categórica
	Ocorrência de choque séptico	Qualitativa categórica
	Insuficiência cardíaca	
	Uso de 1 medicamento prolongador de QT	Qualitativa categórica

Para estabelecer associações com a variável dependente óbito, foram selecionadas as variáveis independentes conforme Quadro 8.

Quadro 8 - Variáveis independentes selecionadas para analisar o desfecho óbito em relação ao nível e mensuração. São Paulo, 2012.

Descrição	Variáveis	Nível de mensuração
Características demográficas e de evolução clínica	Idade	Quantitativa discreta
	Sexo	Qualitativa categórica
	Tempo de internação	Quantitativa discreta
	Número de medicamentos	Quantitativa discreta
	Número de medicamentos prolongadores de QT	Quantitativa discreta
	Uso de diurético de alça	Qualitativa categórica
	Nível sérico de potássio ≤ 3.5 mEq/L	Qualitativa categórica
	Infarto agudo do miocárdio	Qualitativa categórica
	Uso de 2 ou mais medicamentos prolongadores de QT	Qualitativa categórica
	Ocorrência de choque séptico	Qualitativa categórica
	Insuficiência cardíaca	Qualitativa categórica
	Uso de 1 medicamento prolongador de QT	Qualitativa categórica
	Interações medicamentosas	Qualitativa categórica
	Escore de risco para <i>Torsades de Pointes</i>	Qualitativa ordinal
	Ocorrência de Interações Medicamentosas Prolongadoras do Intervalo QT	Qualitativa categórica

4.4 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados em planilhas elaboradas no aplicativo Microsoft Excel. O processamento estatístico dos dados foi realizado com o *Software R*, disponível em <https://www.r-project.org/>.

As variáveis categóricas e quantitativas relativas às características demográficas, clínicas e de regime terapêutico da amostra foram apresentados em tabelas com número absoluto e número relativo. A estatística descritiva das variáveis quantitativas foi apresentada em tabelas com média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo.

Os medicamentos utilizados pelos idosos foram apresentados com relação ao nível anatômico da classificação ATC apresentados com números absoluto e relativo.

As características farmacológicas dos medicamentos utilizados que predispõem a ocorrência de IMP foram apresentados em gráficos com frequências relativas.

Os medicamentos com risco para Torsades de Pointes foram apresentados em gráficos com frequências relativas.

Os grupos de idosos expostos e não expostos a IMP QT foram apresentados em tabelas com frequências absolutas e relativas. Os dados categóricos foram comparados pelo teste Pearson's Chi-squared. As variáveis quantitativas foram apresentadas de forma descritivas em tabelas contendo médias, medianas e desvio padrão e comparadas pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Os dados quantitativos foram investigados quanto a normalidade de distribuição. Utilizou-se o teste de Shapiro – Wilk. Na análise univariada, para comparar as variáveis dependentes e as variáveis quantitativas, foi utilizado o teste t-student quando as suposições usuais do modelo (normalidade e homocedasticidade) eram atendidas. As suposições do teste t-student foram verificadas utilizando-se o teste de Shapiro – Wilk para a normalidade dos resíduos e o teste de Lavene para a homocedasticidade.

O coeficiente de correlação de Pearson foi aplicado para as variáveis quantitativas a fim de evitar a multicolinearidade. Da mesma maneira, adotou-se cuidado com as variáveis que compõem o escore de risco para que elas não fossem inseridas no modelo logístico em conjunto com os dados do escore de risco para Torsades de Pointes.

Regressão Logística: Na análise dos dados, foram considerados dois desfechos: ocorrência ou não de IMP QT e a ocorrência ou não de óbito. Com a finalidade de avaliar a influência de cada variável independente na ocorrência de desfecho, realizou-se a análise de regressão logística múltipla. Este tipo de análise permite ajustar os efeitos de muitas variáveis, de modo a determinar o efeito independente para a variação global do desfecho, servindo também para organizar as variáveis de acordo com o peso de sua contribuição ⁽¹⁴³⁾.

As variáveis independentes foram inseridas no modelo logístico, considerando as ponderações da amostragem da qual provêm os dados e utilizando o procedimento *stepwise backward*. O critério para inclusão das variáveis foi o p-valor inferior a 0,25 nas análises univariadas.

Para obtenção do modelo final, considerou-se as variáveis com p-valores iguais ou menores que 0,05. Na avaliação dos dois eventos de interesse – IMP QT e óbito, adotou-se, respectivamente “presença de IMP QT” e “óbito” e como variáveis independentes as variáveis listadas nos quadros 9 e 10.

O Quadro 9 apresenta a descrição das variáveis utilizadas no modelo de regressão logística em relação as categorias de referência e de contraste para o desfecho IMP QT.

Quadro 9 - Descrição das variáveis utilizadas no modelo de regressão logística para o desfecho IMP QT.

Variável	Categoria de referência	Categorias de contraste
Potássio sérico <3,5mEq/L	Sim	Não
Infarto agudo do miocárdio	Sim	Não
Uso de medicamentos prolongadores de QT	Dois ou +	Um
Número de medicamentos	6 e +	2 a 5
Uso de antipsicóticos	Sim	Não
Uso de antidepressivos	Sim	Não
Uso de antibióticos	Sim	Não
Uso de antiarrítmicos	Sim	Não
Ocorrência de IMP “Maior”	Sim	Não
Ocorrência de IMP “Contraindicada	Sim	Não

O Quadro 10 apresenta a descrição das variáveis utilizadas no modelo de regressão logística em relação as categorias de referência e de contraste para o desfecho óbito.

Quadro 10 - Descrição das variáveis utilizadas no modelo de regressão logística para o desfecho óbito.

Variável	Categoria de referência	Categorias de contraste
Número de medicamentos	6 e +	2 a 5
Choque séptico	Sim	Não
Uso de diuréticos	Sim	Não
Uso de antipsicóticos	Sim	Não
Uso de antibióticos	Sim	Não
Uso de antiarrítmicos	Sim	Não
Ocorrência de IMP menor	Sim	Não
Ocorrência de IMP moderada	Sim	Não
Ocorrência de IMP contraindicada	Sim	Não
Ocorrência de IMP prolongadora de QT contraindicada	Sim	Não
Escore de Risco	Alto	Baixo e moderado

Na análise de subgrupo, os pacientes expostos a IMP QT que evoluíram para óbito foram distribuídos segundo gênero. As variáveis demográficas, de evolução clínica e do regime terapêutico categóricas foram comparadas pelo teste Chi-square statistic com correção de Yates. As variáveis quantitativas descritivas foram apresentadas com média, mediana e desvio padrão e comparadas pelo teste - t para médias independentes.

Resultados

5 RESULTADOS

Foram elegíveis 313 prontuários de idosos e cujo fluxograma do estudo encontra-se ilustrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do estudo

A apresentação dos resultados foi dividida nos seguintes tópicos: Características demográficas, clínicas e de regime terapêutico da amostra; Grupos de idosos expostos a interações medicamentosas potenciais prolongadoras do Intervalo QT; Grupos de idosos expostos a interações medicamentosas segundo desfecho na saída da UTI – óbito e sobrevivente; Análise de subgrupo – pacientes que apresentaram interações medicamentosas prolongadoras de intervalo QT que evoluíram a óbito.

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E DE REGIME TERAPÊUTICO DA AMOSTRA.

No que tange às características demográficas e clínicas dos idosos, observou-se que a maioria pertencia ao sexo masculino (53,7%), tinha entre 60 e 74 anos (64,2%), foi internada em UTI do tipo clínica (60,1%), permaneceu internada entre 1 e 15 dias (88,5%), apresentou entre 1 e 3 comorbidades (64,5%) e com um Escore de risco baixo para TdP (43,7%), conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos idosos internados em Unidade de Terapia Intensiva segundo características demográficas, clínicas qualitativas, São Paulo - 2012.

Características demográficas e clínicas	n	%
Sexo		
Masculino	168	53,7
Feminino	145	46,3
Idade		
60 -74	212	64,2
75 ou mais	101	35,8
Tipo de internação		
Clínica	188	60,1
Cirúrgica	125	39,9
Tempo de internação		
1 – 15	277	88,5
16 ou mais	36	11,5
Número de Comorbidades		
Nenhuma	87	27,8
1 – 3	202	64,5
4 – 6	24	7,7
Insuficiência cardíaca		
Sim	61	19,5
Não	252	80,5
Potássio sérico <3,5 mEq / L		
Sim	32	10,2
Não	281	89,8
Infarto agudo do miocárdio		
Sim	32	10,2
Não	281	89,8
Choque séptico		
Sim	42	13,4
Não	271	86,6
Escore de risco		
Baixo	137	43,7
Moderado	122	39,0
Alto	54	17,3

No que tange às variáveis do regime terapêutico dos idosos, observou-se que a maioria fez uso de antibióticos (61,7%) e utilizava dois ou mais medicamentos prolongadores do

intervalo QT (64,9%), conforme Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição dos idosos internados em Unidade de Terapia Intensiva segundo variáveis do regime terapêutico, São Paulo - 2012.

Variáveis do regime terapêutico	n	%
Uso de antipsicóticos		
Sim	89	28,4
Não	224	71,6
Uso de antidepressivos		
Sim	41	13,1
Não	272	86,9
Uso de antibióticos		
Sim	193	61,7
Não	120	38,3
Uso de antiarrítmicos		
Sim	45	14,4
Não	268	85,6
Uso de antieméticos		
Sim	132	42,2
Não	181	57,8
Uso de diuréticos		
Sim	119	38,0
Não	194	62,0
Uso de 1 prolongador de QT		
Sim	13	4,2
Não	300	98,8
Uso de 2 ou mais prolongadores de QT		
Sim	203	64,9
Não	110	35,1
IMP “Menor”		
Sim	47	15,0
Não	266	85,0
IMP “Moderada”		
Sim	207	66,1
Não	106	33,9
IMP “Maior”		
Sim	258	82,4
Não	55	17,6
IMP “Contraindicada”		
Sim	97	31,0
Não	216	69,0

A Tabela 3 mostra que a média de idade dos pacientes foi de 71,1 anos, que usaram em média 8,45 medicamentos e apresentaram média de 7,48 IMP de qualquer gravidade.

Tabela 3 - Estatística descritiva de variáveis demográficas e clínicas e de regime terapêutico quantitativas relativas aos idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva. São Paulo 2012.

Variáveis	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	71,00	8,11	69,00	60	99
Número de comorbidades	1,38	1,30	10,00	0	6
Tempo de internação (dias)	7,07	8,70	4,00	1	59
Número de medicamentos	8,45	6,42	7,00	2	34
Número de IMP de gravidade “Menor”	0,20	0,56	0	0	5
Número de IMP de gravidade “Moderada”	2,14	2,60	1,00	0	14
Número de IMP de gravidade “Maior”	4,57	5,14	3,00	0	30
Número de IMP de gravidade “Contraindicada”	0,59	1,13	0	0	7

Na amostra foram analisadas 1950 folhas de prescrição médica, nas quais foram identificados 23.932 itens prescritos. Nestes, foram identificados 185 medicamentos distintos. Os grupos terapêuticos mais frequentes de acordo com a classificação ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) foram: **N.** Nervoso (22,2%); **J.** Anti-infecciosos (16,8%); **C.** Cardiovascular (16,8%); **A.** Digestivo (13,0%), conforme Figura 3.

Figura 2 - Distribuição dos medicamentos utilizados por idosos internados em Unidade de Terapia Intensiva segundo grupos terapêuticos de acordo com a classificação *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*, nível 1, São Paulo - 2012.

Os medicamentos mais utilizados pelos idosos segundo grupos anatômicos e terapêuticos da classificação ATC foram: (A) omeprazol (62,6%); (N) tramadol (60,4%); (A) metoclopramida (50,2%); (A) ondansetrona (43,8%); (C) furosemida (38,7%); (B) heparina (35,5%); (A) insulina (35,1%); (N) morfina (29,4%) e (J) ceftriaxona (22,0%), conforme Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição dos idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva, de acordo com o consumo de medicamentos segundo classificação *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*, níveis 1 e 5, São Paulo - 2012.

(continua)

Classificação ATC nível 1	Classificação ATC nível 5	Pacientes N	%
A - Aparelho digestivo e metabólico			
	Omeprazol	196	62,6
	Metoclopramida	157	50,2
	Ondansetrona	137	43,8
	Insulina	110	35,1
	Lactulose	52	16,6
	Clister de glicerina	44	14,1
	Escopolamina	36	11,5
	Bisacodil	29	9,3
	Citrato de potássio	26	8,3
	Gluconato de cálcio	20	6,4
	Ranitidina	17	5,4
	Fosfatos de sódio e potássio	17	5,4
	Óleo mineral	16	5,1
	Atropina	10	3,2
	Escopolamina + dipirona	8	2,6
	Sulfato de zinco	4	1,3
	Carbonato de cálcio	5	1,6
	Metilcelulose	3	1,0
	Retinol + Colecalciferol	2	0,6
	Cálcio cloreto	1	0,3
	Calcitriol	1	0,3

Tabela 5 - Distribuição dos idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva, de acordo com o consumo de medicamentos segundo classificação *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*, níveis 1 e 5, São Paulo - 2012.

(continuação)

Classificação ATC nível 1	Classificação ATC nível 5	Pacientes N	%
	Hidróxido de alumínio com magnésio	1	0,3
	Loperamida	1	0,3
	Metformina	1	0,3
B - Sangue e órgãos hematopoiéticos			
	Heparina	111	35,5
	Enoxaparina	60	19,2
	Sulfato de magnésio	27	8,6
	Bicarbonato de sódio	25	8,0
	Clopidogrel	20	6,4
	Varfarina	20	6,4
	Ácido acetilsalicílico	7	2,2
	Sulfato ferroso	6	1,9
	Vitamina B12	4	1,3
	Manitol	3	1,0
	Eritropoietina	2	0,6
	Ácido fólico	1	0,3
	Cloreto de potássio	1	0,3
C - Aparelho cardiovascular			
	Furosemida	121	38,7
	Hidroclorotiazida	59	18,8
	Norepinefrina	56	17,9
	Anlodipina	52	16,6
	Amiodarona	44	14,1
	Enalapril	41	13,1
	Hidralazina	43	13,7
	Captopril	39	12,5
	Atenolol	40	12,8
	Carvedilol	30	9,6
	Atorvastatina	25	8,0
	Isossorbida	25	8,0

Tabela 6 - Distribuição dos idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva, de acordo com o consumo de medicamentos segundo classificação *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*, níveis 1 e 5, São Paulo - 2012.

(continuação)

Classificação ATC nível 1	Classificação ATC nível 5	Pacientes N	%
	Propranolol	25	8,0
	Dobutamina	19	6,1
	Diltiazem	18	5,8
	Losartana	18	5,8
	Nitroprussiato	17	5,4
	Dimenidrato	14	4,5
	Clonidina	8	2,6
	Digoxina	6	1,9
	Epinefrina	6	1,9
	Metoprolol	6	1,9
	Ezetimibe	2	0,6
	Dopamina	2	0,6
	Sinvastatina	2	0,6
	Esmolol	1	0,3
	Espironolactona	1	0,3
	Metildopa	1	0,3
	Nifedipina	1	0,3
	Nmodipino	4	1,3
	Pentoxifilina	1	0,3
	Sulfadiazina + Nitrato de cério	1	0,3
	Lidocaína	2	0,6
G - Aparelho gênito-urinário e hormônios sexuais			
	Bromocriptina	1	0,3
H - Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas			
	Hidrocortisona	61	19,5
	Prednisona	43	13,7
	Dexametasona	20	6,4
	Metilprednisolona	15	4,8
	Desmopressina	3	1,0

Tabela 7 - Distribuição dos idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva, de acordo com o consumo de medicamentos segundo classificação *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*, níveis 1 e 5, São Paulo - 2012.

(continuação)

Classificação ATC nível 1	Classificação ATC nível 5	Pacientes N	%
	Levotiroxina	2	0,6
	Octreotida	1	0,3
	Prednisolona	1	0,3
	Vasopressina	1	0,3
J - Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico			
	Ceftriaxona	69	22,0
	Piperacilina + tazobactam	49	15,7
	Vancomicina	48	15,3
	Fluconazol	32	10,2
	Claritromicina	28	8,9
	Ciprofloxacina	26	8,3
	Cefuroxima	25	8,0
	Levofloxacina	20	6,4
	Meropenem	12	3,8
	Sulfametoxazol + trimetoprima	11	3,5
	Amicacina	7	2,2
	Cefoxitina	7	2,2
	Gentamicina	7	2,2
	Metronidazol	7	2,2
	Oxacilina	7	2,2
	Anfotericina B	6	1,9
	Cefepima	5	1,6
	Ceftazidima	4	1,3
	Linezolida	4	1,3
	Ampicilina	3	1,0
	Cefazolina	3	1,0
	Cefotaxima	3	1,0
	Ganciclovir	3	1,0
	Neomicina	3	1,0
	Polimixina B	3	1,0

Tabela 8 - Distribuição dos idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva, de acordo com o consumo de medicamentos segundo classificação *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*, níveis 1 e 5, São Paulo - 2012.

(continuação)

Classificação ATC nível 1	Classificação ATC nível 5	Pacientes N	%
	Imipenem	2	0,6
	Rifampicina	2	0,6
	Aciclovir	1	0,3
	Lamivudina	1	0,3
	Lamivudina + Zidovudina	1	0,3
	Lopinavir + Ritonavir	1	0,3
	Norfloxacin	1	0,3
	Ofloxacin	1	0,3
L - Agentes antineoplásicos e imunomoduladores			
	Tacrolimus	8	2,6
	Azatioprina	2	0,6
	Micofenolato	2	0,6
	Sirolimus	1	0,3
M - Sistema musculoesquelético			
	Cetoprofeno	9	2,9
	Pancurônio	5	1,6
	Cisatracúrio	3	1,0
	Alopurinol	2	0,6
	Ciclobenzaprina	2	0,6
	Alendronato	1	0,3
	Baclofeno	1	0,3
	Ibuprofeno	1	0,3
	Naproxeno	1	0,3
	Pamidronato	1	0,3
	Rocurônio	1	0,3
N - Sistema nervosa			
	Tramadol	105	33,5
	Morfina	92	29,4
	Haloperidol	62	19,8
	Midazolam	58	18,5

Tabela 9 - Distribuição dos idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva, de acordo com o consumo de medicamentos segundo classificação *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*, níveis 1 e 5, São Paulo - 2012.

(continuação)

Classificação ATC nível 1	Classificação ATC nível 5	Pacientes N	%
	Quetiapina	41	13,1
	Fenitoína	34	10,9
	Propofol	23	7,4
	Paracetamol	16	5,1
	Amitriptilina	17	5,4
	Sertralina	15	4,8
	Diazepam	14	4,5
	Risperidona	13	4,2
	Clorpromazina	11	3,5
	Clonazepam	10	3,2
	Gabapentina	10	3,2
	Zolpidem	9	2,9
	Metadona	8	2,6
	Hidroxizina	6	1,9
	Levomepromazina	5	1,6
	Carbamazepina	4	1,3
	Oxicodona	4	1,3
	Escitalopram	2	0,6
	Fentanila	2	0,6
	Galantamina	2	0,6
	Imipramina	2	0,6
	Rivastigmina	2	0,6
	Venlafaxina	2	0,6
	Ácido valpróico	1	0,3
	Clobazam	1	0,3
	Donepezil	1	0,3
	Etomidato	1	0,3
	Fenobarbital	3	0,3
	Lidocaína	2	0,6
	Lorazepam	1	0,3
	Metilfenidato	1	0,3

Tabela 10 - Distribuição dos idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva, de acordo com o consumo de medicamentos segundo classificação *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*, níveis 1 e 5, São Paulo - 2012.

(continuação)

Classificação ATC nível 1	Classificação ATC nível 5	Pacientes N	%
	Nortriptilina	1	0,3
	Olanzapina	1	0,3
	Paroxetina	1	0,3
	Ropivacaína	1	0,3
	Tiopental	1	0,3
	Topiramato	1	0,3
P - Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes			
	Albendazol	1	0,3
	Ivermectina	2	0,6
R - Aparelho respiratório			
	Ipratropio	18	5,6
	Formoterol + Budesonida	15	4,8
	Prometazina	8	2,6
	Salbutamol	8	2,6
	Terbutalina	7	2,2
	Codeína	5	1,6
	Salmeterol + Fluticasona	5	1,6
	Difenidramina	3	1,0
	Loratadina	2	0,6
	Aminofilina	1	0,3
	Fluticasona	1	0,3
S - Órgãos dos sentidos			
	Timolol	4	1,3
	Acetazolamida	3	1,0
	Brimonidina	2	0,6
	Ciprofloxacina + dexametasona colírio	1	0,3

(conclusão)

A maior parte dos medicamentos utilizados 72,4% ; 134 apresentou características que predisõem a ocorrência de IMP. Observou-se que dentre os medicamentos que apresentam características que predisõem a IMP, 61,2% ; n=82 são substrato para as enzimas do Citocromo P450; 47,0% ; n=63 são inibidores enzimáticos, 10,4% ; n=14 são indutores enzimáticos, conforme Figuras 4 A e 4 B. Apenas um medicamento, o anticonvulsivante ácido valpróico, apresentou todas as seis características relacionadas a probabilidade de ocorrência de IMP. **O Apêndice F ilustra o conjunto dos medicamentos segundo as respectivas características farmacológicas.**

Figura 3A e 4B - Distribuição dos medicamentos utilizados por idosos internados em UTI segundo características farmacológicas que predisõem a interações medicamentosas, São Paulo - 2012.

Dentre os medicamentos usados na amostra (n=185) observou-se que 21,1% ; n=39 constavam das listas do *CredibleMeds* da Universidade do Arizona, com algum nível de risco para ocasionar TdP. Destes, 41,1% ; n=16 dos medicamentos capazes de ocasionar TdP apresentam “Risco condicional” (amitriptilina, anfotericina B, difenidramina, furosemda, galantamina, hidroclorotiazida, hidroxizina, loperamida, metoclopramida, metronidazol, olanzapina, omeprazol, paroxetina, piperacilina + tazobactam, quetiapina e sertralina), conforme Figura 5.

Figura 4 - Distribuição dos medicamentos usados por idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo o risco para *Torsades des Pointes* do CredibleMeds da Arizona University, São Paulo - 2012.

O grupo de medicamentos com “Risco Conhecido” incluem: amiodarona, ciprofloxacina, claritromicina, clorpromazina, donepezil, escitalopram, fluconazol, haloperidol, levofloxacina, levomepromazina, metadona ondansetrona e propofol. O grupo de medicamentos com “Risco possível” incluem: imipramina, lopinavir +ritonavir, norfloxacino, nortriptilina, ofloxacino, prometazina, risperidona, tacrolimus, tramadol e venlafaxina.

Na análise dos medicamentos com risco para TdP (n=39) observou-se que 48,7%; n=19 tem ação no Sistema Nervoso (**N**) e 25,6%; n=10 são agentes anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (**J**), conforme Figura 6.

No grupo **N** foram identificados os medicamentos a saber: (amitriptilina, clorpromazina, donepezil, escitalopram, galantamina, haloperidol, hidroxizina, imipramina, levomepromazina, metadona, nortriptilina, olanzapina, paroxetina, propofol, quetiapina, risperidona, sertralina, tramadol e venlafaxina). No grupo **J** foram identificados os anti-infecciosos a saber: anfotericina B, ciprofloxacina, claritromicina, fluconazol, levofloxacina, lopinavir / ritonavir, metronidazol, norfloxacino, ofloxacino e piperacilina / tazobactam).

Figura 5 - Distribuição dos medicamentos capazes de ocasionar *Torsades de Pointes* segundo *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*, São Paulo - 2012.

Verificou-se uma incidência de 94,6% de IMP na amostra, independente da gravidade ou do impacto clínico. Foram identificadas na amostra 414 IMP distintas. Destas, 5,8%; n=24 de gravidade “Contraindicada”, 62,2%; n=258 de gravidade “Maior”, 27,2%; n=113 de gravidade “Moderada” e 4,6%; n=19 de gravidade “Menor”.

Observou-se 19 IMP de gravidade “Menor”. Houve predominância de interações com qualidade da documentação “Boa” em 84,2%; n=16, com início de ação “Demorado” em 57,9%; n=11. O par mais frequente foi: furosemida + hidralazina, em 4,4%; n=13 idosos, cujo impacto clínico potencial consiste em resposta diurética aumentada à furosemida (desidratação / perda de eletrólitos), conforme **apêndice G**.

Observou-se 113 IMP de gravidade “Moderada”. Houve predominância do Início de ação “Demorado” em 50,4%; n=57, com qualidade da documentação “Razoável” em 46,9%; n=53. O par mais frequente foi: furosemida + morfina, em 19,9%; n=59 idosos, cujo impacto clínico potencial consiste em diminuição da eficácia do diurético, conforme **apêndice H**.

Excetuando-se as IMP QT, observou-se 178 IMP de gravidade “Maior”. Houve predominância do início de ação “Não especificado” em 79,2%; n=141, com qualidade da documentação “Razoável” em 75,3%; n=134. O par mais frequentemente foi: metoclopramida + morfina em 30,4%, n=90 idosos, cujo impacto clínico potencial consiste em depressão do Sistema Nervoso Central, conforme **apêndice I**.

Excetuando-se as IMP QT, identificou-se na amostra 18 IMP de gravidade “Contraindicada”. Houve predominância qualidade da documentação “Razoável” em 100,0%; n=18 dos casos, com início de ação “Não especificado” em 83,3%; n=15. O par mais frequente foi: haloperidol + metoclopramida em 11,5%; n=34 idosos, cujo impacto clínico potencial consiste em reação extrapiramidal e síndrome neuroléptica maligna, conforme **apêndice J**.

5.2 GRUPOS DE IDOSOS EXPOSTOS A INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS PROLONGADORAS DO INTERVALO QT.

A incidência de IMP QT foi de 43,9%; 130. Com relação às variáveis demográficas e de evolução clínica, observou-se associação significativa entre a ocorrência de IMP QT e o número de medicamentos ($p<0,001$) e potássio sérico ≤ 3.5 mEq/L ($p=0,023$), conforme Tabela 5.

Tabela 11 - Distribuição de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo presença e ausência de exposição a interação medicamentosa potencial prolongadora do intervalo QT e variáveis demográficas e de evolução clínica, São Paulo - 2012.

Variáveis demográficas e de evolução clínica	Presença de IMP prolongadora de QT N=130 N (%)	Ausência de IMP prolongadora de QT N=166 N (%)	p-valor
Sexo			0,070
Masculino	63 (48,5)	98 (59,0)	
Feminino	67 (51,5)	68 (41,0)	
Idade			0,829
60 a 74	82 (63,1)	119 (71,7)	
75 e mais	48 (36,9)	47 (28,3)	
Número de Comorbidades			0,870
Nenhuma	34 (26,2)	47 (28,3)	
1 a 3	86 (66,2)	106 (63,9)	
4 a 6	10 (7,7)	13 (7,8)	
Número de medicamentos			<0,001
2 a 5	24 (18,5)	96 (57,8)	
6 e mais	106 (81,5)	70 (42,2)	
Tipo de internação			0,944
Clínica	77 (59,2)	99 (59,6)	
Cirúrgica	53 (40,8)	67 (40,4)	
Potássio sérico ≤ 3.5 mEq/L			0,023
Sim	18 (13,8)	10 (6,0)	
Não	112 (86,2)	156 (94,0)	
Infarto agudo do miocárdio			0,127
Sim	10 (7,7)	22 (13,3)	
Não	120 (92,3)	144 (86,7)	
Choque séptico			0,536
Sim	18 (13,8)	19 (11,4)	
Não	112 (86,2)	147 (88,6)	
Insuficiência cardíaca			0,632
Sim	28 (21,5)	32 (19,3)	
Não	102 (78,5)	134 (80,7)	

Com relação as variáveis do regime terapêutico, observou-se associação significativa entre a ocorrência de IMP QT e o uso de 2 ou mais medicamentos prolongadores de QT ($p<0,001$), uso de antipsicóticos ($p<0,001$), uso de antidepressivos ($p<0,001$), uso de antibióticos ($p<0,001$), uso de antiarrítmicos ($p<0,001$), uso de antieméticos ($p<0,001$),

ocorrência de IMP “Maior” ($p<0,001$), ocorrência de IMP “Contraindicada” ($p<0,001$), conforme Tabela 6.

Tabela 12 - Distribuição de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo a ausência e presença de interação medicamentosa potencial prolongadora do intervalo QT e variáveis de regime terapêutico, São Paulo - 2012.

Variáveis do regime terapêutico	Presença de IMP prolongadora de QT n=130 n (%)	Ausência de IMP prolongadora de QT n=166 n (%)	p-valor
Uso de 1 prolongador de QT			0,122
Sim	3 (2,3)	10 (6,0)	
Não	127 (97,7)	156 (94,0)	
Uso de 2 ou mais prolongadores de QT			<0,001
Sim	113 (86,9)	86 (51,8)	
Não	17 (13,1)	80 (48,2)	
Uso de Diurético de alça			0,140
Sim	58 (44,6)	60 (36,1)	
Não	72 (55,4)	106 (63,9)	
Uso de antipsicóticos			<0,001
Sim	72 (55,4)	17 (10,2)	
Não	58 (44,6)	149 (89,8)	
Uso de antidepressivos			<0,001
Sim	34 (26,2)	7 (4,2)	
Não	96 (73,8)	159 (95,8)	
Uso de antibióticos			<0,001
Sim	99 (76,2)	87 (52,4)	
Não	31 (23,8)	79 (47,6)	
Uso de antiarrítmicos			<0,001
Sim	38 (29,2)	7 (4,2)	
Não	92 (70,8)	159 (95,8)	
Uso de antieméticos			<0,001
Sim	71 (54,6)	59 (35,5)	
Não	59 (45,4)	107 (64,5)	
IMP “Menor”			0,451
Sim	23 (17,7)	24 (14,5)	
Não	107 (82,3)	142 (85,5)	
IMP “Moderada”			0,431
Sim	94 (72,3)	113 (68,1)	
Não	36 (27,7)	53 (31,9)	
IMP “Maior”			<0,001
Sim	129 (99,2)	129 (77,7)	
Não	1 (0,8)	37 (22,3)	
IMP “Contraindicada”			<0,001
Sim	75 (57,7)	22 (13,3)	
Não	55 (42,3)	144(86,7)	

Com relação ao Escore de Risco para TdP, observou-se associação significativa entre a ocorrência de IMP QT e o Escore de risco baixo para TdP ($p<0,001$) e Escore de risco moderado para TdP ($p<0,001$), conforme Tabela 7.

Tabela 13 - Distribuição de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo a ausência e presença de interação medicamentosa potencial prolongadora do intervalo QT e Escore de risco para Torsades de Pointes, São Paulo - 2012.

Escore de Risco para TdP	Presença de IMP prolongadora de QT N=130 N (%)	Ausência de IMP prolongadora de QT N=166 N (%)	p-valor
Escore de risco baixo para Torsades de Pointes			<0,001
Sim	25 (19,2)	87 (52,4)	
Não	105 (80,8)	79 (47,6)	
Escore de risco moderado para Torsades de Pointes			<0,001
Sim	73 (56,2)	53 (31,9)	
Não	57 (43,8)	113 (68,1)	
Escore de risco alto para Torsades de Pointes			0,054
Sim	32 (24,6)	26 (15,7)	
Não	98 (75,4)	140 (84,3)	

No que diz respeito às variáveis quantitativas, verifica-se que houve associação significativa entre a ocorrência de IMP QT e o número de medicamentos (**<0,001**), o Escore de risco (**p< 0.001**), a quantidade de IMP geral de gravidade “Moderada” (**p=0,0205**), a quantidade de IMP geral de gravidade “Maior” (**p<0,001**) e a quantidade de interações medicamentosas gerais de gravidade “Contraindicada” (**p<0,001**), conforme Tabela 8.

Tabela 14 - Estatística descritiva de variáveis quantitativas segundo a ausência e presença de interação medicamentosa Potencial Prolongadora do Intervalo QT em idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva no Hospital das Clínicas, São Paulo - 2012.

Variáveis	Sim (n = 130) Média (dp)	Não (n=166) Média (dp)	Total (n=296) Média (dp)	p-valor
Idade (anos)	71,88 (8,20)	70,30 (8,01)	70,99 (8,12)	0,072
Número de comorbidades	1,39 (1,30)	1,37 (1,30)	1,37 (1,29)	0,829
Tempo de internação (dias)	6,54 (7,55)	7,55 (9,20)	7,04 (8,51)	0,425
Número de medicamentos	12,31 (7,06)	6,10 (4,18)	8,82 (6,41)	< 0.001
Escore de Risco para TdP	8,29 (3,11)	5,91 (4,03)	6,95 (3,83)	< 0.001
Quantidade de IMP “Menor”	0,30 (0,78)	0,17 (0,43)	0,20 (0,57)	0,389
Quantidade de IMP “Moderada”	2,66 (2,98)	1,95 (2,25)	2,26 (2,62)	0,0205
Quantidade de IMP “Maior”	8,78 (6,65)	2,60 (2,58)	4,82 (5,16)	<0,001
Quantidade de IMP de gravidade “Contraindicada”	1,33 (1,14)	0,07 (0,26)	0,62 (1,15)	<0,001

Foram identificadas 86 IMP QT. Destas, a quase totalidade (93,0%; 80) foi de gravidade “Maior” e o restante (7,0%; 6) “Contraindicada”.

Dentre os 130 pacientes expostos a IMP prolongadora do intervalo QT, observou-se que 77,7% foram expostos apenas a IMP prolongadora do intervalo QT “Maior”, 20,8% foram expostos a ambas IMP prolongadoras do intervalo QT “Maior” e “Contraindicada”. Uma menor parte (3,1%) foi exposta apenas a IMP prolongadora do intervalo QT “Contraindicada”, conforme Figura 7. Foram identificadas no mínimo uma IMP e no máximo 14.

Figura 6 - Distribuição dos pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva expostos às IMP prolongadoras do intervalo QT de gravidades “Contraindicada”, “Maior” e ambas, São Paulo - 2012.

Na Tabela 9 observa-se que a totalidade das IMP “Contraindicadas” prolongadoras de QT apresentou a presença do fluconazol e início de efeito “Não especificado”, sendo a dupla fluconazol + ondansetrona a mais frequente entre os idosos (10,0%, n = 13).

Tabela 15 - Distribuição das Interações Medicamentosas Potenciais prolongadoras do intervalo QT de gravidade “Contraindicada” em pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva de acordo com a dupla de medicamentos, início de ação, qualidade da documentação e número de pacientes expostos, São Paulo - 2012.

Dupla de medicamentos	Início de ação	Qualidade da documentação	Pacientes n (%)
Fluconazol + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	13 (10,0)
Fluconazol + amiodarona	“Não especificado”	“Razoável”	8 (6,2)
Fluconazol + claritromicina	“Não especificado”	“Boa”	4 (3,1)
Fluconazol + haloperidol	“Não especificado”	“Razoável”	3 (2,3)
Fluconazol + metadona	“Não especificado”	“Excelente”	2 (1,5)
Fluconazol + tacrolimus	“Não especificado”	“Excelente”	1 (0,8)

Dentre as IMP QT de gravidade “Maior” observa-se que o medicamento mais frequente foi a ondansetrona 25,0%; n=20. A maioria das interações apresentou qualidade da documentação “Razoável” 95,0%; n=76 e início de ação “Não especificado” 95,0%; n=76. A dupla haloperidol + ondansetrona foi a mais frequente dentre os idosos 25,4%; n=33, conforme Tabela 10.

Tabela 16 - Distribuição das Interações Medicamentosas Potenciais prolongadoras do intervalo QT de gravidade “Maior” em pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva de acordo como início de ação, qualidade da documentação e número de pacientes expostos, São Paulo - 2012.

(continua)

Dupla de medicamentos	Início de ação	Qualidade da documentação	Pacientes N (%)
Haloperidol + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	33 (25,4)
Ondansetrona + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	17 (13,1)
Haloperidol + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	16 (12,3)
Clorpromazina + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	14 (10,8)
Ciprofloxacina + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	14 (10,8)
Amiodarona + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	11 (8,5)
Amiodarona + haloperidol	“Não especificado”	“Razoável”	10 (7,7)
Amitriptilina + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	10 (7,7)
Levofloxacina + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	10 (7,7)
Haloperidol + levofloxacina	“Não especificado”	“Razoável”	9 (6,9)
Ondansetrona + sertralina	“Não especificado”	“Razoável”	9 (6,9)
Amiodarona + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	7 (5,4)

Tabela 17 - Distribuição das Interações Medicamentosas Potenciais prolongadoras do intervalo QT de gravidade “Maior” em pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva de acordo como início de ação, qualidade da documentação e número de pacientes expostos, São Paulo - 2012.

(continuação)

Dupla de medicamentos	Início de ação	Qualidade da documentação	Pacientes N (%)
Ciprofloxacina + haloperidol	“Não especificado”	“Razoável”	7 (5,4)
Ondansetrona + risperidona	“Não especificado”	“Razoável”	6 (4,6)
Amiodarona + claritromicina	“Não especificado”	“Razoável”	6 (4,6)
Haloperidol + risperidona	“Não especificado”	“Razoável”	6 (4,6)
Haloperidol + sertralina	“Não especificado”	“Razoável”	6 (4,6)
Metadona + ondansetrona	“Rápido”	“Razoável”	6 (4,6)
Amiodarona + metronidazol	“Não especificado”	“Razoável”	5 (3,8)
Claritromicina + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	5 (3,8)
Formoterol / budesonida + levofloxacina	“Não especificado”	“Razoável”	5 (3,8)
Haloperidol + prometazina	“Não especificado”	“Razoável”	5 (3,8)
Claritromicina + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	4 (3,1)
Fluconazol + levofloxacina	“Não especificado”	“Razoável”	4 (3,1)
Ondansetrona + tacrolimus	“Não especificado”	“Razoável”	4 (3,1)
Amiodarona + fosfato sódio potássio	“Não especificado”	“Razoável”	3 (2,3)
Amiodarona + levofloxacina	“Não especificado”	“Razoável”	3 (2,3)
Amiodarona + metadona	“Não especificado”	“Razoável”	3 (2,3)
Amiodarona + risperidona	“Não especificado”	“Razoável”	3 (2,3)
Clorpromazina + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	3 (2,3)
Amitriptilina + clorpromazina	“Não especificado”	“Razoável”	3 (2,3)
Claritromicina + clorpromazina	“Não especificado”	“Razoável”	3 (2,3)
Levofloxacina + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	3 (2,3)
Amiodarona + amitriptilina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Amiodarona + levomepromazina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Amiodarona + sertralina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Amiodarona + sulfametoxazol / trimetoprima	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Amiodarona + tacrolimus	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Amiodarona + vasopressina	“Demorado”	“Razoável”	2 (1,5)
Amitriptilina + haloperidol	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Ciprofloxacina + clorpromazina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Ciprofloxacina + levofloxacina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)

Ciprofloxacina + prometazina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Ciprofloxacina + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Claritromicina + haloperidol	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)

Tabela 18 - Distribuição das Interações Medicamentosas Potenciais prolongadoras do intervalo QT de gravidade “Maior” em pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva de acordo como início de ação, qualidade da documentação e número de pacientes expostos, São Paulo - 2012.

(continuação)

Dupla de medicamentos	Início de ação	Qualidade da documentação	Pacientes N (%)
Claritromicina + metadona	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Clorpromazina + fluconazol	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Clorpromazina + haloperidol	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Clorpromazina + levofloxacina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Clorpromazina + ofloxacina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Escitalopram + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Fluconazol + ofloxacina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (0,6)
Fluconazol + sulfametoxazol / trimetoprima	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Formoterol / budesonida + metadona	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Formoterol / budesonida + sertralina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Fosfato sódio potássio + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Haloperidol + salmeterol / fluticasona	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Haloperidol + venlafaxina	“Rápido”	“Boa”	2 (1,5)
Hidroxizina + sertralina	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Imipramina + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Lopinavir / ritonavir + metronidazol	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Metadona + risperidona	“Não especificado”	“Boa”	2 (1,5)
Metadona + quetiapina	“Não especificado”	“Boa”	2 (1,5)
Norfloxacina + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Nortriptilina + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Quetiapina + risperidona	“Não especificado”	“Razoável”	2 (1,5)
Amitriptilina + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)
Ciclobenzaprina + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)
Donepezil + sertralina	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)
Formoterol / budesonida + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)
Fosfato sódio potássio + haloperidol	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)
Fosfato sódio potássio + levofloxacina	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)
Galantamina + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)
Levomepromazina + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)

Metronidazol + ondansetrona	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)
-----------------------------	--------------------	------------	---------

Tabela 19 - Distribuição das Interações Medicamentosas Potenciais prolongadoras do intervalo QT de gravidade “Maior” em pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva de acordo como início de ação, qualidade da documentação e número de pacientes expostos, São Paulo - 2012.

(continuação)

Dupla de medicamentos	Início de ação	Qualidade da documentação	Pacientes N (%)
Metronidazol + tacrolimus	“Demorado”	“Boa”	1 (0,8)
Prometazina + sertralina	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)
Prometazina + quetiapina	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)
Quetiapina + sertralina	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)
Quetiapina + venlafaxina	“Não especificado”	“Razoável”	1 (0,8)

(conclusão)

Com relação ao mecanismo das IMP QT, observou-se que 72,1%; n=62 foi do tipo misto, com componente farmacocinético e farmacodinâmico, 16,3%; n=14 foram interações do tipo farmacodinâmicas e 11,6%; 10 farmacocinéticas.

Na totalidade das IMP QT “Contraindicadas”, o fluconazol foi “Precipitante”. Quanto ao mecanismo, pode-se classificar como misto Farmacocinética / Farmacodinâmica todas as duplas. Para a quase totalidade dos medicamentos envolvidos 91,1%; 11 classificou-se como “Risco Conhecido” de ocasionar TdP, conforme Quadro 10.

Quadro 7 - Interações Medicamentosas Potenciais prolongadoras do intervalo QT de gravidade “Contraindicada” em pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo medicamentos envolvidos, classificação de risco para Torsades de Pointes, identificação da posição do medicamento no processo de interação e mecanismo da interação, São Paulo - 2012.

Medicamento 1	Classificação de risco para TdP do CredibleMeds	Identificação da posição no processo de interação	Medicamento 2	Classificação de risco para TdP do CredibleMeds	Identificação da posição no processo de interação	Mecanismo da interação
Fluconazol	“Risco conhecido”	“Precipitante”	Ondansetrona	“Risco conhecido”	“Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica
Fluconazol	“Risco conhecido”	“Precipitante”	Amiodarona	“Risco conhecido”	“Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica
Fluconazol	“Risco conhecido”	“Precipitante”	Clarithromicina	“Risco conhecido”	“Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica
Fluconazol	“Risco conhecido”	“Precipitante”	Haloperidol	“Risco conhecido”	“Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica
Fluconazol	“Risco conhecido”	“Precipitante”	Metadona	“Risco conhecido”	“Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica
Fluconazol	“Risco conhecido”	“Precipitante”	Tacrolimus	“Risco possível”	“Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica

Dentre as 10 IMP QT de gravidade “Maior” mais frequentes na amostra, a maior parte dos medicamentos 80,0%; n=16 foi classificada como “Risco conhecido”. Observou-se que a maioria, 80,0%; n=8 destas interações foi classificada como mecanismo misto: Farmacocinética / Farmacodinâmica, conforme Quadro 11.

Quadro 8 - Interações medicamentosas potenciais prolongadoras do intervalo QT em pacientes idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva de gravidade “Maior” mais frequentes na amostra, segundo medicamentos envolvidos, classificação de risco para Torsades de Pointes, identificação da posição do medicamento no processo de interação e mecanismo da interação, São Paulo - 2012.

Medicamento 1	Classificação de risco do CredibleMeds	Identificação da posição no processo de interação	Medicamento 2	Classificação de risco do CredibleMeds	Identificação da posição no processo de interação	Mecanismo da interação
Haloperidol	“Risco conhecido”	“Precipitante” e “Objeto”	Ondansetrona	“Risco conhecido”	“Precipitante” e “Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica
Ondansetrona	“Risco conhecido”	“Precipitante”	Quetiapina	“Risco condicional”	“Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica
Haloperidol	“Risco conhecido”	“Precipitante”	Quetiapina	“Risco condicional”	“Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica
Ciprofloxacina	“Risco conhecido”	“Precipitante”	Ondansetrona	“Risco conhecido”	“Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica
Clorpromazina	“Risco conhecido”	“Precipitante” e “Objeto”	Ondansetrona	“Risco conhecido”	“Precipitante” e “Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica
Amitriptilina	“Risco condicional”	“Precipitante” e “Objeto”	Ondansetrona	“Risco conhecido”	“Precipitante” e “Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica
Levofloxacina	“Risco conhecido”	Não classificado	Ondansetrona	“Risco conhecido”	Não classificado	Farmacodinâmica
Ondansetrona	“Risco conhecido”	“Precipitante” e “Objeto”	Sertralina	“Risco condicional”	“Precipitante” e “Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica
Haloperidol	“Risco conhecido”	Não classificado	levofloxacina	“Risco conhecido”	Não classificado	Farmacodinâmica
Ciprofloxacina	“Risco conhecido”	“Precipitante”	Haloperidol	“Risco conhecido”	“Objeto”	Farmacocinética / farmacodinâmica

A regressão logística apontou que o potássio sérico ≤ 3.5 mEq/L (**p=0,044**), o uso de antipsicóticos (**p< 0.001**), de antidepressivos (**p=0,003**), de antiarrítmicos (**p=0,006**), a ocorrência de IMP de gravidade “Maior” (**p=0,002**) e IMP de gravidade “Contraindicada” (**p=0,004**) representam risco para ocorrência de Interações Medicamentosas Prolongadoras do intervalo QT, conforme Tabela 11.

Tabela 11 - Regressão logística multivariada com as variáveis significativas para o desfecho IMP prolongadora do intervalo QT, São Paulo - 2012.

Variáveis	OR	IC 95%		Valor p
		Mínimo	Máximo	
Potássio sérico $<3,5$ mEq/L	2,482	1,116	5,835	0,004
IAM presente	0,551	0,239	1,186	0,066
Uso de um prolongador do intervalo QT	0,383	0,081	1,305	0,725
Uso de dois ou mais prolongadores de QT	6,108	3,437	11,390	0,341
Número de medicamentos	5,995	3,536	10,472	0,371
Uso de antipsicóticos	10,714	5,936	20,287	<0,001
Uso de antidepressivos	7,857	3,526	20,172	0,003
Uso de antibióticos	2,882	1,750	4,835	0,341
Uso de antiarrítmicos	9,155	4,142	23,395	0,006
Ocorrência de IMP Maior	32,262	6,896	763,902	0,002
Ocorrência de IMP Contraindicada	8,811	5,0611	15,867	0,004

5.3 GRUPOS DE IDOSOS EXPOSTOS A INTERAÇÕES MEDICAMENTOS SEGUNDO DESFECHO NA SAÍDA DA UTI – ÓBITO E SOBREVIVENTE.

A frequência de óbitos entre pacientes expostos a distintas interações medicamentosas foi 34,5%. Dentre expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT foi 38,5% e no grupo exposto a outras IMP foi 31,3%. Com relação às variáveis demográficas e de evolução clínica, observou-se que houve associação significativa entre a ocorrência de óbitos e o número de medicamentos ($p=0,001$) e a ocorrência de choque séptico ($p<0,001$), conforme Tabela 12.

Tabela 20 - Distribuição de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva expostos a interações medicamentosas segundo a ocorrência ou não de óbito, variáveis demográficas e de evolução clínica, São Paulo - 2012.

Variáveis demográficas e de evolução clínica	Óbito N=102 N (%)	Sobrevivente N=194 N (%)	p-valor
Sexo			0,709
Masculino	57 (55,9)	104 (53,6)	
Feminino	45 (44,1)	90 (46,4)	
Idade			0,061
60 a 74	68 (66,7)	133 (68,6)	
75 e mais	34 (33,3)	61 (31,4)	
Número de Comorbidades			0,667
nenhuma	30 (29,4)	51 (26,3)	
1 a 3	63 (61,8)	129 (66,5)	
4 a 6	9 (8,8)	14 (7,2)	
Número de dias de internação			0,542
1 a 14	92 (90,2)	167 (86,1)	
15 e mais	10 (9,8)	27 (13,9)	
Número de medicamentos			0,001
2 a 5	32 (31,4)	88 (45,4)	
6 e mais	70 (68,6)	106 (54,6)	
Tipo de internação			0,930
Clínica	61 (59,8)	115 (59,3)	
Cirúrgica	41 (40,2)	79 (40,7)	
Potássio sérico ≤ 3.5 mEq/L			0,883
Sim	10 (9,8)	18 (9,3)	
Não	92 (90,2)	176 (90,7)	
Infarto agudo do miocárdio			0,702
Sim	12 (11,8)	20 (10,3)	
Não	90 (88,2)	174 (89,7)	
Choque séptico			<0,001
Sim	30 (29,4)	7 (3,6)	
Não	72 (70,6)	187 (96,4)	
Insuficiência cardíaca			0,688
Sim	22 (21,6)	38 (19,6)	
Não	80 (78,4)	156 (80,4)	

Com relação às variáveis do regime terapêutico, houve associação significativa entre a ocorrência de óbitos e o uso de diurético de alça ($p<0,001$), uso de antipsicóticos ($p=0,013$), uso de antibióticos ($p<0,001$), uso de antiarrítmicos ($p=0,004$), ocorrência de IMP “Menor”

($p=0,023$), ocorrência de IMP “Moderada” ($p=0,005$), ocorrência de IMP “Contraindicada” ($p=0,049$), ocorrência de IMP prolongadora do intervalo QT “Contraindicada” ($p<0,001$). Conforme Tabela 13.

Tabela 21 - Distribuição de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo a ocorrência ou não de óbito e variáveis de regime terapêutico, São Paulo - 2012.

Variáveis do regime terapêutico	Óbito (n=102) N (%)	Sobrevivente (n =194) N (%)	p-valor
Uso de diurético de alça			<0,001
Sim	57 (55,9)	61 (31,4)	
Não	45 (44,1)	133 (68,6)	
Uso de 2 ou mais prolongadores de QT			0,053
Sim	76 (74,5)	123 (63,4)	
Não	26 (25,5)	71 (36,6)	
Uso de 1 prolongador de QT			0,180
Sim	78 (76,5)	134 (69,1)	
Não	24 (23,5)	60 (30,9)	
Uso de antipsicóticos			0,013
Sim	40 (39,2)	49 (25,3)	
Não	62 (60,8)	145 (74,7)	
Uso de antidepressivos			0,508
Sim	16 (15,7)	25 (12,9)	
Não	86 (84,3)	169 (87,1)	
Uso de antibióticos			<0,001
Sim	82 (80,4)	104 (53,6)	
Não	20 (19,6)	90 (46,4)	
Uso de antiarrítmicos			0,004
Sim	24 (23,5)	21 (10,8)	
Não	78 (76,5)	173 (89,2)	
Uso de antieméticos			0,960
Sim	45 (44,1)	85 (43,8)	
Não	57 (55,9)	109 (56,2)	
IMP “Menor”			0,023
Sim	23 (22,5)	24 (12,4)	
Não	79 (77,5)	170 (87,6)	
IMP “Moderada”			0,005
Sim	82 (80,4)	125 (64,4)	
Não	20 (19,6)	69 (35,6)	
IMP “Maior”			0,690
Sim	90 (88,2)	168 (85,6)	
Não	12 (11,8)	26 (13,4)	
IMP “Contraindicada”			0,049
Sim	41 (40,2)	56 (28,9)	
Não	61 (59,8)	138 (71,1)	
IMP QT “Maior”			0,223
Sim	48 (47,1)	77 (39,7)	
Não	54 (52,9)	117 (60,3)	
IMP QT “Contraindicada”			<0,001
Sim	18 (17,6)	8 (4,1)	
Não	84 (82,4)	186 (95,9)	

Com relação ao uso do Escore de Risco, os grupos de pacientes houve associação significativa entre a ocorrência de óbito e o Escore de risco baixo para TdP ($p < 0,001$), escore de risco alto para TdP ($p < 0,001$), conforme Tabela 14.

Tabela 22 - Distribuição de idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva segundo a ocorrência ou não de óbito e o Escore de risco para Torsades de Pointes, São Paulo - 2012.

Escore de Risco para TdP / Matriz de Risco para TdP	Óbito N=102 N (%)	Sobrevivente N =194 N (%)	p-valor
Escore de risco baixo para Torsades de Pointes			< 0,001
Sim	28 (27,5)	84 (43,3)	
Não	74 (72,5)	110 (56,7)	
Escore de risco moderado para Torsades de Pointes			0,886
Sim	44 (43,1)	82 (42,3)	
Não	58 (56,9)	112 (57,7)	
Escore de risco alto para Torsades de Pointes			< 0,001
Sim	30 (29,4)	28 (14,4)	
Não	72 (70,6)	166 (85,6)	

No que diz respeito às variáveis quantitativas, verifica-se que houve diferença estatística significativa em relação ao número de medicamentos ($p=0,001$), Escore de risco ($p<0,001$), quantidade de IMP de gravidade “Moderada” ($p<0,001$) e quantidade de IMP prolongadora do intervalo QT de gravidade “Contraindicada” ($p<0,001$), conforme Tabela 15.

Tabela 23 - Estatística descritiva de variáveis quantitativas relativas à ocorrência de óbitos em idosos internados em Unidades de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas, São Paulo 2012.

Variáveis	Óbito (n=102) Média (dp)	Sobrevivente (n=194) Média (dp)	Total (n=296) Média (dp)	p-valor
Idade (anos)	72,33 (8,75)	70,29 (7,70)	70,99 (8,12)	0,060
Número de comorbidades	1,34 (1,31)	1,40 (1,30)	1,37 (1,29)	0,667
Tempo de internação (dias)	6,96 (8,44)	7,07 (8,57)	7,04 (8,51)	0,542
Número de medicamentos	10,58 (7,18)	7,90 (5,77)	8,82 (6,41)	0,001
Escore de risco para <i>Torsades de Pointes</i>	8,08 (3,81)	6,36 (3,73)	6,95 (3,83)	< 0,001
Quantidade de IMP “Menor”	0,32 (0,75)	0,13 (0,47)	0,20 (0,57)	0,054
Quantidade de IMP “Moderada”	3,27 (2,86)	2,11 (2,63)	2,26 (2,62)	< 0,001
Quantidade de IMP “Maior”	5,38 (5,56)	4,83 (5,40)	4,82 (5,16)	0,073
Quantidade de IMP “Contraindicada”	0,80 (1,32)	0,56 (1,30)	0,62 (1,15)	0,063
Quantidade de IMP QT “Maior”	1,25 (1,95)	1,07 (2,11)	1,13 (2,06)	0,4821
Quantidade de IMP QT “Contraindicada”	0,21 (0,51)	0,04 (0,19)	0,10 (0,35)	<0,001

O método de regressão logística apontou que a ocorrência de choque séptico ($p<0,0001$), o uso de diurético de alça ($p=0,039$), o uso de antibióticos ($p=0,011$) e ocorrência de IMP prolongadora de QT “Contraindicada” ($p=0,006$) contribuíram para o risco de óbito, conforme tabela 16.

Tabela 16 - Regressão logística multivariada com as variáveis significativas para o desfecho óbito, São Paulo - 2012.

Variáveis selecionadas	OR	IC 95%		Valor p
		Mínimo	Máximo	
Número de medicamentos	1.809	1.097	3.027	0.985
Choque séptico	10.855	4.787	28.203	<0,0001
Diurético de alça	2.749	1.680	4.536	0.039
Uso de antipsicóticos	1.905	1.138	3.189	0.483
Uso de antibióticos	3.517	2.028	6.328	0.011
Uso de antiarrítmicos	2.524	1.322	4.857	0.507
IMP de gravidade Menor	2.057	1.087	3.890	0.139
IMP de gravidade Moderada	2.247	1.287	4.064	0.615
Ocorrência de IMP QT Contraindicada	1.349	0.830	2.193	0.006
Escore de risco alto para Torsades de Pointes	2.461	1.368	4.446	0.536

Observou-se que dentre os 125 expostos a IMP QT “Maior”, 38,4%; n=48 evoluíram para óbito. Dentre os 26 pacientes que foram expostos a IMP QT “Contraindicada” 69,2%; n=18 evoluíram para óbito, conforme Figura 8.

Figura 7 - Idosos expostos a Interações Medicamentosas prolongadoras do intervalo QT em relação ao nível de gravidade e a condição de saída da Unidade de Terapia Intensiva, São Paulo - 2012.

Observou-se que dentre os 37 idosos que desenvolveram choque séptico, 83,8%; n=31 utilizaram simultaneamente antimicrobianos, 51,4%; 19 utilizaram simultaneamente diuréticos de alça e 13,5%; 5 foram expostos a IMP QT “Contraindicada”, conforme Figura 9.

Figura 8 - Idosos que desenvolveram choque séptico que simultaneamente utilizaram antimicrobianos, diuréticos e foram expostos a Interações Medicamentosas prolongadoras do intervalo QT “Contraindicada”, São Paulo - 2012.

5.4 ANÁLISE DE SUBGRUPO – PACIENTES QUE APRESENTARAM INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS PROLONGADORAS DE INTERVALO QT QUE EVOLUÍRAM A ÓBITO.

Na análise de subgrupo, verifica-se que não houve diferenças significativas com relação ao gênero dos idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT que evoluíram a óbito segundo variáveis demográficas e de evolução clínica, conforme Tabela 17.

Tabela 24 - Distribuição por gênero de idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT que evoluíram a óbito segundo variáveis demográficas e de evolução clínica, São Paulo- 2012.

Variáveis demográficas e de evolução clínica	Masculino N=23 N (%)	Feminino N=27 N (%)	Valor p
Idade			0,951
60 a 74	16 (32)	19 (38)	
75 e mais	7 (14)	8 (16)	
Número de Comorbidades			0,897
Nenhuma	5 (10)	6 (12)	
1 a 3	17 (34)	19 (38)	
4 a 6	1 (2)	2 (4)	
Número de dias de internação			0,908
1 a 14	22 (44)	26 (52)	
15 e mais	1 (2)	1 (2)	
Número de medicamentos			0,857
2 a 5	3 (6)	4 (8)	
6 e mais	20 (40)	23 (46)	
Tipo de internação			0,441
Clínica	12 (24)	17 (34)	
Cirurgia	11 (22)	10 (20)	
Potássio sérico ≤ 3.5 mEq/L			0,804
Sim	4 (8)	4 (8)	
Não	19 (38)	23 (46)	
Infarto agudo do miocárdio			0,459
Sim	2 (4)	1 (2)	
Não	21 (42)	26 (52)	
Choque séptico			0,051
Sim	9 (18)	4 (8)	
Não	14 (28)	23 (46)	
Insuficiência cardíaca			0,723
Sim	7 (14)	7 (14)	
Não	16 (32)	20 (40)	

Na análise de subgrupo, verifica-se que não houve diferenças significativas com relação ao gênero dos idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT que evoluíram a óbito segundo variáveis do regime terapêutico, conforme Tabela 18.

Tabela 25 - Distribuição por gênero de idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT que evoluíram a óbito segundo variáveis do regime terapêutico, São Paulo - 2012.

Variáveis do regime terapêutico	Masculino N= 23	Feminino N= 27	p-valor
Uso de diurético de alça			0,670
Sim	14	18	
Não	9	9	
Uso de 2 ou mais prolongadores de QT			0,218
Sim	22	23	
Não	1	4	
Uso de 1 prolongador de QT			0,182
Sim	0	0	
Não	23	25	
Uso de antipsicóticos			0,06
Sim	17	13	
Não	6	14	
Uso de antidepressivos			0,780
Sim	6	8	
Não	17	19	
Uso de antibióticos			0,523
Sim	19	24	
Não	4	3	
Uso de antiarrítmicos			0,522
Sim	9	13	
Não	14	14	
Uso de antieméticos			0,522
Sim	14	14	
Não	9	13	
IMP “Menor”			0,191
Sim	8	5	
Não	15	22	
IMP “Moderada”			0,917
Sim	19	22	
Não	4	5	
IMP “Maior”			-
Sim	23	27	
Não	0	0	
IMP “Contraindicada”			0,670
Sim	14	18	
Não	9	9	
IMP QT “Maior”			0,117
Sim	21	27	
Não	2	0	
IMP QT “Contraindicada”			0,868
Sim	8	10	
Não	15	17	

Na análise de subgrupo, verifica-se que não houve diferenças significativas com relação ao gênero dos idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT que evoluíram a óbito segundo Escore de Risco para TdP, conforme Tabela 19.

Tabela 26 - Distribuição por gênero de idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT que evoluíram a óbito segundo o Escore de risco para *Torsades de Pointes*, São Paulo - 2012.

Escore de Risco para TdP	Masculino N= 23	Feminino N= 27	p-valor
Escore de risco baixo para <i>Torsades de Pointes</i>			0,506
Sim	2	4	
Não	21	23	
Escore de risco moderado para <i>Torsades de Pointes</i>			0,394
Sim	13	12	
Não	10	15	
Escore de risco alto para <i>Torsades de Pointes</i>			0,665
Sim	8	11	
Não	15	16	

Na análise de subgrupo, verifica-se que não houve diferenças significativas com relação ao gênero dos idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT que evoluíram a óbito segundo estatística descritiva de variáveis quantitativas, conforme Tabela 20.

Tabela 27 - Distribuição por gênero de idosos expostos a interações medicamentosas prolongadoras do intervalo QT que evoluíram a óbito segundo estatísticas descritivas de variáveis quantitativas, São Paulo - 2012.

Variáveis	Masculino N= 23 Média (dp)	Feminino N= 27 Média (dp)	Total (n=50) Média (dp)	p-valor
Idade (anos)	72,65 (7,90)	71,74 (8,17)	72,16 (7,97)	0,683
Número de comorbidades	1,26 (1,00)	1,40 (1,27)	1,34 (1,15)	0,625
Tempo de internação (dias)	6,30 (5,26)	4,44 (4,19)	5,30 (4,76)	0,167
Número de medicamentos	14,60 (7,15)	14,14 (8,17)	14,36 (7,64)	0,823
Escore de risco para <i>Torsades de Pointes</i>	9,52 (2,71)	9,14 (3,15)	9,32 (2,93)	0,633
Quantidade de IMP “Menor”	0,57 (1,17)	0,28 (0,67)	0,40 (0,90)	0,287
Quantidade de IMP “Moderada”	3,60 (2,77)	3,40 (3,31)	3,50 (3,05)	0,780
Quantidade de IMP “Maior”	7,91 (4,44)	9,37 (6,74)	8,70 (5,78)	0,366
Quantidade de IMP “Contraindicada”	1,17 (1,43)	1,48 (1,69)	1,34 (1,57)	0,480
Quantidade de IMP QT “Maior”	2,43 (1,67)	2,66 (2,46)	2,56 (2,12)	0,708
Quantidade de IMP QT “Contraindicada”	0,47 (0,79)	0,40 (0,57)	0,44 (0,67)	0,691

Dentre os 50 pacientes expostos a IMP QT que evoluíram para óbito, os medicamentos prolongadores do intervalo QT mais prescritos foram o omeprazol (“Risco condicional” para TdP) 82,0%; n=41, ondansetrona 60,0%; n=30 (“Risco conhecido” para TdP) e furosemida (“Risco condicional” para TdP), conforme Figura 10.

Figura 9 - Medicamentos prolongadores do intervalo QT mais prescritos dentre os pacientes expostos a Interações Medicamentosas Potenciais prolongadoras do intervalo QT que vieram a óbito, São Paulo - 2012.

Dentre os 50 pacientes expostos a IMP QT que vieram a óbito, a interação mais frequente foi haloperidol + ondansetrona 24,0%; n=12. Dentre as IMP QT “Contraindicadas”, amiodarona + fluconazol 16,0%; n=8 e fluconazol + ondansetrona 14,0%; n=7 foram os pares mais frequentes, conforme Figura 11.

Figura 10 - Interações medicamentosas potenciais prolongadoras do intervalo QT mais frequentes dentre os pacientes expostos a Interações Medicamentosas Potenciais prolongadoras do intervalo QT que vieram a óbito, São Paulo - 2012.

Discussão

6 DISCUSSÃO

IMP PROLONGADORAS DO INTERVALO QT E PREDITORES

Interações medicamentosas, uma subclasse de eventos adversos preveníveis, são de interesse acadêmico e clínico, uma vez que são eventos sabidamente associados com aumento de morbidade e mortalidade em diferentes contextos assistenciais ⁽¹⁴⁴⁾.

Este estudo identificou 86 IMP QT que acometeram 43,9% dos pacientes. A quase totalidade destas interações (93,0%) foi de gravidade “Maior”. Com relação ao mecanismo das IMP QT, observou-se que 72,1% foi do tipo misto, com componente farmacocinético e farmacodinâmico. Com relação às IMP QT “Contraindicadas”, o fluconazol foi “Precipitante” na totalidade e para a quase totalidade dos medicamentos envolvidos (91,1%) classificou-se como “Risco Conhecido” de ocasionar TdP. Os preditores para ocorrência de IMP QT foram: potássio sérico ≤ 3.5 mEq/L ($p=0,044$), o uso de antipsicóticos ($p<0.001$), uso de antidepressivos ($p=0,003$), uso de antiarrítmicos ($p=0,005$), a ocorrência de IMP “Maior” ($p=0,002$) e IMP “Contraindicada” ($p=0,004$).

Mais de um terço dos idosos internados em UTI do maior complexo hospitalar brasileiro recebeu combinações terapêuticas capazes de ocasionar prolongamento do intervalo QT. IMP QT podem ocasionar arritmias potencialmente fatais, especialmente na vigência de haver sobreposição de fatores de risco adicionais como idade avançada, instabilidade hemodinâmica e polifarmácia complexa, atributos observados nesta coorte ^(138, 145).

Neste estudo, em que a incidência de IMP QT foi de 43,9%, maior em relação a investigações prévias ^(2, 4, 10, 21, 39, 122, 123), alguns elementos clínicos e farmacoterápicos podem ter contribuído. Idade avançada é um preditor para IMP, independente da gravidade, especialmente quando sobrepostas a instabilidade hemodinâmica, aspecto que pode agravar a alteração de volume de distribuição, o déficit de perfusão de órgãos e a redução do *clearance* de medicamentos, expondo os idosos a maior toxicidade dos medicamentos ⁽¹⁴⁶⁾. Autores são unânimes em afirmar que o risco de IMP aumenta segundo o número de medicamentos ^(147 - 148).

Nesta coorte, a média de medicamentos prescritos foi superior no grupo que apresentou IMP QT. Adicionalmente, a maioria destes idosos recebeu dois ou mais medicamentos prolongadores de intervalo QT e substratos do sistema enzimático do citocromo P450, características que tendem a aumentar a gravidade da IMP prolongadora do intervalo QT.

Evidências mostram que estas variáveis contribuem de modo importante para a ocorrência deste tipo particular de IMP e desfechos negativos como síncope, arritmias e morte súbita ^(34, 102).

Em consonância com estudos prévios, as IMP QT mais frequentes, independente da gravidade, incluíram medicamentos com capacidade intrínseca de causar prolongamento do intervalo QT, como amiodarona, ondansetrona e antipsicóticos, medicamentos estes que integram regimes terapêuticos comumente usados em pacientes críticos ^(2, 39, 72, 80, 110, 126).

Deste modo, não foi ao acaso que antiarrítmicos, antidepressivos e antipsicóticos foram preditores de IMP QT. O paradoxo é que estas classes terapêuticas que parecem ser fundamentais para determinados quadros clínicos em UTI também são as que mais se envolveram em interações potencialmente precipitadores de TdP. A ausência da análise de causalidade inviabilizou a identificação dos pacientes que tiveram algum distúrbio cardíaco. No entanto, o conjunto de preditores medicamentos e hipocalcemia já foram previamente associados ao prolongamento do intervalo QT. Estes fatores integram um conjunto de variáveis para medir o escore de risco para TdP ⁽³⁷⁾ e foram associados ao prolongamento do intervalo QT em diferentes contextos assistenciais ^(138, 149 - 152).

Estudos conduzidos em UTI são coesos acerca da ampla utilização da amiodarona. Este antiarrítmico classe III, representa o principal eixo da terapia antiarrítmica nos pacientes críticos ^(152 - 154).

Nesta coorte 12,5% dos pacientes apresentaram choque séptico. A literatura mostra que quase a metade dos pacientes com choque séptico desenvolvem arritmia cardíaca ⁽¹⁵⁵⁾. Nestes pacientes, a ocorrência de arritmias supraventriculares encontra-se associada a prognóstico desfavorável, fato que favorece a ampla utilização da amiodarona, apesar do reconhecido efeito de prolongar o intervalo QT e da potencialização deste pelo uso concomitante de outros medicamentos com risco para TdP ^(152 - 156).

Em nosso estudo 15,2% idosos fizeram uso de antiarrítmicos. Na quase totalidade das IMP prolongadoras do intervalo QT envolvendo amiodarona, a mesma foi coadministrada com agentes prolongadores de intervalo QT de “Risco conhecido”, “Risco possível” e “Risco Condicional” de causar TdP, muitos dos quais antimicrobianos, que integram regimes terapêuticos recomendados em diretrizes internacionais para o choque séptico ⁽¹⁵⁷⁾.

Antimicrobianos como o antifúngico fluconazol, antibióticos macrolídeos como a claritromicina, e antibióticos utilizados para microrganismos anaeróbicos como o metronidazol, são reconhecidos pelo seu potencial de prolongar o intervalo QT ^(158, 159).

Associações da amiodarona com estas classes terapêuticas já foram observadas em estudos anteriores conduzidos em UTI, destacando a necessidade de vigilância ativa destas combinações para prevenir os danos aos pacientes ⁽¹⁶⁰⁾.

O antipsicótico típico haloperidol, medicamento de “Risco Conhecido” de ocasionar TdP, juntamente com a quetiapina, antipsicótico de segunda geração, medicamento de “Risco condicional” para TdP, foram os agentes antipsicóticos mais utilizados na amostra de idosos. A combinação destes agentes gerou uma IMP prolongadora do intervalo QT que acometeu 12,3% dos idosos. Possível razão para este achado é o fato de a agitação e o delirium, serem quadros clínicos frequentes em UTI, sobretudo em idosos ⁽¹⁶¹⁾. Nestes pacientes, o manejo farmacológico, especialmente com haloperidol e quetiapina, representa uma estratégia para garantir a segurança, uma vez que delirium encontra-se associado a extubação, remoção de cateteres e dependência prolongada de ventilação mecânica ^(162 - 167). Ainda que amplamente recomendados estes antipsicóticos foram implicados em prolongamento do intervalo QT ^(168 - 170). No caso particular do haloperidol, há relatos de TdP e intervalo QT prolongado ^(171 - 174).

Alguns medicamentos com ação no sistema nervoso central são associados a efeitos colaterais cardíacos, como arritmia e morte súbita. Alguns medicamentos psicotrópicos, particularmente antidepressivos tricíclicos e agentes antipsicóticos, estão correlacionados com o prolongamento iatrogênico do intervalo QT ⁽¹⁷⁴⁾. O uso de antidepressivos (tricíclicos e inibidores seletivos de recaptação de serotonina) elevou o risco de IMP QT. O antidepressivo sertralina foi usado por 4,8%. A sertralina em doses elevadas, particularmente decorrente do processo de inibição enzimática, apresenta riscos para o prolongamento do intervalo QT ⁽¹⁷⁵⁾.

O antidepressivo tricíclico amitriptilina foi usado por 5,4%. Os antidepressivos tricíclicos são capazes de bloquear canais de sódio, uma propriedade similar aos antiarrítmicos da classe I ^(176 - 177) e cujo efeito resulta no alargamento do complexo QRS, com consequente prolongamento do intervalo QT ⁽¹⁷⁸⁾. Antidepressivos tricíclicos e ISRS foram associados ao prolongamento do intervalo QT, independente de coadministração com outros agentes ^(177, 179, 180). Há evidências de que a administração concomitante com outros agentes prolongadores do intervalo QT aumentam os riscos para desfechos cardíacos negativos ⁽¹⁸¹⁾.

Neste sentido, as combinações encontradas de amiodarona com antimicrobianos, antipsicóticos de primeira e segunda geração e antidepressivos tricíclicos e ISRS fazem parte arsenal terapêutico amplamente usado em pacientes críticos ⁽¹⁶¹⁾. Apesar da ocorrência de IMP QT, estes medicamentos são necessários e amplamente utilizados em UTI.

Hipocalemia representa um fator de risco para prolongamento do intervalo QT ^(150 - 152). Nesta coorte, um número elevado de idosos que apresentaram hipocalemia foram expostos a

IMP QT, portanto havendo sobreposição de fatores de risco para TdP. Estes achados reforçam a importância do monitoramento dos níveis séricos do potássio como uma medida de segurança e de qualidade assistencial. No caso desta coorte de idosos, a hipocalemia tende a ser mais grave especialmente pelo uso de diuréticos de alça que espoliam potássio e a combinação de medicamentos pró-arrítmicos (antiarrítmicos e outros) com diuréticos ^(37, 182).

Quanto ao mecanismo de ação das IMP QT, as interações classificadas com componente misto, farmacocinética / farmacodinâmica, constituem a grande maioria das IMP QT identificadas neste estudo. O componente farmacodinâmico é mais fácil de identificar porque ocorre quando dois medicamentos agem no mesmo sítio anatômico, ou em locais distintos, mas induzem o mesmo efeito adverso, como o prolongamento do intervalo QT induzido por exemplo por antidepressivos e antifúngicos. Algumas interações farmacodinâmicas ocorrem através de outro mecanismo. Por exemplo, um medicamento pode ter potencial para prolongar o intervalo QT e um segundo medicamento afeta outras circunstâncias que aumentam o risco de prolongamento do intervalo QT e arritmia. Exemplos desses medicamentos são aqueles que produzem hipocalemia, diuréticos, anfotericina B e insulina, observados nesta coorte ⁽⁶⁵⁾. Assim, as IMP QT farmacodinâmicas têm efeito cumulativo de dois medicamentos que direta ou indiretamente prolongam o intervalo QT com natural aumento dos riscos, particularmente quando da associação de dois medicamentos com “Risco conhecido” para TdP ⁽⁶⁵⁾.

As IMP QT farmacocinéticas, por sua vez, ocorrem devido a inibição das isoenzimas do sistema microssomal hepático do CYP450, em que nesse cenário um medicamento altera a depuração de um segundo medicamento com propriedade de prolongar o intervalo QT ^(65, 184).

Em nossa amostra, a maioria dos medicamentos envolvidos na ocorrência de IMP QT eram inibidores enzimáticos, aspecto que poderia contribuir para a ocorrência de TdP, uma vez que o processo de inibição enzimática envolvendo agentes prolongadores do intervalo QT culmina no aumento da fração livre do fármaco e consequente cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT). Assim, a coadministração de medicamentos inibidores de enzimas responsáveis pelo metabolismo de medicamentos como ciprofloxacina, claritromicina, fluconazol e metronidazol, observados neste estudo, pode aumentar a concentração plasmática do medicamento “Objeto”, aumentando os riscos de prolongamento do intervalo QT e da arritmia TdP ⁽¹⁸⁵⁾.

Nossos dados estão em consonância com estudos anteriores desenvolvidos em UTI, em que a maioria das IMP prolongadoras do intervalo QT farmacodinâmicas envolveu metoclopramida com ondansetrona ou amiodarona e ondansetrona com ciprofloxacina. A exposição dos pacientes à IMP QT farmacodinâmicas foi associada ao risco aumentado de

prolongamento do QT^(10, 186). Os desfechos clínicos decorrentes das interações medicamentosas farmacocinéticas, por sua vez, dependem do tempo de inibição ou indução enzimática. No processo de inibição do metabolismo de medicamentos os efeitos são imediatos, com desfechos clínicos sendo observados em 24 – 48 horas. No processo de indução enzimática, a observação de desfechos clínicos relacionados é mais lenta, com observação de achados clínicos em 7 – 10 dias⁽¹⁸⁵⁾, suscitando medidas de acompanhamento por um período maior na prevenção de desfechos clínicos relacionados.

Em nosso estudo não pudemos medir o desfecho eletrocardiográfico, entretanto, sabe-se que o aumento do intervalo QT induzido por medicamentos é mais comumente relacionado ao uso de medicamentos com “Risco Conhecido” para TdP⁽⁶¹⁾. O mecanismo subjacente é a redução do efluxo de potássio no processo de repolarização cardíaca^(184, 187), que pode ser potencializado na vigência de sobreposição de fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT observados nesta coorte de idosos.

ÓBITOS E PREDITORES

Nesta coorte mais de um terço de idosos que receberam combinações de medicamentos com potencial para o prolongamento do intervalo QT evoluíram a óbito durante a internação em UTI. Os preditores para ocorrência deste desfecho indesejado foram: ocorrência de choque séptico ($p < 0,0001$), uso de diurético de alça ($p = 0,039$), uso de antibióticos ($p = 0,011$) e ocorrência de IMP QT “Contraindicada” ($p = 0,006$).

A presença de IMP em idosos é frequente e pode estar envolvida na causa da morte nesses pacientes^(47, 188). Pacientes idosos, gravemente enfermos, internados em UTI apresentam um risco maior de desenvolver uma IMP QT devido ao uso de inúmeros medicamentos, em função de déficits fisiológicos que causam alterações na farmacocinética de medicamentos e / ou alteração no perfil de proteínas plasmáticas, e em caso de instabilidade hemodinâmica, atributos encontrados nesta coorte⁽⁷⁾. Esses pacientes têm um risco aumentado para o desfecho óbito, que constitui um desfecho associado ao prolongamento do intervalo QT pelo risco de desencadear a arritmia TdP^(32, 135, 189).

Os preditores de óbito identificados nesta coorte requerem interpretação conjunta, especialmente pela relação íntima entre eles. O choque séptico – condição presente em 12,5% dos idosos foi o preditor mais robusto ($p < 0,0001$), e talvez motivo pelo qual outras variáveis relacionadas ao regime terapêutico também foram significativas.

Sepse ou SIRS (Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica) é definida como “disfunção orgânica com risco de vida devido a uma resposta desregulada do organismo à infecção”⁽¹⁹⁰⁾. Sepses grave e choque séptico estão entre as principais causas de mortalidade em UTI⁽¹⁹¹⁾. O tratamento do choque séptico consiste na restauração da volemia com uso de cristaloides, suporte hemodinâmico com uso de medicamentos vasoativos, suporte respiratório e no combate ao agente infeccioso com terapêutica antimicrobiana empírica imediata e posteriormente guiada por antibiograma e hemocultura⁽¹⁹¹⁾.

Dados da literatura mostram que o choque séptico é uma condição comum e frequentemente fatal, cujo tratamento é caro, com tantas mortes anualmente quanto as de infarto agudo do miocárdio nos EUA⁽¹⁹²⁾. A mortalidade associada à sepses é maior em indivíduos com mais de 60 anos de idade e do sexo masculino, aspectos observados neste estudo⁽¹⁹³⁾.

No grupo de pacientes que desenvolveu choque séptico, a maioria 83,8% usou simultaneamente antimicrobianos, e mais da metade, 51,6% usou simultaneamente diuréticos de alça, preditores para o desfecho óbito. Estes fatores podem ter contribuído para o desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA), especialmente porque, em nosso estudo, a totalidade dos antibióticos usados nos idosos são considerados potencialmente nefrotóxicos⁽¹⁹⁴⁾. Muito embora os tratamentos sejam guiados por diretrizes internacionais, o risco de adversidades no manejo farmacológico de pacientes gravemente enfermos é presente. Estes achados podem estar relacionados aos dados de mortalidade dos pacientes da UTI. Em um estudo de coorte brasileiro, o uso de furosemida foi preditor de mortalidade entre de portadores de lesão renal aguda⁽¹⁹⁵⁾.

No choque séptico, a administração precoce de antimicrobianos aumenta a sobrevivência⁽¹⁹¹⁾. A utilização de antifúngicos se dá em função de infecção fúngica, que ocorre em cerca de um quarto dos pacientes de UTI. O início imediato de agentes antifúngicos é adequado para o controle de infecção fúngica e redução das taxas de mortalidade⁽¹⁹⁷⁾. Na escolha do antifúngico deve-se considerar a presença ou não de neutropenia, sepses grave ou choque séptico, assim como recente exposição aos antifúngicos azóis. A elevada sensibilidade de fungos candida *sp* ao fluconazol nos isolados de hemoculturas, associada ao baixo custo e toxicidade do medicamento, pode embasar a escolha deste antifúngico como opção terapêutica⁽¹⁹⁶⁾.

Em nosso estudo, o paradoxo consiste no fato de que na totalidade das IMP QT de gravidade “Contraindicada” envolveu-se o uso do antifúngico fluconazol. Embora esta prática seja embasada em diretrizes internacionais, essas interações foram preditoras para o desfecho óbito. O fluconazol é um potente inibidor enzimático das enzimas do CYP450 e pode impactar no aumento da concentração plasmática de medicamentos prolongadores do intervalo QT,

colocando os pacientes em maior risco de óbito ^(67, 197 - 198). A análise de subgrupo dos idosos que evoluíram a óbito após exposição às IMP QT “Contraindicadas” (amiodarona + fluconazol, ondansetrona + fluconazol) fortalece essa suposição.

O prolongamento do intervalo QT, que aumenta o risco de TdP e morte súbita cardíaca, é um efeito colateral grave e associado à dose, ocorrendo devido ao bloqueio dos canais de potássio nas vias de condução cardíaca. Estudos anteriores identificaram o risco aumentado de prolongamento do intervalo QT e arritmias ventriculares graves, com risco de morte súbita cardíaca induzida por antifúngicos azóis em associação à antibióticos macrolídeos cinco vezes maior do que em pacientes que não usam esses medicamentos conjuntamente ⁽¹³²⁾.

Os pacientes de UTI caracterizam-se por consumir um número elevado de antibióticos. Este achado reflete a gravidade dos pacientes e as elevadas taxas de infecção ⁽²⁰¹⁾. O uso de antibióticos foi preditor para o desfecho óbito. Em nosso estudo a maior parte dos pacientes consumiram algum tipo de antibiótico. Evidências apontam que a associação do uso de antibióticos, principalmente macrolídeos, com inibidores das enzimas do CYP450A4, como o fluconazol, resulta em uma taxa de morte súbita por causas cardíacas duas vezes maior do que entre aqueles que não usaram nenhum antibiótico ⁽¹³²⁾. Isso se deve ao potencial intrínseco de prolongamento do intervalo QT relacionado a alguns antibióticos, cujo mecanismo principal é o antagonismo da IKr (corrente de potássio de retificação retardada do tipo rápida na repolarização cardíaca), associado a interações medicamentosas metabólicas em que a inibição de isoenzimas do CYP450, especialmente CYP3A4 resulta em aumento das concentrações plasmáticas de um segundo medicamento coadministrado que causa prolongamento do intervalo QT ⁽¹⁵⁸⁾.

A síndrome do prolongamento do intervalo QT é bastante comum em pacientes internados na UTI, geralmente precipitada por medicamentos e/ou distúrbios eletrolíticos ⁽²¹⁾. Estes pacientes de UTI com um intervalo QT prolongado têm maiores taxas de mortalidade hospitalar em comparação a pacientes de UTI sem prolongamento do intervalo QT ⁽²¹⁾.

Os antimicrobianos que estão associados ao prolongamento do intervalo QT incluem os macrolídeos, fluoroquinolonas e os antifúngicos azóis. Embora, na maioria dos casos, atrasos leves na repolarização ventricular causada por esses fármacos sejam clinicamente imperceptíveis, eles podem servir para ampliar o risco de TdP e, consequentemente, óbitos hospitalares quando prescritos na presença de outros fatores de risco que influenciam o risco pró-arritmico como idade avançada, instabilidade hemodinâmica, distúrbios eletrolíticos, doenças cardíacas estruturais, polifarmácia, interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, aspectos observados nesta coorte ⁽¹⁵⁹⁾.

Nossos dados confirmam as afirmações de que é indispensável que pacientes de alto risco sejam identificados e suficientemente monitorados, para que as IMP que apresentam risco aumentado de prolongamento do intervalo QT sejam prevenidas de modo a evitar óbitos hospitalares ⁽²¹⁾.

Além disso, outras interações medicamentosas são capazes de impactar a terapêutica de pacientes internados em UTI em uso de antibióticos e influenciar os desfechos clínicos de maneira desfavorável, particularmente aquelas capazes de culminar em ineficácia terapêutica dos agentes antimicrobianos. Antibióticos associados a medicamentos com propriedade de indução enzimática das enzimas do CYP450 identificados nesta amostra, como ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína, dexametasona, hidrocortisona e omeprazol, podem ter sua eficácia reduzida, com impacto negativo para os pacientes envolvidos na medida em que haja redução de níveis séricos destes agentes indispensáveis em estratégias de manutenção da vida. A compreensão desses mecanismos de inibição ou indução de enzimas é extremamente importante para fornecer terapias medicamentosas apropriadas ^(94, 96, 201).

Nesse estudo dois fatores predisponentes para a TdP foram preditores para o desfecho óbito: a exposição às IMP QT “Contraindicadas” e o uso de diuréticos de alça. Os medicamentos que ocasionam perda de potássio podem gerar hipopotassemia, e isto aumenta a possibilidade de que se produza a arritmia TdP em pacientes em uso de medicamentos prolongadores do intervalo QT. Estas interações farmacodinâmicas são de relevância clínica pois são potencialmente fatais. Em pacientes tratados com antiarrítmicos classe III, um efeito adverso conhecido é o prolongamento do intervalo QT e o desenvolvimento da TdP, principalmente em altas doses, entretanto pode ocorrer em pequenas doses de antiarrítmicos caso não haja a correção dos níveis de eletrólitos ⁽¹⁹⁹⁾.

Neste estudo, o uso concomitante de fluconazol + amiodarona, fluconazol + ondansetrona, fluconazol + claritromicina, fluconazol + haloperidol, fluconazol + metadona e fluconazol + tacrolimus consistiu em associações de medicamentos que representaram um quarto do total de interações “Contraindicadas”, que devem ser evitadas devido ao risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT). Estas IMP QT “Contraindicadas”, foram preditoras do desfecho óbito nas análises de regressão logística neste estudo. O medicamento antifúngico fluconazol foi “Precipitante” na totalidade das IMP QT “Contraindicadas” e neste grupo 69,2% dos pacientes evoluíram para óbito. Isso possivelmente se deveu ao elevado tempo de meia vida plasmática do fluconazol, 30 horas, associado a alterações metabólicas de agentes com propriedades conhecidas de prolongar o intervalo QT, semelhante ao que ocorre com a utilização simultânea de cetoconazol e terfenadina ⁽¹⁰⁰⁾. Nossos

dados contradizem estudos observacionais anteriores, com pacientes internados, que afirmam que embora a IMP com fluconazol sejam muito frequentes entre pacientes hospitalizados com terapia antifúngica azólica sistêmica, poucas consequências clínicas aparentes são observadas (198).

Dentre estas IMP QT de gravidade “Contraindicada”, a totalidade foi do tipo misto, com componente farmacocinético e farmacodinâmico. O mecanismo subjacente relacionado ao desfecho óbito se deve provavelmente a somatória de efeitos em que o processo de inibição enzimática altera o perfil farmacocinético, culminando com doses elevadas dos medicamentos prolongadores do intervalo QT. Adicionalmente, o processo farmacodinâmico em que dois medicamentos prolongadores do intervalo QT são administrados concomitantemente, potencializando os riscos para prolongamento do intervalo QT e TdP. Some-se a isso o fato de em quase todas as IMP QT de gravidade “Contraindicada” (91,1%; 11) um medicamento de risco “Risco Conhecido” de ocasionar TdP foi “Objeto” (aquele que sofre a ação no processo de interação), ampliando os riscos para desfechos negativos. Como exemplifica o estudo de Albengres (1998) em que na IMP entre fluconazol e claritromicina, ocorre o processo farmacocinético envolvendo medicamentos substratos e inibidores fortes do CYP3A4 culminando com um aumento do nível sérico do antibiótico, além da via farmacodinâmica pelo uso simultâneo de dois medicamentos prolongadores do intervalo QT, podendo resultar em efeitos aditivos no risco de arritmias ventriculares, incluindo TdP e morte súbita (202).

A causalidade entre a exposição à IMP QT e o desfecho eletrocardiográfico em pacientes de UTI já foi observado em estudos anteriores. Em consonância com nossos dados, os medicamentos mais comumente envolvidos em IMP QT incluíram ondansetrona, amiodarona e haloperidol (2). Estes medicamentos que prolongam o intervalo QT são um fator de risco relatado para morte cardíaca súbita (203). A literatura mostra que pacientes expostos a administração concomitante de medicamentos prolongadores do intervalo QT apresentaram maior taxa de mortalidade e maior tempo de permanência na UTI em comparação aos pacientes que não receberam medicamentos prolongadores do intervalo QT administrados concomitantemente (39, 138).

O impacto clínico da interação farmacocinética depende principalmente da magnitude da mudança nas concentrações plasmáticas do medicamento “Objeto”. Nossos dados mostram uma quantidade maior de inibidores enzimáticos fracos e poucos medicamentos com baixo índice terapêutico dentre as IMP QT de gravidade “Maior”. Estes dados podem ajudar a explicar a razão das IMP QT de gravidade “Maior” apresentarem menores taxas de desfechos negativos (óbitos) em relação ao as IMP QT de gravidade “Contraindicada” em que observou-se a

associação do fluconazol, um potente inibidor enzimático, com substratos fortes do CYP3A4 (ondansetrona, claritromicina, haloperidol), CYP2C8/9 (amiodarona) e CYP2D6 (metadona) (10, 185).

Portanto não surpreende que as IMP QT “Contraindicadas” foram preditoras para o desfecho óbito na medida em que estes dados se encontram em consonância com dados da literatura. Notadamente o paradoxo consiste no fato de que os medicamentos envolvidos nestas interações são recomendados em diretrizes terapêuticas internacionais para o tratamento de quadros clínicos frequentemente encontrados em pacientes de UTI. Em nossos dados, observa-se que as IMP QT “Contraindicadas” ocorreram mediante associações do fluconazol com diferentes classes terapêuticas (antibióticos, antieméticos, antiarrítmicos, opioides e imunomoduladores) amplamente utilizadas no manejo farmacológico de pacientes gravemente enfermos internados em UTI, prática respaldada por diretrizes terapêuticas para o tratamento de condições rotineiramente enfrentadas em UTI, como choque séptico, processos infecciosos, arritmias, delirium, coadjuvantes antieméticos e no manejo da dor (2, 39, 72, 80, 110, 126, 157).

Embora em nosso estudo não tenha sido possível observar a ocorrência do desfecho eletrocardiográfico, é interessante notar que a exposição a IMP QT de gravidade “Contraindicada” correlacionou-se com o desfecho óbito. Em teoria, um prolongamento do intervalo QT, mesmo que modesto, está associado a um risco aumentado de eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral e mortalidade por todas as causas (39). Esse conjunto de evidências sugere que a exposição a fatores de risco para um prolongamento do intervalo QT, contribuem na identificação de indivíduos potencialmente em risco de óbito em Unidades de Terapia Intensiva.

Ademais, IMP QT são consideradas um tipo de erro médico. Os erros médicos representam a terceira causa de morte mais comum nos EUA e as IM estão entre os elementos mais comuns. As listas de medicamentos com propriedades de prolongar o intervalo QT são atualizadas com frequência pela Universidade do Arizona em seu website, o CredibleMeds, refletindo acréscimos no conhecimento desta área. O exemplo da interação entre a cisaprida e a eritromicina no início do século, que culminou com a retirada do mercado do medicamento pró cinético, exemplifica esta situação (22). Além disso, sérias preocupações de segurança relacionadas ao intervalo QT foram identificadas por meio de vigilância pós-comercialização e culminaram com a retirada de outros medicamentos do mercado (204).

Adicionalmente, em UTI o manejo farmacológico de pacientes gravemente enfermos é cada vez mais complexo. O número de pacientes que recebem ≥ 1 medicamento que prolonga o intervalo QT, muitos deles com fatores de risco agravantes adicionais para o intervalo QT como

instabilidade hemodinâmica e polifarmácia complexa, aspectos observados nesta coorte, está aumentando. Evidências sugerem que o prolongamento modesto do QT em idosos pode servir como um marcador precoce de eventos cardiovasculares graves e morte ⁽²⁰⁵⁾.

Nossos dados sugerem que as IMP QT “Contraindicadas” contribuem para a ocorrência do desfecho óbito. Contudo, a identificação desta variável esbarra na variação na graduação de gravidade e nos diferentes níveis de sensibilidade dentre as ferramentas utilizadas para a sua identificação. Desta maneira, um bom julgamento clínico, acompanhado dos sinais de risco, pode aprimorar as estratégias de estratificação de risco existentes e ajudar na identificação de um subconjunto de pacientes de alto risco que requerem um monitoramento mais minucioso no sentido de evitar desfechos cardíacos desfavoráveis.

A TdP induzida por medicamentos é um evento raro, porém os fatores precipitantes são conhecidos. Uma ferramenta capaz de identificar os pacientes com maior risco para esse evento catastrófico, porém evitável, como o escore de risco para TdP ⁽³⁷⁾ utilizado nesta coorte, isoladamente não se correlacionou com maior mortalidade. Para medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, principalmente aqueles classificados com “Risco conhecido” como antiarrítmicos classe III, o FDA (*Food and Drug Administration* - agência americana reguladora de medicamentos e alimentos) recomenda o monitoramento contínuo do intervalo QT durante o uso destes medicamentos com ECG. A Fundação Americana de Cardiologia (ACCF) e American Heart Association (AHA) recomendam, como medida de segurança, a realização de um ECG antes ou 8 a 12 horas após o início de um medicamento que prolonga o intervalo QT, após aumento da dose do medicamento que prolonga o intervalo QT ou após overdose de um prolongador de intervalo QT ⁽²²⁾. Estas estratégias de aumento de segurança, embora bem intencionadas, podem ser onerosas e desconectadas da realidade econômica, principalmente em situação de recursos limitados, como no caso dos países em desenvolvimento. Alternativamente, a detecção de IMP QT associada ao uso do escore de risco, podem funcionar como um sinal de aviso que permite a identificação eficiente, não onerosa, de pacientes com maior risco para TdP e óbitos em Unidades de Terapia Intensiva ^(19, 32).

Neste sentido, a presença do farmacêutico clínico trabalhando em conjunto com os demais membros da equipe multiprofissional da UTI é fundamental. Este profissional pode atuar com foco na qualidade das prescrições e na segurança na utilização de medicamentos. As intervenções farmacêuticas como a busca por IM, o ajuste de doses, monitoração dos possíveis eventos adversos, avaliação individualizada do risco e o benefício podem contribuir para a diminuição dos eventos adversos evitáveis como a ocorrência de IMP QT. A presença do farmacêutico junto a equipe multiprofissional também propicia a reconciliação medicamentosa,

que consiste em um processo complexo e cooperativo de avaliação global da terapia medicamentosa envolvendo médicos, enfermeiros e farmacêuticos, com o objetivo de prevenir erros, omissões, duplicações, IMP e erros de dose ^(206 - 207).

Adicionalmente, observou-se neste estudo que o início de ação “Não especificado” esteve presente na totalidade das IMP QT “Contraindicadas”. A qualidade da documentação foi “Razoável” em 50,0% destas. Estes achados refletem a dificuldade de predição de desfechos clínicos a partir da exposição a estas variáveis, particularmente neste grupo de interações em que foi observado associação com o desfecho óbito. Neste grupo de interações em que os desfechos clínicos negativos foram mais pronunciados um início de ação “Não especificado” implica em falta de previsibilidade temporal com relação ao possível desfecho clínico de uma IM cuja gravidade é “Contraindicada”. A escassez de estudos clínicos controlados com esta finalidade também reflete na qualidade da documentação destas interações em que 50% foi de qualidade apenas razoável. Estes achados impactam diretamente na conduta clínica que, diante da incerteza em relação à temporalidade e a baixa qualidade dos dados disponíveis, muitas vezes optam por ignorar os avisos de risco. Neste sentido a presença do farmacêutico clínico é fundamental no processo de avaliação caso a caso e discussões com a equipe médica e de enfermagem para ajudar na composição de estratégias que melhor se adequem às necessidades e particularidades dos pacientes gravemente enfermos diante das evidências e ferramentas disponíveis.

O estudo possibilitou a identificação das duplas potencialmente prolongadoras de intervalo QT e seus respectivos preditores, achado que representa uma etapa primordial na prevenção de arritmias e TdP induzidas por medicamentos em UTI. Todavia, algumas limitações restringem a generalização dos achados.

Neste estudo, o prolongamento do intervalo QT foi o resultado clínico previsto como decorrente de IMP. No entanto, os dados eletrocardiográficos dos pacientes não foram analisados.

Os dados foram oriundos de um hospital de ensino de nível quaternário, que apesar da farmacoterapia ser baseada em diretrizes terapêuticas internacionais podem não representar UTI de hospitais de nível secundário e terciário.

Dada a natureza retrospectiva dos dados, não foi possível utilizar a escala DIPS (*Drug Interaction Probability Scale*) para verificação da causalidade da IM, bem como não foram capturados os exames de eletrocardiograma, aspectos que inviabilizaram verificar a causalidade das IMP e determinar se a exposição às IMP encontra-se associada ao prolongamento do intervalo QT e TdP.

Avaliação do óbito incluiu somente a internação na UTI. Os pacientes não foram acompanhados depois da alta da UTI. Deste modo, não é possível saber a ocorrência do óbito posteriormente.

Conclusões

7 CONCLUSÕES

O estudo permitiu extrair as seguintes conclusões

A incidência de interações medicamentosas potenciais prolongadoras do intervalo QT em idosos internados em UTI foi de 43,9%.

Mais de 20% dos medicamentos prescritos para os idosos foram prolongadores de intervalo QT, e cuja maioria (41,1%) apresentou risco “Condicional” de causar *Torsades de Pointes*.

Foram identificadas 86 IMP QT, cuja maioria (93,0%) apresentou gravidade “Maior”, apresentou início de efeito “Não especificado” (95,3%; 82) e qualidade da documentação “Razoável” (91,8 %; 79). A dupla mais frequente foi haloperidol + ondansetrona (25,4%).

Os preditores para IMP QT foram uso de antipsicóticos ($p<0.001$), antidepressivos ($p=0,003$), antiarrítmicos ($p=0,006$) e a ocorrência de hipocalcemia ($p=0,044$).

Mais de um terço (38,5%) dos idosos expostos a IMP QT evoluiu a óbito.

Os preditores para óbito em idosos expostos a IMP QT foram choque séptico ($<0,0001$), o uso de diurético de alça ($p=0,039$), o uso de antibióticos ($p=0,011$) e ocorrência de IMP QT “Contraindicada” ($p=0,006$).

Referências

REFERÊNCIAS

- 1 Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41(4):674-80.
- 2 Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care*. 2013;28(3):243-9.
- 3 Cedraz KN, Santos Jr MC. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014;12(2):124-30.
- 4 Almeida SM, Gama CS, Akamine N. Prevalence and classification of drug-drug interactions in intensive care patients. *Einstein*. 2007;5(4):347-51.
- 5 Mehralian HA, Moghaddasi J, Rafiei H. The prevalence of potentially beneficial and harmful drug-drug interactions in intensive care units. *Drug Metab Pers Ther* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun. 17];34(1):/j/dmdi.2019.34.issue-1/dmpt-2018-0034/dmpt-2018-0034.xml.
- 6 Hassanzad M, Arenas-Lopez S, Baniyadi S. Potential drug-drug interactions among critically ill pediatric patients in a tertiary pulmonary center. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(2):221-7.
- 7 Smithburger PL, Seybert AL, Armahizer MJ, Kane-Gill SL. QT prolongation in the intensive care unit: commonly used medications and the impact of drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9(5):699-712.
- 8 Reis CMV; Tamiozzo VM; Menezes RAO; Souza MJC; Barbosa FHF; Kubota K. Avaliação das interações medicamentosas de uma unidade de terapia intensiva de Macapá – Amapá, Brasil. *Ciênc Equat*. 2013;3(1):38-48.
- 9 Hasnain H, Ali H, Zafar F, Akbar AS, Hameed K, Shareef H, et al. Drug-drug interaction; facts and comparisons with national and international bench marks; a threat more than a challenge for patient safety in clinical and economic scenario. *Prof Med J*. 2017;24(3):357-65.
- 10 Fernandes FM, Silva Paulino AMS, Sedda BC, Silva EP, Martins RR, Oliveira AG. Assessment of the risk of QT-interval prolongation associated with potential drug-drug interactions in patients admitted to Intensive Care Units. *Saudi Pharm J*. 2019;27(2):229-34.
- 11 Digby GC, Pérez Riera AR, Barros RB, Simpson CS, Redfearn DP, Methot M, et al. Acquired long QT interval: a case series of multifactorial QT prolongation. *Clin Cardiol*. 2011;34(9):577-82.
- 12 Jeevaratnam K, Chadda KR, Salvage SC, Valli H, Ahmad S, Grace AA, et al. Ion channels, long QT syndrome and arrhythmogenesis in ageing. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017;44 Suppl 1(Suppl 1):38-45.

- 13 Andrade-Rodas DG, Wong S, Moreira-Vera WJ, Peralta-B JC, Encalada-Torres LE. Prolongación del intervalo QT corregido por la fórmula de Bazet y factores clínico-farmacológicos asociados en adultos mayores, Cuenca, Ecuador 2016. *Rev Med Ateneo* [Internet]. 2019 [citado 2020 jun. 11];21(2):39-54. Disponible en: <https://colegiomedicosazuay.ec/ojs/index.php/ateneo/article/view/90>.
- 14 Christensen L, Turner JR, Peterson GM, Naunton M, Thomas J, Yee KC, et al. Identification of risk of QT prolongation by pharmacists when conducting medication reviews in residential aged care settings: a missed opportunity? *J Clin Med*. 2019;8(11):1866.
- 15 Schächtele S, Tümena T, Gaßmann KG, Fromm MF, Maas R. Co-prescription of QT-interval prolonging drugs: an analysis in a large cohort of geriatric patients. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155649.
- 16 Maison O, de la Gastine B, Dayot L, Goutelle S. Prevalence and risk factors of drug-associated corrected QT prolongation in elderly hospitalized patients: results of a retrospective analysis of data obtained over 6 months. *Drugs Aging*. 2017;34(7):545-53.
- 17 Wenzel-Seifert K, Brandl R, Hiemke C, Haen E. Influence of concomitant medications on the total clearance and the risk for supra-therapeutic plasma concentrations of Citalopram. A population-based cohort study. *Pharmacopsychiatry*. 2014;47(7):239-44.
- 18 Kozik TM, Wung SF. Acquired long QT syndrome: frequency, onset, and risk factors in intensive care patients. *Crit Care Nurse*. 2012;32(5):32-41.
- 19 George TK, Chase D, Peter JV, Satyendra S, Kavitha R, George LR, et al. Association between a prolonged corrected QT interval and outcomes in patients in a medical Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(6):326-32.
- 20 Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, Morlan BW, Caraballo PJ, Ackerman MJ. Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(4):315-25.
- 21 Beitland S, Platou ES, Sunde K. Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(3):266-72.
- 22 Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(9):934-47.
- 23 Yu H, Zhang L, Liu J, Liu Y, Kowey PR, Zhang Y, et al. Acquired long QT syndrome in hospitalized patients. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):974-8.
- 24 Tan HL, Hou CJ, Lauer MR, Sung RJ. Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. *Ann Intern Med*. 1995;122(9):701-14.
- 25 Rosenberg MA, Lubitz SA, Lin H, Kosova G, Castro VM, Huang P, et al. Validation of polygenic scores for QT Interval in clinical populations. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(5):e001724.

- 26 Fiorentini A, Petrosillo N, Di Stefano A, Cicalini S, Borgognoni L, Boumis E, et al. QTc interval prolongation in HIV-infected patients: a case-control study by 24-hour Holter ECG recording. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:124.
- 27 Gibbs C, Thalamus J, Kristoffersen DT, Svendsen MV, Olla OL, Heldal K, et al. QT prolongation predicts short-term mortality independent of comorbidity. *Europace*. 2019;21(8):1254-60.
- 28 Rai V, Agrawal DK. Role of risk stratification and genetics in sudden cardiac death. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95(3):225-38.
- 29 Yap J, Jin AZ, Nyunt SZ, Ng TP, Richards AM, Lam CS. Longitudinal community-based study of QT interval and mortality in southeast Asians. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154901.
- 30 Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*. 1991;84(4):1516-23.
- 31 Aggarwal A, Sherazi S, Levitan B, Lakshmanadoss B, Choudhary, N, Shah et al. Corrected QT interval as a predictor of mortality in elderly patients with syncope. *Cardiol J*. 2011;18(4):395-400.
- 32 Robbins J, Nelson JC, Rautaharju PM, Gottdiener JS. The association between the length of the QT interval and mortality in the cardiovascular health study. *Am J Med*. 2003;115(9):689-94.
- 33 Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20(4):278-84.
- 34 Khan Q, Ismail M, Haider I, Ali Z. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug-drug interactions in a cohort of medical inpatients. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(1 Pt 1):109-15.
- 35 Cirincione B, Sager PT, Mager DE. Influence of meals and glycemic changes on QT interval dynamics. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(8):966-76.
- 36 Letsas KP, Efremidis M, Kounas SP, Pappas LK, Gravielatos G, Alexanian IP, et al. Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(4):208-12.
- 37 Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourada NA, Trujillo EN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients [published correction appears in *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Nov;6(6):e57]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):479-87.
- 38 Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)*. 2016;149(3):139-52.

- 39 Freeman BD, Dixon DJ, Coopersmith CM, Zehnbauser BA, Buchman TG. Pharmacoeconomics of QT-interval prolonging drug administration in critically ill patients. *Pharmacoeconomics Drug Saf.* 2008;17(10):971-81.
- 40 Mozos I, Flangea C, Vlad D, Lascu A, Marginean O, Pogorevici A, Dumitrascu V, et al. Mechanisms of QT interval prolongation in digestive disorders. *Jokull J.* 2016;66(5):1-22.
- 41 Bellan M, Rigamonti C, Giacomini GM, Makmur G, Marconi C, Nicosia F, et al. Liver stiffness, not fat liver content, predicts the length of QTc interval in patients with chronic liver disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:6731498.
- 42 Täubel J, Prasad K, Rosano G, Ferber G, Wibberley H, Cole ST, et al. Effects of the fluoroquinolones moxifloxacin and levofloxacin on the QT subintervals: sex differences in ventricular repolarization. *J Clin Pharmacol.* 2020;60(3):400-8.
- 43 Milovančev A, Stokić E. Corrected QT interval and corrected QT dispersion in obesity. *J Clin Cardiol Diagn.* 2019;2(1):1-4.
- 44 Kim ED, Watt J, Tereshchenko LG, Jaar BG, Sozio SM, Kao WHL, et al. Associations of serum and dialysate electrolytes with QT interval and prolongation in incident hemodialysis: the predictors of arrhythmic and cardiovascular risk in end-stage renal disease (PACE) study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):133.
- 45 Snitker S, Doerfler RM, Soliman EZ, Deo R, ST Peter WL, Kramlik S, et al. Association of QT-prolonging medication use in CKD with electrocardiographic manifestations. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(9):1409-17.
- 46 Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35(1):49-64.
- 47 Rosas-Carrasco O, García-Peña C, Sánchez-García S, Vargas-Alarcón G, Gutiérrez-Robledo LM, Juárez-Cedillo T. The relationship between potential drug-drug interactions and mortality rate of elderly hospitalized patients. *Rev Invest Clin.* 2011;63(6):564-73.
- 48 Preskorn SH. Drug-drug interactions: proof of relevance (part I). *J Psychiatr Pract.* 2005;11(2):116-22.
- 49 Demessine L, Peyro-Saint-Paul L, Gardner EM, Ghosn J, Parienti JJ. Risk and cost associated with drug-drug interactions among aging HIV patients receiving combined antiretroviral therapy in France. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(3):ofz051.
- 50 Al-Azayzih A, Gharaibeh S, Jarab AS, Mukattash TL. Prevalence of Torsades de Pointes inducing drugs usage among elderly outpatients in North Jordan Hospitals. *Saudi Pharm J.* 2018;26(8):1146-54.
- 51 Meid AD, von Medem A, Heider D, Adler J-B, Günster C, Seidling HM, et al. Investigating the additive interaction of QT-prolonging drugs in older people using claims data. *Drug Saf.* 2017;40(2):133-44.

- 52 Rojas-Fernandez C, Stephenson AL, Fischer HD, Wang X, Mestre T, Hutson JR, et al. Current use of domperidone and co-prescribing of medications that increase its arrhythmogenic potential among older adults: a population-based cohort study in Ontario, Canada. *Drugs Aging*. 2014;31(11):805-13.
- 53 Moreno-Gutiérrez PA, Gaviria-Mendoza A, Montoya Cañón M, Machado-Alba JE. High prevalence of risk factors in elderly patients using drugs associated with acquired Torsades de Pointes chronically in Colombia. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(2):504-11.
- 54 Darpo B, Karnad DR, Badilini F, Florian F, Garnett CR, Kothari S, et al. Are women more susceptible than men to drug-induced QT prolongation? Concentration-QTc modelling in a phase 1 study with oral rac-sotalol. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(3):522-31.
- 55 Rabkin SW. Impact of age and sex on QT prolongation in patients receiving psychotropics. *Can J Psychiatry*. 2015;60(5):206-14.
- 56 Del Rosario ME, Weachter R, Flaker GC. Drug-induced QT prolongation and sudden death. *Mo Med*. 2010;107(1):53-8.
- 57 Danielsson B, Collin J, Jonasdottir Bergman G, Borg N, Salmi P, Fastbom J. Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults - a Swedish nationwide study. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(4):773-83.
- 58 Meid AD, Bighelli I, Mächler S, Mikus G, Carrà G, Castellazzi M, et al. Combinations of QTc-prolonging drugs: towards disentangling pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in their potentially additive nature. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(12):251-64.
- 59 Khan Q, Ismail M, Khan S. Frequency, characteristics and risk factors of QT interval prolonging drugs and drug-drug interactions in cancer patients: a multicenter study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):75.
- 60 Potkin SG, Preskorn S, Hochfeld M, Meng X. A thorough QTc study of 3 doses of iloperidone including metabolic inhibition via CYP2D6 and/or CYP3A4 and a comparison to quetiapine and ziprasidone. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(1):3-10.
- 61 Woosley RL, Heise CW, Romero KA. www.Crediblemeds.org QTdrugs List, Accession Date, AZCERT, Inc. [Internet] 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. [cited 2019 Nov. 05]
- 62 Ansermot N, Bochatay M, Schläpfer J, Gholam M, Gonthier A, Conus P, et al. Prevalence of ECG abnormalities and risk factors for QTc interval prolongation in hospitalized psychiatric patients. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2019;9:2045125319891386.
- 63 Vandael E, De Wulf I, Foulon V. Interactions médicamenteuses comportant un risque d'allongement de l'intervalle QT: étude épidémiologique dans les pharmacies belges. *J Pharm Belg*. 2016;(4):14-23.
- 64 Oleg O. Kirilochev, Inna P. Dorfman, Adelya R. Umerova, Svetlana E. Bataeva. Potential drug-drug interactions in the psychiatric hospital: frequency analysis. *Res Results Pharmacol*. 5(4):1-6.

- 65 Nachimuthu S, Assar MD, Schussler JM. Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf.* 2012;3(5):241-53.
- 66 Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Chistov S, Sabha Y, Vukomanovic D, Almulhim M. Emergency department approach to QTc prolongation. *Am J Emerg Med.* 2017;35(12):1928-33.
- 67 Justo D, Zeltser D. Torsade de pointes induced by systemic antifungal agents: lessons from a retrospective analysis of published case reports. *Mycoses.* 2006;49(6):463-70.
- 68 Manosuthi W, Sungkanuparph S, Anekthananon T, Supparatpinyo K, Nolen TL, Zimmer LO, et al. Effect of high-dose fluconazole on QT interval in patients with human immunodeficiency virus (HIV)-associated cryptococcal meningitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(5):494-6.
- 69 Van Matre ET, Evans SL, Mueller SW, MacLaren R, Fish DN, Kiser TH. Comparative evaluation of isavuconazonium sulfate, voriconazole, and posaconazole for the management of invasive fungal infections in an academic medical center. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019;18(1):13.
- 70 B. Darpö, Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes, *Eur Heart J Suppl.* 2001;3(1; suppl K):K70–K80.
- 71 Chouchoulis K, Chiladakis J, Koutsogiannis N, Davlouros P, Kaza M, Alexopoulos D. Impact of QT interval prolongation following antiarrhythmic drug therapy on left ventricular function. *Future Cardiol.* 2017;13(1):13-22.
- 72 Antonelli D, Atar S, Freedberg NA, Rosenfeld T. Torsade de pointes in patients on chronic amiodarone treatment: contributing factors and drug interactions. *Isr Med Assoc J.* 2005;7(3):163-5.
- 73 Wei A, Peng J, Gu Z, Li J. QTc prolongation and torsades de pointes due to a coadministration of fluoxetine and amiodarone in a patient with implantable cardioverter-defibrillator: case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e9071.
- 74 Van Haarst AD, van 't Klooster GA, van Gerven JM, Schoemaker RC, van Oene JC, Burggraaf J, et al. The influence of cisapride and clarithromycin on QT intervals in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64(5):542-6.
- 75 Howard PA. Azithromycin-induced proarrhythmia and cardiovascular death. *Ann Pharmacother.* 2013;47(11):1547-51.
- 76 Cho Y, Park HS. Association of oral ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin and moxifloxacin with the risk of serious ventricular arrhythmia: a nationwide cohort study in Korea. *BMJ Open.* 2018;8(9):e020974.
- 77 Niedrig D, Maechler S, Hoppe L, Corti N, Kovari H, Russmann S. Drug safety of macrolide and quinolone antibiotics in a tertiary care hospital: administration of interacting co-medication and QT prolongation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(7):859-67.

- 78 Bonaldo G, Andriani LA, D'Annibali O, Motola D, Vaccheri A. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: an analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(11):1457-63.
- 79 Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012;366:1881-90.
- 80 Hafermann MJ, Namdar R, Seibold GE, Page RL 2nd. Effect of intravenous ondansetron on QT interval prolongation in patients with cardiovascular disease and additional risk factors for torsades: a prospective, observational study. *Drug Healthc Patient Saf.* 2011;3:53-8.
- 81 Charbit B, Alvarez JC, Dasque E, Abe E, Démolis JL, Funck-Brentano C. Droperidol and ondansetron-induced QT interval prolongation: a clinical drug interaction study. *Anesthesiology.* 2008;109(2):206-12.
- 82 Abernethy DR, Barbey JT, Franc J, Brown KS, Feirrer I, Ford N, et al. Loratadine and terfenadine interaction with nefazodone: Both antihistamines are associated with QTc prolongation. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):96-103.
- 83 Walroth TA, Boyd AN, Hester AM, Schoenle MK, Hartman BC, Sood R, FACS. Risk factors and prevalence of QTc prolongation in adult burn patients receiving methadone. *J Burn Care Res.* 2020;41(2):416-20.
- 84 Reddy S, Hui D, El Osta B, de la Cruz M, Walker P, Palmer JL, et al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med.* 2010;13(1):33-8.
- 85 Keller GA, Villa Etchegoyen C, Fernandez N, Oliveira NM, Quiroga PN, Diez RA, et al. Dextropropoxyphene effects on QTc-interval prolongation: frequency and characteristics in relation to plasma levels. *J Opioid Manag.* 2018;14(5):335-44.
- 86 Ojero-Senard A, Benevent J, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Chebane L, Araújo M, et al. A comparative study of QT prolongation with serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl).* 2017;234(20):3075-81.
- 87 Farzanegan B, Alehashem M, Bastani M, Baniasadi S. Potential drug-drug interactions in cardiothoracic intensive care unit of a pulmonary teaching hospital. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(2):132-6.
- 88 Alvim MM, Silva LA, Leite IC, Silvério MS. Adverse events caused by potential drug-drug interactions in an intensive care unit of a teaching hospital. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(4):353-9.
- 89 Cascorbi I. Drug interactions: principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(33/34):546-56.
- 90 Ana V. Pejicic, Slobodan M. Jankovic, Goran Davidovic. Drug-drug interactions in acute coronary syndrome patients: systematic review. *Serbian J Exp Clin Res.* 2019 Dec. 11. [Epub ahead of print].

- 91 De Bruin ML, Langendijk PN, Koopmans RP, Wilde AA, Leufkens HG, Hoes AW. In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):216-23.
- 92 Katzung, Bertram G. *Farmacologia básica e clínica*. 12ª ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill; 2013.
- 93 Goodman & Gilman. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2003.
- 94 Bibi Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions [retracted in: *Nutr Metab (Lond)*. 2014 Feb 14;11(1):11]. *Nutr Metab (Lond)*. 2008;5:27.
- 95 Paula VC, Barreto RR, Santos EJV, Silva AS, Maia MBS. Avaliação de eventos clínicos adversos decorrentes de interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Bol Inform Geum*. 2015;6(3):83-90.
- 96 Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy*. 1998;18(1):84-112.
- 97 Sikka R, Magauran B, Ulrich A, Shannon M. Bench to bedside: pharmacogenomics, adverse drug interactions, and the cytochrome P450 system. *Acad Emerg Med*. 2005;12(12):1227-35.
- 98 Bachmann KA. *interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicos*. 2ª ed. Barueri: Manole; 2006.
- 99 Klasco RK, editor. *Drug-Reax System*. Thomson MICROMEDEX [Internet]. Greenwood Village, Colorado, c1974-2012. [updated 2012 cited 2019 Nov. 13] Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
- 100 Honig PK, Wortham DC, Zamani K, Conner DP, Mullin JC, Cantilena LR. Terfenadine-ketoconazole interaction. Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences [published correction appears in *JAMA* 1993 Apr 28;269(16):2088]. *JAMA*. 1993;269(12):1513-18.
- 101 Khan Q, Ismail M, Haider I, Khan F. Prevalence of QT interval prolonging drug-drug interactions (QT-DDIs) in psychiatry wards of tertiary care hospitals in Pakistan: a multicenter cross-sectional study. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(6):1256-64.
- 102 Lim KS, Jang IJ, Kim BH, Kim J, Jeon J-Y, Tae Y-M, et al. Changes in the QTc interval after administration of flecainide acetate, with and without coadministered paroxetine, in relation to cytochrome P450 2D6 genotype: data from an open-label, two-period, single-sequence crossover study in healthy Korean male subjects. *Clin Ther*. 2010;32(4):659-66.
- 103 Tay KY, Ewald MB, Bourgeois FT. Use of QT-prolonging medications in US emergency departments, 1995-2009. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(1):9-17.
- 104 Van der Sijs H, Kowlesar R, Aarts J, Berg M, Vulto A, van Gelder T. Unintended consequences of reducing QT-alert overload in a computerized physician order entry system. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(9):919-25.

- 105 Le T, Yang H, Rashdan S, Link MS, Zaha VG, Alvarez C, et al. QTc interval-prolonging medications among patients with lung cancer: implications for clinical trial eligibility and clinical care. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(1):21-27.e5.
- 106 Kim SH, Suh Y, Ah YM, Jun K, Lee JY. Real-world prevalence of potential drug-drug interactions involving oral antineoplastic agents: a population-based study. *Support Care Cancer*. 2019;10.1007/s00520-019-05204-2.
- 107 Husaarts KGAM, Berger FA, Binkhorst L, Hoop EO, van Leeuwen RWF, van Alphen RJ, et al. The risk of QTc-interval prolongation in breast cancer patients treated with tamoxifen in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Pharm Res*. 2019;37(1):7.
- 108 Zeuli JD, Wilson JW, Estes LL. Effect of combined fluoroquinolone and azole use on QT prolongation in hematology patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1121-7.
- 109 Balci-Sengul MC, Karadag F, Sengul C, Karakulah K, Kalkanci O, Herken H. Risk of psychotropic drug interactions in real world settings: a pilot study in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Bul Clin Psychopharmacol*. 2014;24(3):235-47.
- 110 Niedrig DF, Gött C, Fischer A, Müller ST, Greil W, Bucklar G, et al. Second-generation antipsychotics in a tertiary care hospital: prescribing patterns, metabolic profiles, and drug interactions. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(1):42-50.
- 111 Das B, Rawat VS, Ramasubbu SK, Kumar B. Frequency, characteristics and nature of risk factors associated with use of QT interval prolonging medications and related drug-drug interactions in a cohort of psychiatry patients. *Therapie*. 2019;74(6):599-609.
- 112 Patel N, Veve M, Kwon S, McNutt LA, Fish D, Miller CD. Frequency of electrocardiogram testing among HIV-infected patients at risk for medication-induced QTc prolongation. *HIV Med*. 2013;14(8):463-71.
- 113 Berger FA, Monadian N, de Groot NMS, Santbergen B, van der Sijs H, Becker ML, et al. QTc prolongation during ciprofloxacin and fluconazole combination therapy: prevalence and associated risk factors. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(2):369-78.
- 114 Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, LaPointe NMA, Al-Khatib SM, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med*. 2003;114(2):135-41.
- 115 Pasquier M, Pantet O, Hugli O, Pruvot E, Buclin T, Waeber G, et al. Prevalence and determinants of QT interval prolongation in medical inpatients. *Intern Med J*. 2012;42(8):933-40.
- 116 Piguet V, Desmeules J, Ehret G, Stoller R, Dayer P. QT interval prolongation in patients on methadone with concomitant drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(4):446-8.
- 117 Katoh T, Saitoh H, Ohno N, Tateno M, Nakamura T, Dendo I, et al. Drug interaction between mosapride and erythromycin without electrocardiographic changes. *Jpn Heart J*. 2003;44(2):225-34.

- 118 Vandael E, Vandenberg B, Willems R, Reyntens J, Vandenberghe J, Foulon V. Risk management of hospitalized psychiatric patients taking multiple QTc-prolonging drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(5):540-5.
- 119 Mourad A, Stiber JA, Perfect JR, Johnson MD. Real-world implications of QT prolongation in patients receiving voriconazole and amiodarone. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(1):228-33.
- 120 Bush SE, Hatton RC, Winterstein AG, Thomson MR, Woo GW. Effects of concomitant amiodarone and haloperidol on Q-Tc interval prolongation. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(23):2232-6.
- 121 Vanham D, Spinewine A, Hantson P, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B. Drug-drug interactions in the intensive care unit: do they really matter? *J Crit Care*. 2017;38:97-103.
- 122 Zaredar Nasrin, Koneri R, Suwami TNN. Assessment of drug interactions in hospitalized cardiac patients at a tertiary care hospital, Baptist Hospital, Bangalore [Internet]. 2016 [cited 2019 Dec. 10]. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/ASSESSMENT-OF-DRUG-INTERACTIONS-IN-HOSPITALIZED-AT-Zaredar-Koneri/774c0856a7830a34cf28df0833f7deb6eaa25662>
- 123 Uijtendaal EV, van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JEF, Cremer OL, et al. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy*. 2014;34(3):213-9.
- 124 Baniyadi S, Hassanzad M, Alehashem M. Potential drug-drug interactions in the pediatric intensive care unit of a pulmonary teaching hospital. *Eur Respir J*. 2016;48 (Suppl 60): PA1301.
- 125 Ismail M, Aziz S, Noor S, Haider I, Shams F, Haq I, et al. Potential drug-drug interactions in pediatric patients admitted to intensive care unit of Khyber Teaching Hospital, Peshawar, Pakistan: a cross-sectional study. *J Crit Care*. 2017;40:243-50.
- 126 Fernandes FM, Silva EP, Martins RR, Oliveira AG. QTc interval prolongation in critically ill patients: prevalence, risk factors and associated medications. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199028.
- 127 R. Ridruejo Sáez B, Zalba Etayo E, Civeira Murillo N, Montes Castro J, Munárriz Hinojosa. Síndrome de QT largo adquirido en pacientes ingresados en UCI. *Med Intensiva*. 2005;29(7):379-83.
- 128 Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani MM, et al. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ*. 2014;349:g6196.
- 129 Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *CMAJ*. 2015;187(4):E138-E143.
- 130 Mesgarpour B, Gouya G, Herkner H, Reichardt B, Wolzt M. A population-based analysis of the risk of drug interaction between clarithromycin and statins for hospitalisation or death. *Lipids Health Dis*. 2015;14:131.

- 131 Bjune T, Risgaard B, Kruckow L, Gingle C, Ingemann-Hansen O, Leth PM, et al. Post-mortem toxicology in young sudden cardiac death victims: a nationwide cohort study. *Europace*. 2018;20(4):614-21.
- 132 Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1089-96.
- 133 Choi NK, Hahn S, Park BJ. Increase in mortality rate following coprescription of cisapride and contraindicated drugs. *Ann Pharmacother*. 2007;41(4):667-73.
- 134 Guia CM, Biondi RS, Sotero S, Almeida Lima AA, Almeida KJQ, Amorim FF. Perfil epidemiológico e preditores de mortalidade de uma unidade de terapia intensiva geral de hospital público do Distrito Federal. *Com. Ciênc Saúde*. 2015; 26(1/2): 9-19.
- 135 Tabouret E, Boucard C, Devillier R, Barrie M, Boussen S, Autran D, et al. Neuro-oncological patients admitted in intensive-care unit: predictive factors and functional outcome. *J Neurooncol*. 2016;127(1):111-7.
- 136 Dólera-Moreno C, Palazón-Bru A, Colomina-Climent F, Gil-Guillén VF. Construction and internal validation of a new mortality risk score for patients admitted to the intensive care unit. *Int J Clin Pract*. 2016;70(11):916-22.
- 137 Wong RS, Ismail NA. An application of Bayesian approach in modeling risk of death in an intensive care unit. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151949.
- 138 Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Crit Care Med*. 2012;40(2):394-9.
- 139 Lazcano-Ponce Eduardo, Fernández Esteve, Salazar-Martínez Eduardo, Hernández-Ávila Mauricio. Estudios de cohorte: metodología, sesgos y aplicación. *Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]*. 2007 [citado 2020 ene. 31] ; 45(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032007000300010&lng=es.
- 140 Padilha KG, Barbosa RL, Oliveira EM, Andolhe R, Ducci AJ, Secoli SR. Segurança do paciente em Unidades de Terapia Intensiva: desenvolvimento de um projeto de pesquisa. *Rev Esc Enferm USP*. · 2015;49(n. esp):157-63.
- 141 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 1994.
- 142 World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo; 1994.
- 143 Hosner DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley; 1989.
- 144 Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000;38(11):504-13.

- 145 Lorberbaum T, Sampson KJ, Woosley RL, Kass RS, Tatonetti NP. An integrative data science pipeline to identify novel drug interactions that prolong the QT Interval. *Drug Saf.* 2016;39(5):433-41.
- 146 Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin.* 2006;22(2):255-vi.
- 147 Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging.* 2005;22(1):69-82.
- 148 Gaeta TJ, Fiorini M, Ender K, Bove J, Diaz J. Potential drug-drug interactions in elderly patients presenting with syncope. *J Emerg Med.* 2002;22(2):159-62.
- 149 Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, Shah D, Broers B, Piguet V, et al. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med.* 2006;166(12):1280-7.
- 150 Benoit SR, Mendelsohn AB, Nourjah P, Staffa JA, Graham DJ. Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(4):363-8.
- 151 Fukui S, Katoh H, Tsuzuki N, Ishihara S, Otani N, Ooigawa H, et al. Multivariate analysis of risk factors for QT prolongation following subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2003;7(3):R7-R12.
- 152 Sohaib SM, Papacosta O, Morris RW, Macfarlane PW, Whincup PH. Length of the QT interval: determinants and prognostic implications in a population-based prospective study of older men. *J Electrocardiol.* 2008;41(6):704-10.
- 153 James PR, Barrera Groba C. Intravenous amiodarone in intensive care: time for a reappraisal?. *Intensive Care Med.* 2001;27(8):1433.
- 154 Papiris SA, Triantafillidou C, Kolilekas L, Markoulaki D, Manali ED. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf.* 2010;33(7):539-58.
- 155 Meierhenrich R, Steinhilber E, Eggermann C, Weiss M, Voglic S, Bögelein D, et al. Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(3):R108.
- 156 Balik M, Kolnikova I, Maly M, Waldauf P, Tavazzi G, Kristof J. Propafenone for supraventricular arrhythmias in septic shock: comparison to amiodarone and metoprolol. *J Crit Care.* 2017;41:16-23.
- 157 Salomão R, Diament D, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Carvalho NB, et al. Sepsis guidelines: source control and antimicrobial treatment. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011; 23(2):145-57.
- 158 Owens RC Jr. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. *Drugs.* 2004;64(10):1091-124.

- 159 Owens RC Jr, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: pointes of interest. *Clin Infect Dis*. 2006;43(12):1603-11.
- 160 Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units: an analysis of patients in an academic medical centre in the US. *Drug Saf*. 2010;33(10):879-88.
- 161 Leigh V, Tufanaru C, Elliott R. Effectiveness and harms of pharmacological interventions in the treatment of delirium in adults in intensive care units post cardiac surgery: a systematic review protocol [published correction appears in JBI Database System Rev Implement Rep. 2018 Sep;16(9):1903]. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2018;16(5):1117-25.
- 162 Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med*. 2001;27(8):1297-304.
- 163 Arumugam S, El-Menyar A, Al-Hassani A, Strandvik G, Asim M, Mekkodithal A, et al. Delirium in the intensive care unit. *J Emerg Trauma Shock*. 2017;10(1):37-46.
- 164 Morandi A, Davis D, Taylor JK, Bellelli G, Olofsson B, Kreisel S, et al. Consensus and variations in opinions on delirium care: a survey of European delirium specialists. *Int Psychogeriatr*. 2013;25(12):2067-75.
- 165 Delirium: evidence update April 2012. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2012.
- 166 Mac Sweeney R, Barber V, Page V, Eli EW, Perkins GD, Young JD, et al. A national survey of the management of delirium in UK intensive care units. *QJM*. 2010;103(4):243-51.
- 167 Wan RY, Kasliwal M, McKenzie CA, Barrett NA. Quetiapine in refractory hyperactive and mixed intensive care delirium: a case series. *Crit Care*. 2011;15(3):R159.
- 168 Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*. 2000;355(9209):1048-52.
- 169 Dewan V, Roth BA. Antipsychotic-induced QTc interval prolongation. *Can J Psychiatry*. 2004;49(9):646.
- 170 Nandagopal JJ, Craig JM, Lippmann S. QTc prolongation: possible association with risperidone and/or haloperidol. *Psychosomatics*. 2003;44(6):521.
- 171 Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med*. 2004;30(3):444-9.
- 172 Sharma ND, Rosman HS, Padhi ID, Tisdale GE. Torsades de pointes associated with intravenous haloperidol in critically ill patients. *Am J Cardiol* 1998;81:238-40.
- 173 Hassaballa HA, Balk RA. Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol: a review of the literature and practical guidelines for use. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2(6):543-7.
- 174 Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(1):58-77.

- 175 Abbas R, Riley S, LaBadie RR, Bachinsky M, Chappell PB, Crownover PH, et al. A thorough QT study to evaluate the effects of a supratherapeutic dose of sertraline on cardiac repolarization in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(3):307-20.
- 176 Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators. Effects of encainide, flecainide, imipramine and moricizine on ventricular arrhythmias during the year after acute myocardial infarction: the CAPS. *Am J Cardiol.* 1988;61(8):501-9.
- 177 Rochester MP, Kane AM, Linnebur SA, Fixen DR. Evaluating the risk of QTc prolongation associated with antidepressant use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;9(6):297-308.
- 178 Bolognesi R, Tsialtas D, Vasini P, Conti M, Manca C. Abnormal ventricular repolarization mimicking myocardial infarction after heterocyclic antidepressant overdose. *Am J Cardiol.* 1997;79(2):242-5.
- 179 Sadanaga T, Sadanaga F, Yao H, Fujishima M. Abnormal QT prolongation and psychotropic drug therapy in psychiatric patients: significance of bradycardia-dependent QT prolongation. *J Electrocardiol.* 2004;37(4):267-73.
- 180 Zemrak WR, Kenna GA. Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65(11):1029-38.
- 181 Alderman J. Coadministration of sertraline with cisapride or pimozone: an open-label, nonrandomized examination of pharmacokinetics and corrected QT intervals in healthy adult volunteers. *Clin Ther.* 2005;27(7):1050-63.
- 182 Marinella MA, Burdette SD. Visual diagnosis in emergency medicine. Hypokalemia-induced QT interval prolongation. *J Emerg Med.* 2000;19(4):375-6.
- 183 Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics.* 2013;54(1):1-13.
- 184 Wiśniowska B, Tylutki Z, Wyszogrodzka G, Polak S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect - comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17:12.
- 185 Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *Rev Méd Interne.* 2010;31(2):170-9.
- 186 Hosseinpour Z, Farzanegan B, Seyyedi SR, Rajabi M, Baniyadi S. Drug interactions and creatinine levels are associated with QTc prolongation in intensive care units: a prospective, observational study. *Drug Metab Pers Ther [Internet].* 2019 [cited 2019 Oct 14];34(4):/j/dmdi.2019.34.issue-4/dmpt-2019-0022/dmpt-2019-0022.xml. Available from: <https://www.degruyter.com/view/journals/dmdi/34/4/article-20190022.xml>
- 187 Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol.* 2016;594(9):2459-68.
- 188 Martin JH, Coombes I. Mortality from common drug interactions systems, knowledge and clinical reasoning to optimise prescribing. *Intern Med J.* 2014;44(7):621-4.

- 189 Tisdale JE, Wroblewski HA, Overholser BR, Kingery JR, Trujillo TN, Kovacs RJ. Prevalence of QT interval prolongation in patients admitted to cardiac care units and frequency of subsequent administration of QT interval-prolonging drugs: a prospective, observational study in a large urban academic medical center in the US. *Drug Saf.* 2012;35(6):459-70.
- 190 Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [published correction appears in *JAMA*. 2016 May 24-31;315(20):2237]. *JAMA*. 2016;315(8):762-74.
- 191 Gupta RG, Hartigan SM, Kashiouris MG, Sessler CN, Bearman GM. Early goal-directed resuscitation of patients with septic shock: current evidence and future directions. *Crit Care*. 2015;28;19:286.
- 192 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
- 193 Taniguchi LU, Bierrenbach AL, Toscano CM, Schettino GP, Azevedo LC. Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010. *Crit Care*. 2014;18(6):608.
- 194 Santos ES, Marinho CMS. Principais causas de insuficiência renal aguda em unidades de terapia intensiva: intervenção de enfermagem. *Rev Enf Ref [Internet]*. 2013 Mar [citado 2020 Maio 02] ; serIII(9):181-9. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0874-02832013000100019
- 195 Levi TM, Souza SP, Carvalho MS, Cunha AB, Cruz CMS. Preditores de mortalidade em uma coorte de pacientes com lesão renal aguda. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014;12(2):108-13.
- 196 Salomão R, Diamant D, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Carvalho NB, et al. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: abordagem do agente infeccioso - controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano. *Rev Bras Ter Intensiva [Internet]*. 2011 June [citado 2020 maio 02] ; 23(2):145-57. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-507X2011000200006&script=sci_arttext
- 197 Lomaestro BM, Piatek MA. Update on drug interactions with azole antifungal agents. *Ann Pharmacother*. 1998;32(9):915-28.
- 198 Yu DT, Peterson JF, Seger DL, Gerth WC, Bates DW. Frequency of potential azole drug-drug interactions and consequences of potential fluconazole drug interactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(11):755-67.
- 199 McKibbin JK, Pocock WA, Barlow JB, Millar RN, Obel IW. Sotalol, hypokalaemia, syncope, and torsade de pointes. *Br Heart J*. 1984;51(2):157-62.
- 200 Onzi PS, Hoffman SP, Camargo AL. Avaliação do consumo de antimicrobianos injetáveis de um hospital privado no ano de 2009. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2011;2(2):20-5.
- 201 Spriet I, Meersseman W, de Hoon J, von Winckelmann S, Wilmer A, Willems L. Mini-series: II. clinical aspects. clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU. *Intensive Care Med*. 2009;35(4):603-12.

- 202 Albengres E, Le Louët H, Tillement JP. Systemic antifungal agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* 1998;18(2):83-97.
- 203 Simpson TF, Salazar JW, Vittinghoff E, et al. Association of QT-prolonging medications with risk of autopsy-defined causes of sudden death *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):1-9.
- 204 Kyrmizakis DE, Chimona TS, Kanoupakis EM, Papadakis CE, Velegrakis GA, Helidonis ES. QT prolongation and torsades de pointes associated with concurrent use of cisapride and erythromycin. *Am J Otolaryngol.* 2002;23(5):303-7.
- 205 Beinart R, Zhang Y, Lima JA, Bluemke DA, Soliman EZ, Heckbert SR, et al. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20):2111-19.
- 206 Sinvani LD, Beizer J, Akerman M, Pekmezaris R, Nouryan C, Lutsky L, et al. Medication reconciliation in continuum of care transitions: a moving target. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(9):668-72.
- 207 Vogelsmeier A, Pepper GA, Oderda L, Weir C. Medication reconciliation: a qualitative analysis of clinicians' perceptions. *Res Social Adm Pharm.* 2013;9(4):419-30.

Anexos

ANEXOS

ANEXO I

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA HC-FMUSP

ANEXOS

ANEXO I

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DA HC-FMUSP

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 22/06/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 0196/11, intitulado: **"SEGURANÇA DO PACIENTE EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA: INFLUÊNCIA DOS FATORES HUMANOS DE ENFERMAGEM NA OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS"** apresentado pelo Departamento de **DIVISÃO DE ENFERMAGEM**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Floracy Gomes Ribeiro**

Pesquisador (a) Executante: **Kátia Grillo Padilha**

CAPPesq, 27 de Junho de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA HU-USP

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA HU-USP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP (CEP-HU/USP)

PARECER CONSUBSTANCIADO

Registro CEP-HU/USP: 1086/11
 Registro SISNEP-CAAE: 0002.0.198.000-11
 Pesquisador(a) responsável: Karina Sichied
 Co-autores: Kátia Grillo Padilha; Sílvia Regina Secoli; Flávia de Oliveira Malta Maia
 Iniciação Científica [] TCC [] Mestrado [] Doutorado [] Pesquisa científica regular [X]
 Área(s) envolvida(s): UTI e Semi-Intensiva Adulta

Título do Projeto de Pesquisa:

"Segurança do paciente em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva: influência dos fatores humanos de enfermagem na ocorrência de eventos adversos"

Sub-projeto I: Carga de trabalho de enfermagem e alocação de pessoal em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva
 Sub-projeto II: Eventos adversos e carga de trabalho de enfermagem em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva
 Sub-projeto III: Influência do ambiente e carga de trabalho na ocorrência de eventos adversos e medicamentos
 Sub-projeto IV: Impacto do burnout e satisfação dos profissionais de enfermagem na ocorrência de eventos adversos e medicamentos
 Sub-projeto V: Burnout dos profissionais de enfermagem em unidades críticas e semi-críticas
 Sub-projeto VI: Associação do nível de burnout dos profissionais de enfermagem de unidades de terapia intensiva e semi-intensiva e a ocorrência de eventos adversos
 Sub-projeto VII: Satisfação do profissional de enfermagem no trabalho em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva
 Sub-projeto VIII: Eventos adversos em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva: influência da satisfação profissional da equipe de enfermagem no trabalho.

Objetivo(s) do Projeto:

- O objetivo geral é investigar a influência da carga de trabalho e da segurança do ambiente, do burnout e da satisfação dos profissionais de enfermagem na ocorrência de eventos adversos em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva.

Objetivos específicos:

- Identificar os eventos adversos na prática assistencial de enfermagem na UTI e UCII quanto à natureza e circunstâncias da ocorrência
- mensurar a demanda de trabalho de enfermagem dos pacientes e a adequação do quantitativo de pessoal de enfermagem segundo o Nursing Activities Score (NAS)
- analisar os eventos adversos e sua associação com os recursos humanos de enfermagem segundo a ocupação das unidades, quantitativo de pessoal de enfermagem disponível e adequação numérica funcional/paciente

ANEXO II

INSTRUMENTO 4 – CÁLCULO DO ESCORE DE RISCO PARA *TORSADES DE POINTES*

ANEXO 1 – INSTRUMENTO 4		
CÁLCULO DO ESCORE DE RISCO PARA TORSADES DE POINTES		
CÓDIGO DA INTERNAÇÃO _____	DATA DA PRESCRIÇÃO ____/____/____	
NOME DO PACIENTE: _____		
FATOR DE RISCO	PONTOS	PONTUAÇÃO
Idade $\geq$ 68 anos de idade	1	
Sexo feminino	1	
Diuréticos de alça	1	
Potássio sérico $< 3,5\text{mEq/L}$	2	
Intervalo QT na admissão $< 450\text{ ms}$	2	
Infarto agudo do miocárdio	2	
Uso de dois ou mais prolongadores de QT	3	
Choque séptico	3	
Insuficiência cardíaca	3	
Uso de um prolongador de QT	3	
Pontuação máxima	21 pontos	
Risco baixo	Até 6 pontos	
Risco moderado	Entre 7 – 10 pontos	
Risco alto	A partir de 11 pontos	

Fonte: Tisdale et al 2013 ⁽³⁷⁾.

ANEXO III

Medicamentos com “Risco conhecido” para TdP

Nome genérico	Classe terapêutica	Uso clínico
Amiodarona	Antiarrítmico	Ritmo cardíaco anormal
Anagrelida	Antineoplásico	Leucemia
Arsênico trióxido	Antineoplásico	Leucemia
Astemizol (retirado do mercado)	Anti-histamínico	Rinite alérgica
Azitromicina	Antibiótico	Infecção bacteriana
Bepiril	Antianginoso	Angina
Cloroquina	Antimalárico	Malária
Clorpromazina	Antipsicótico	Esquizofrenia, náusea, outros.
Cilostazol	Inibidor da fosfodiesterase 3	Claudicação intermitente
Ciprofloxacina	Antibiótico	Infecção bacteriana
Cisaprida (retirado do mercado)	Estimulante gastrointestinal	Aumento da mobilidade GI
Citalopram	Antidepressivo ISRS	Depressão
Claritromicina	Antibiótico	Infecção bacteriana
Cocaína	Anestésico local	Anestesia tópica
Disopiramida	Antiarrítmico	Ritmo cardíaco anormal
Dofetilida	Antiarrítmico	Ritmo cardíaco anormal
Domperidona (apenas fora do mercado americano)	Antiemético	Náusea, vômito
Donepezil	Inibidor da colinesterase	Mal de Alzheimer
Dronedarona	Antiarrítmico	Ritmo cardíaco anormal
Droperidol	Antipsicótico / antiemético	Adjunto da anestesia / náusea
Eritromicina	Antibiótico	Infecção bacteriana
Escitalopram	Antidepressivo ISRS	Depressão
Flecainida	Antiarrítmico	Ritmo cardíaco anormal
Fluconazol	Antifúngico	Infecção fúngica
Gatifloxacina (retirada do mercado)	Antibiótico	Infecção bacteriana
Grepafloxacina	Antibiótico	Infecção bacteriana
Halofantrina	Antimalárico	Malária
Haloperidol	Antipsicótico	Esquizofrenia, agitação
Ibutilida	Antiarrítmico	Ritmo cardíaco anormal
Levofloxacina	Antibiótico	Infecção bacteriana
Levomepromazina (apenas fora do mercado americano)	Antipsicótico	Esquizofrenia, agitação
Levometaidila acetato (removido do Mercado)	Analgésico opioide	Dependência química
Mesoridazina (removido do Mercado)	Antipsicótico	Esquizofrenia
Metadona	Analgésico opioide	Dor, dependência química
Moxifloxacina	Antibiótico	Infecção bacteriana
Ondansetrona	Antiemético	Náusea, vômito
Oxaliplatina	Antineoplásico	Câncer
Papaverina	Vasodilatador coronário	Adjunto diagnóstico
Pentamidina	Antifúngico	Infecção fúngica (pneumonia)
Pimozida	Antipsicótico	Síndrome de Tourette
Probucol (retirado do mercado)	Antilipêmico	Colesterol alto
Procainamida	Antiarrítmico	Ritmo cardíaco anormal
Propofol	Anestésico geral	Anestesia
Quinidina	Antiarrítmico	Ritmo cardíaco anormal
Roxitromicina (apenas fora do mercado americano)	Antibiótico	Infecção bacteriana
Sevoflurano	Anestésico geral	Anestesia
Sotalol	Antiarrítmico	Ritmo cardíaco anormal
Sparfloxacina (removido do mercado)	Antibiótico	Infecção bacteriana
Sulpirida (apenas fora do mercado americano)	Antipsicótico	Esquizofrenia
Terfenadina (retirado do mercado)	Anti-histamínico	Rinite alérgica
Tioridazina	Antipsicótico	Esquizofrenia

Vandetaniba	Antineoplásico	Câncer
-------------	----------------	--------

FONTE: www.CredibleMeds.org, QTdrugs List ⁽⁶¹⁾.

ANEXO III

Medicamentos com “Risco possível” para TdP

Nome genérico	Classe terapêutica	Uso clínico
Alfuzosina	Alfa bloqueador	Hiperplasia prostática benigna
Apomorfina	Agonista dopaminérgico	Doença de Parkinson
Aripiprazol	Antipsicótico	Esquizofrenia
Artemimol + piperazine	Antimalárico	Malária
Asenapine	Antipsicótico atípico	Esquizofrenia
Atomoxetine	Inibidor da recaptação de norepinefrina	ADHA
Bedaquiline	Antibiótico	Tuberculose multirresistente
Bortezomiba	Inibidor de protease	Cancer (mieloma, linfoma múltiplo)
Bosutiniba	Tirosina kinase inibidor	Cancer (leucemia)
Buprenorfina	Modulador de receptor de opioide	Dor e dependência química
Capecitabine	Anticancer	Cancer (GI, seios)
Ceritinibe	Inibidor quinase	Cancer de pulmão
Clomipramina	Antidepressivo tricíclico	Depressão
Clozapina	Antipsicótico	Esquizofrenia
Crizotinibe	Inibidor quinase	Câncer de pulmão (não pequenas células – metastático)
Cyamemazine (apenas fora do mercado americano)	Antipsicótico	Esquizofrenia
Dabrafeniba	Inibidor quinase	Anticâncer (melanoma)
Dasatinibe	Inibidor da Tirosina quinase	Leucemia
Degarelix	Antagonista de gonadotrofina	Cancer de próstata
Delamanida (apenas fora do mercado americano)	Antibiótico	Tuberculose multirresistente
Desipramina	Antidepressivo tricíclico	Depressão
Dexmedetomidine	Sedativo	Sedação
Dolasetrone	Antiemético	Náusea, vômito
Eribulina mesilato	Inibidor de microtúbulo	Câncer de mama metastático
Ezogabina (Retigabina)	Anticonvulsivante	Convulsão parcial
Famotidina	Antagonista de receptor H2	Hiperacidez gástrica
Felbamato	Anticonvulsivante	Epilepsia
Fingolimoda	Modulador de receptor de fosfato	Esclerose múltipla
Flupentixol (apenas fora do mercado americano)	Antagonista dopaminérgico D2	Esquizofrenia
Foscarnet	Antiviral	Infecção viral (HIV/AIDS)
Gemifloxacina	Antibiótico	Infecção bacteriana
Granisetrona	Antiemético	Náusea, vômito
Hydrocodona	Analgésico	Dor severa
Iloperidone	Antipsicótico atípico	Esquizofrenia
Imipramine	Antidepressivo tricíclico	Depressão
Isradipine	Anti-hipertensivo	Hipertensão arterial
Lapatinibe	Inibidor quinase	Câncer de mama metastático
Lenvatinib	Antineoplásico	Câncer de tireoide
Leuprolida	Antagonista de receptor gonadotrofina	Câncer de próstata
Lítio	Anti-mania	Desordem bipolar
Mifepristona	Antagonista de progesterona	Interrupção de gestação

Mirabegrona	Antagonista beta 3 adrenérgico	Espasmo de bexiga
Mirtazapina	Antidepressivo tricíclico	Depressão
Moexipril / HCTZ	Anti-hipertensivo	Hipertensão arterial
Nicardipina	Anti-hipertensivo	Hipertensão arterial
Nilotiniba	Inibidor quinase	Leucemia
Norfloxacin	Antibiótico	Infecção bacteriana
Nortriptilina	Antidepressivo tricíclico	Depressão
Ofloxacina	Antibiótico	Infecção bacteriana
Olanzapina	Antipsicótico atípico	Esquizofrenia
Osimertiniba	Inibidor de tirosina quinase	Câncer de pulmão
Oxitocina	Estimulante da lactação	Lactação
Paliperidona	Antipsicótico atípico	Esquizofrenia
Panobinostat	Inibidor de histone deacetilase	Mieloma múltiplo
Pasireotide	Análogo somatostatina	Doença de Cushing
Pazopanibe	Inibidor de tirosina quinase	Câncer renal, sarcoma
Perflutren	Contraste para exames de imagem	Ecocardiografia
Pipamperone (apenas fora do mercado americano)	Antipsicótico	Esquizofrenia
Prometazina	Antiemético / antipsicótico	Náusea, vômito
Rilpivirine	Antiviral	Infecção viral (HIV/AIDS)
Risperidona	Antipsicótico atípico	Esquizofrenia
Saquinavir	Antiviral	Infecção viral (HIV/AIDS)
Sertindole	Antipsicótico atípico	Esquizofrenia, ansiedade
Sorafenibe	Inibidor de tirosina quinase	Câncer de fígado, rim e metastático de tireoide
Sunitiniba	Inibidor quinase	Cancer (GIST, renal cell, pNET)
Tacrolimus	imunossupressor	Imunossupressão
Tamoxifeno	Anticancer	Cancer de mama
Telavancina	Antibiótico	Infecção bacteriana
Telitromicina	Antibiótico	Infecção bacteriana
Tetrabenazine	Inibidor de transporte de monoamina	Doença de Huntington
Tiaprida (apenas fora do mercado americano)	Antagonista seletivo D2, D3	Alcoolismo
Tizanidina	Relaxante muscular	Espasmos musculares
Tolterodine	Relaxante muscular	Espasmos de bexiga
Toremifene	Antagonista estrogênico	Câncer de mama metastático
Trimipramina	Antidepressivo tricíclico	Depressão
Tropisetrona (apenas fora do mercado americano)	Antiemético	Náusea, vômito
Vardeanafil	Inibidor de fosfodiesterase	Disfunção erétil
Vemurafenibe	Inibidor quinase	Câncer (melanoma)
Venlafaxina	Antidepressivo ISRN	Depressão
Vorinostat	Histone deacetylase inhibitor	Câncer (linfoma)

FONTE: www.CredibleMeds.org, QTdrugs List ⁽⁶¹⁾.

ANEXO III

Medicamentos com “Risco condicional” para TdP

Nome genérico	Classe terapêutica	Uso clínico
Amantadine	Antiviral	Influenza, doença de Parkinson
Amisulprida (apenas fora do mercado americano)	Antipsicótico atípico	Esquizofrenia
Amitriptilina	Antidepressivo tricíclico	Depressão
Atazanavir	Antiviral	Infecção viral (HIV/AIDS)
Difenidramina	Anti-histamínico	Rinite alérgica, insônia
Doxepina	Antidepressivo tricíclico	Depressão
Fluoxetina	Antidepressivo ISRS	Depressão
Furosemida	Diurético	Hipertensão arterial, diurese
Galantamina	Inibidor de colinesterase	Doença de Alzheimer, demência
Hidrato de cloral	Sedativo	Sedação, insônia
Hidroclorotiazida	Diurético	Hipertensão, diurese
Hidroxicloroquina	Antimalárico, Anti-inflamatório	Malaria, SLE, artrite reumatóide
Hidroxizina	Anti-histamínico	Alergia, ansiedade
Indapamida	Diurético	Hipertensão arterial, diurese
Itraconazole	Antifúngico	Infecção fúngica
Ivabradine	Antianginoso	Angina
Cetoconazol	Antifúngico	Infecção fúngica
Loperamide	Opiáceo	Diarreia
Metoclopramida	Antiemético	Náusea, vômito
Metronidazol	Antibiótico	Trichomoníase, amebíase, infecção bacteriana
Nelfinavir	Antiviral	Infecção Viral (HIV/AIDS)
Omeprazole	Inibidor de bomba protônica	Antiulceroso / protetor gástrico
Pantoprazol	Inibidor de bomba protônica	Hiperacidez gástrica
Paroxetina	Antidepressivo ISRS	Depressão
Posaconazol	Antifúngico	Infecção fúngica
Quetiapina	Antipsicótico atípico	Esquizofrenia
Quinina sulfato	Antimalárico	Malária
Ranolazina	Antianginoso	Angina Pectoris
Ritonavir	Antiviral	Infecção Viral (HIV/AIDS)
Sertralina	Antidepressivo ISRS	Depressão
Solifenacina	Relaxante muscular	Espasmo de bexiga
Telaprevir	Antiviral	Infecção Viral (HIV/AIDS)
Torsemide	Diurético	Hipertensão, diurese
Trazodona	Antidepressivo, SARI	Depressão, insônia
Voriconazole	Antifúngico	Infecção fúngica
Ziprasidona	Antipsicótico atípico	Esquizofrenia

FONTE: -www.CredibleMeds.org, QTdrugs List ⁽⁶¹⁾.

Apêndices

APÊNDICES

MÉTODO - Ficha de características demográficas e clínicas

Apêndice A - Instrumento 1 (primeira fase)		
Ficha de características demográficas e clínicas		
Idade ()	Sexo	masculino () feminino ()
Unidade de internação em UTI		
UTI de cirurgia gástrica	()	
UTI de cirurgia geral e transplante de fígado	()	
UTI de queimados	()	
UTI de nefrologia	()	
UTI de clínica médica e pneumologia	()	
UTI de neurocirurgia	()	
UTI de moléstias infecciosas	()	
UTI PS clínica	()	
UTI PS cirúrgica	()	
Tipo de internação		
Clínica	()	
Cirúrgica	Eletiva ()	Emergência ()
Número de comorbidades na admissão ()		
Patologia cardíaca prévia	()	
Diagnóstico de diabetes	()	
Insuficiência renal	()	
Insuficiência hepática	()	
Infarto agudo do miocárdio	()	
Insuficiência cardíaca congestiva	()	
Acidente vascular cerebral	()	
Neoplasia maligna	()	
Outras	()	
Coleta de dados – variáveis de evolução clínica		
infecção	Sim ()	Não ()
Septicemia	Sim ()	Não ()
Choque séptico	Sim ()	Não ()
Número de medicamentos	Sim ()	Não ()
Uso de antiarrítmicos	Sim ()	Não ()
Uso de antieméticos	Sim ()	Não ()
Uso de antimicrobianos	Sim ()	Não ()
Uso de antipsicóticos	Sim ()	Não ()
Uso de antidepressivos	Sim ()	Não ()
Uso de diuréticos de alça	Sim ()	Não ()

Ficha de classificação dos medicamentos

[illegible]

Apêndice C – Instrumento 3 (terceira fase)

Código ()

Data ____/____/____

Classificação das Interações Medicamentosas

[illegible]

RESULTADOS

APÊNDICE F

Distribuição dos medicamentos utilizados por pacientes idosos internados em UTI segundo características farmacológicas que predisõem a interações medicamentosas. São Paulo, 2012.

Medicamentos	Substrato CYP450	Inibidor enzimático	Indutor enzimático	Alta ligação às proteínas plasmáticas	Medicamentos nefrotóxicos	Medicamentos de baixo índice terapêutico
Ácido acetilsalicílico	x				x	
Acetazolamida		x				
Aciclovir					x	
Ácido fólico						
Ácido valpróico	x	x	x	x	x	x
Albendazol	x	x				
Alendronato						
Alopurinol					x	
Amicacina					x	
Aminofilina	x					x
Amiodarona	x	x		x		
Amitriptilina	x	x				
Anlodipina	x	x		x		
Ampicilina						
Anfotericina B				x	x	
Atenolol						
Atorvastatina	x	x		x		
Atropina						
Azatioprina						
Baclofeno						

Bicarbonato de sódio						
Bisacodil						
Brimonidina						
Bromocriptina	x	x		x		
Cloreto de cálcio						
Calcitriol			x	x		
Captopril	x				x	
Carbonato de cálcio						
Carbamazepina	x		x	x		x
Carvedilol	x			x		
Cefazolina				x	x	
Cefepima					x	
Cefotaxima					x	
Cefoxitina				x		
Ceftazidima					x	
Ceftriaxona				x	x	
Cefuroxima						
Cetoprofeno		x		x	x	
Ciclobenzaprina	x					
Ciprofloxacina		x			x	
Cisatracúrio						
Citrato de potássio						
Claritromicina	x	x				
Clister de glicerina						
Clobazam	x			x		
Clonazepam	x			x		
Clonidina						x
Clopidogrel	x	x			x	
Cloreto de potássio						
Clorpromazina	x	x		x		

Codeína	x	x				
Desmopressina						
Dexametasona	x		x			
Diazepam	x	x		x		
Difenidramina		x		x		
Digoxina	x					x
Diltiazem	x	x		x		
Dimenidrato						
Dobutamina						
Donepezil	x			x		
Dopamina						
Enalapril	x				x	
Enoxaparina						
Epinefrina						
Eritropoietina						
Escitalopram		x				
Esmolol						
Espironolactona				x		
Etomidato				x		
Ezetimibe				x		
Fenitoína	x		x	x	x	x
Fenobarbital	x		x		x	
Fentanila	x	x		x		
Fluconazol		x				
Fluticasona				x		
Formoterol + budesonida	x			x		
Fosfato sódio potássio						
Furosemida				x	x	
Gabapentina						
Galantamina	x					

Ganciclovir						
Gentamicina					x	
Gluconato de cálcio						
Haloperidol	x	x		x		
Heparina						
Hidralazina		x		x	x	
Hidroclorotiazida					x	
Hidrocortisona	x		x			
Hidróx. de alumínio + magnésio						
Hidroxizina		x				
Hioscina						
Hioscina + dipirona						
Ibuprofeno	x	x		x	x	
Imipramina	x	x				
Insulina		x				
Ipratropio						
Isossorbida	x					
Ivermectina	x					
lactulose						
Lamivudina + zidovudina	x					
Levofloxacina					x	
Levomepromazina		x				
Levotiroxina				x		
Lidocaína	x	x		x		
Linezolida						
Loperamida	x					
Lopinavir + ritonavir	x		x	x		
Loratadina	x	x				
Lorazepam				x		
Losartana	x	x		x	x	

Manitol					x	
Meropenem						
Metadona	x	x		x		
Metformina						
Metilcelulose						
Metildopa						
Metilfenidato	x	x				
Metilprednisolona	x	x				
Metoclopramida	x	x				
Metoprolol	x	x				
Metronidazol		x				
Micofenolato				x		
Midazolam	x	x		x		
Morfina	x					
Naproxeno	x			x	x	
Neomicina					x	
Nifedipina	x	x				
Nimodipino	x					
Nitroprussiato				x		
Norepinefrina				x		
Norfloxacino		x			x	
Nortriptilina	x	x		x		
Octreotida						
Ofloxacina		x			x	
Olanzapina	x	x				
Óleo mineral						
Omeprazol	x	x	x	x	x	
Ondansetrona	x	x		x		
Oxacilina				x		
Oxicodona	x					

Pamidronato					x	
Pancurônio						
Paracetamol	x	x				
Paroxetina	x	x		x		
Pentoxifilina		x				
Piperacilina + tazobactam						
Polimixina B						
Prednisona	x		x	x		
Prednisolona	x	x	x	x		
Prometazina	x	x		x		
Propofol	x	x		x		
Propranolol	x			x		
Quetiapina	x			x		
Ranitidina	x	x				
Retinol + colecalciferol		x				
Rifampicina	x		x	x	x	
Risperidona	x	x		x		
Rivastigmina						
Rocurônio						
Ropivacaína	x					
Salbutamol						
Salmeterol + fluticasona	x			x		
Sertralina	x	x		x		
Sinvastatina	x	x		x	x	
Sirolimus	x	x		x		
Sulfametoxazol + trimetoprima	x	x			x	
Sulfato de magnésio						
Sulfato de zinco						
Sulfato ferroso						
Tacrolimus	x	x		x	x	

Terbutalina						
Timolol	x	x				
Tiopental				x		
Topiramato		x	x		x	
Tramadol	x					
Vancomicina					x	
Varfarina	x	x		x		x
Vasopressina						
Venlafaxina	x	x				
Vitamina B12						
Zolpidem	x			x		

Fonte: Bachmann KA. interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicos. 2ª ed. Barueri: Manole; 2006 ⁽⁹⁸⁾

APÊNDICE G

Distribuição das IMP de gravidade “Menor” de acordo com o impacto clínico, início de ação, qualidade da documentação e número de pacientes idosos internados em UTI expostos. São Paulo, 2012.

Dupla de medicamentos	Impacto clínico	Início de ação	Qualidade da documentação	Quantidade de pacientes
Furosemida + hidralazina	Resposta diurética ↑ à furosemida (desidratação / perda de eletrólitos)	Rápido	Boa	13 (4,4)
Fenitoína + furosemida	↓ da eficácia da furosemida (retenção hídrica)	Demorado	Razoável	7 (2,4)
Fenitoína + ranitidina	↑ da concentração da fenitoína (toxicidade)	Demorado	Boa	5 (1,7)
Omeprazol + vitamina B12	↓ da eficácia da cianocobalamina (anemia)	Demorado	Boa	5 (1,7)
Diazepam + omeprazole	↑ efeitos do Diazepam (SNC)	Demorado	Boa	4 (1,4)
Atenolol + gluconato de cálcio	↓ da eficácia do atenolol (arritmia)	Rápido	Boa	3 (1,0)
Atorvastatina + midazolam	Eficácia ↑ do midazolam (SNC)	Não especificado	Razoável	3 (1,0)
Fenitoína + fenobarbital	↓ da eficácia da fenitoína (SNC)	Demorado	Boa	3 (1,0)
Atenolol + carbonato de cálcio	↓ da eficácia do atenolol (arritmia)	Rápido	Boa	2 (0,7)
Bisacodil + carbonato de cálcio	↓ da eficácia do bisacodil (constipação)	Rápido	Razoável	2 (0,7)
Clonazepam + fenitoína	alteração nas concentrações de ambas as drogas	Demorado	Boa	2 (0,7)
Fenobarbital + metronidazol	↓ da eficácia do metronidazol (piora da infecção)	Demorado	Boa	2 (0,7)
Alendronato + carbonato de cálcio	↓ da absorção de alendronato (piora do quadro ósseo)	Rápido	Boa	1 (0,3)
Amicacina + piperacilina + tazobactam	↓ da eficácia dos aminoglicosídeos (piora da infecção)	Rápido	Boa	1 (0,3)
Bicarbonato de sódio + sulfato ferroso	↓ da eficácia do sulfato ferroso (anemia)	Demorado	Razoável	1 (0,3)

Clorpromazina + fenitoína	↑ ou ↓ dos níveis de fenitoína e, possivelmente, redução dos níveis de fenotiazina.	Demorado	Boa	1 (0,3)
Fenitoína + lamivudina / zidovudina	↑ das concentrações de zidovudina (toxicidade)	Demorado	Boa	1 (0,3)
Gentamicina + piperacilina / tazobactam	↓ da eficácia do aminoglicosídeo (piora da infecção)	Rápido	Boa	1 (0,3)
Hidralazina + furosemide	↑ da resposta diurética da furosemida	Rápido	Boa	1 (0,3)
Lamivudina / zidovudina + lopinavir / ritonavir	↓ da eficácia da zidovudina (piora da infecção)	Demorado	Boa	1 (0,3)

APÊNDICE H

Distribuição das IMP de gravidade “Moderada” de acordo com o impacto clínico, início de ação, qualidade da documentação e número de pacientes idosos internados em UTI expostos. São Paulo, 2012.

Dupla de medicamentos	Impacto clínico	Início de ação	Qualidade da documentação	Quantidade de pacientes (n/%)
Furosemida + morfina	↓ da eficácia do diurético	Não especificado	Razoável	59 (19,9)
Midazolam + omeprazol	Toxicidade por benzodiazepínicos (depressão do SNC, ataxia, letargia).	Demorado	Razoável	58 (19,6)
Fenitoína + omeprazol	Toxicidade por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremor).	Demorado	Razoável	44 (14,9)
Furosemida + hidroclorotiazida	Hipocalcemia (eletrólitos)	Demorado	Razoável	37 (12,5)
Hidroclorotiazida + morfina	↓ do efeito do diurético	Não especificado	Razoável	26 (8,8)
Omeprazol + varfarina	↑ dos valores séricos e dos efeitos anticoagulantes.	Demorado	Boa	19 (6,4)
Furosemida + propranolol	Hipotensão, bradicardia	Rápido	Razoável	18 (6,1)
Captopril + furosemide	Hipotensão postural	Rápido	Boa	16 (5,4)
Hidroclorotiazida + hidroclorotiazida	Hipocalcemia e subseqüentes arritmias cardíacas (eletrólitos)	Demorado	Razoável	16 (5,4)
Dexametasona + fenitoína	↓ do efeito da dexametasona	Demorado	Excelente	15 (5,1)
Enalapril + furosemide	Hipotensão postural (primeira dose).	Rápido	Boa	14 (4,7)
Fenitoína + midazolam	↓ da eficácia do midazolam	Rápido	Boa	14 (4,7)
Claritromicina + prednisona	↑ das reações adversas da prednisona	Demorado	Boa	13 (4,4)
Enalapril + insulina	Hipoglicemia	Não especificado	Razoável	13 (4,4)

Fluconazol + midazolam	Sedação	Rápido	Excelente	12 (4,1)
Insulina + losartan	Hipoglicemia	Não especificado	Razoável	11 (3,7)
Digoxina + furosemida	Toxicidade por digoxina (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas).	Demorado	Razoável	10 (3,4)
Enalapril + hidroclorotiazida	↓ da pressão arterial	Rápido	Razoável	10 (3,4)
Fenitoína + hidrocortisona	↓ da efetividade da hidrocortisona	Demorado	Razoável	10 (3,4)
Gabapentina + morfina	↑ da concentração plasmática da gabapentina	Não especificado	Excelente	10 (3,4)
Heparina + varfarina	Sangramento	Não especificado	Boa	10 (3,4)
Fenitoína + paracetamol	↓ da eficácia do paracetamol e ↑ do risco de hepatotoxicidade.	Demorado	Boa	9 (3,0)
Midazolam + ranitidine	↑ da biodisponibilidade do midazolam.	Não especificado	Razoável	9 (3,0)
Amiodarona + carvedilol	Pode resultar em bradicardia, hipotensão, parada sinusal e bloqueio AV.	Rápido	Excelente	8 (2,7)
Hidralazina + propranolol	↑ dos efeitos adversos do propranolol - bradicardia, fadiga, broncoespasmo (toxicidade)	Demorado	Razoável	8 (2,7)
Amiodarona + fenitoína	Toxicidade por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremor) e / ou ↓ das concentrações de amiodarona.	Demorado	Boa	7 (2,4)
Captopril + hidroclorotiazida	Pode resultar em hipotensão	Rápido	Razoável	7 (2,4)
Captopril + insulina	Hipoglicemia	Não especificado	Razoável	7 (2,4)
Carvedilol + dobutamine	↓ do efeito da dobutamina	Rápido	Boa	7 (2,4)
Hidroclorotiazida + prednisone	Hipocalcemia e subseqüentes arritmias cardíacas (eletrólitos)	Demorado	Razoável	7 (2,4)
Gluconato de cálcio +hidroclorotiazida	Hipercalcemia (eletrólitos)	Demorado	Razoável	7 (2,4)

Clonidina + insulina	Hipoglicemia ou hiperglicemia	Não especificado	Razoável	6 (2,0)
Digoxina + omeprazol	Toxicidade por digoxina (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas).	Rápido	Boa	6 (2,0)
Hidrocortisona + varfarina	Sangramento ou ↓ do efeito da varfarina	Não especificado	Razoável	6 (2,0)
Omeprazol + sulfato ferroso	↓ da biodisponibilidade do ferro não-heme.	Rápido	Boa	6 (2,0)
Amiodarona + atorvastatina	Miopatia ou rabdomiólise.	Não especificado	Boa	5 (1,7)
Prednisona + propranolol	Concentrações ↓ de propranolol, resultando em perda de eficácia.	Não especificado	Razoável	5 (1,7)
Tramadol + zolpidem	↑ do tempo de protrombina e aumento do risco de sangramento.	Demorado	Boa	5 (1,7)
Amiodarona + metoprolol	Bradycardia, hipotensão, parada sinusal e bloqueio AV.	Rápido	Excelente	4 (1,4)
Carbamazepina + furosemida	Hyponatremia (eletrólitos)	Demorado	Boa	4 (1,4)
Ceftriaxona + varfarina	Sangramento	Não especificado	Boa	4 (1,4)
Claritromicina + metilprednisolona	↑ das reações adversas da metilprednisolona	Demorado	Boa	4 (1,4)
Clopidogrel + fenitoína	Toxicidade por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremor).	Demorado	Boa	4 (1,4)
Diltiazem + hidroxizina	↑ dos níveis séricos de teofilina e risco de toxicidade (náuseas, vômitos, palpitações, convulsões).	Rápido	Razoável	4 (1,4)
Fenitoína + fluconazol	Toxicidade por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremores).	Demorado	Boa	4 (1,4)
Fluconazol + prednisona	↓ da degradação metabólica da prednisona e um ↑ nos efeitos da prednisona.	Demorado	Boa	4 (1,4)
Furosemida + insulina	Hiperglicemia, hipertrigliceridemia.	Não especificado	Razoável	4 (1,4)

Furosemida + oxicodona	↓ da eficácia do diurético	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Fenitoína + prednisona	↓ do efeito da prednisona	Demorado	Boa	4 (1,4)
Hidroclorotiazida + propranolol	Hiperglicemia, hipertrigliceridemia.	Demorado	Razoável	4 (1,4)
Hidrocortisona + pancurônio	↓ da eficácia do pancurônio; fraqueza muscular e miopatia prolongadas.	Demorado	Razoável	4 (1,4)
Atorvastatina + clopidogrel	↓ da formação do metabolito ativo do clopidogrel, resultando em alta reatividade plaquetária durante o tratamento.	Não especificado	Excelente	3 (1,0)
Carvedilol + clonidine	Bradicardia	Não especificado	Razoável	3 (1,0)
Clobazam + fenitoína	Toxicidade da fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmos, tremor).	Demorado	Boa	3 (1,0)
Paracetamol + varfarina	Sangramento	Demorado	Excelente	3 (1,0)
Prednisona + varfarina	Sangramento ou ↓ dos efeitos da varfarina.	Demorado	Boa	3 (1,0)
Aciclovir + fenitoína	Convulsão	Demorado	Boa	2 (0,7)
Albendazol + carbamazepina	↓ das concentrações do albendazol	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Amiodarona + clonazepam	Toxicidade por clonazepam (confusão, fala indistinta, enurese).	Demorado	Boa	2 (0,7)
Amitriptilina + diazepam	Déficits psicomotores (↓ do tempo de reação, ↓ da vigilância)	Rápido	Boa	2 (0,7)
Amitriptilina + fenitoína	Toxicidade por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremor).	Demorado	Boa	2 (0,7)
Carbamazepina + fenobarbital	↓ da eficácia da carbamazepina (convulsão)	Demorado	Boa	2 (0,7)
Carbamazepina + metilprednisolona	↓ dos efeitos da metilprednisolona	Demorado	Boa	2 (0,7)
Carbamazepina + midazolam	↓ da eficácia do midazolam	Rápido	Boa	2 (0,7)

Carbamazepina + varfarina	↓ do efeito anticoagulante	Demorado	Boa	2 (0,7)
Cetoprofeno + enalapril	Disfunção renal ou ↑ da pressão arterial	Não especificado	Excelente	2 (0,7)
Ciprofloxacina + gluconato de cálcio	↓ do efeito da ciprofloxacina	Rápido	Boa	2 (0,7)
Ciprofloxacina + fenitoína	↑ ou ↓ dos efeitos da fenitoína, ↓ dos efeitos da dexametasona	Demorado	Excelente	2 (0,7)
Clobazam + fluconazol	↑ da exposição ao metabólito ativo do clobazam	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Clobazam + omeprazol	↑ da exposição ao metabólito ativo do clobazam	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Clonidina + clorpromazina	Indução ou exacerbação de distúrbios da regulação ortostática	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Diltiazem + midazolam	Sedação	Rápido	Boa	2 (0,7)
Fenitoína + metronidazol	Toxicidade por fenitoína ou ↓ dos níveis plasmáticos de metronidazol.	Demorado	Razoável	2 (0,7)
Fenitoína + nortriptilina	Toxicidade por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremor).	Demorado	Razoável	2 (0,7)
Fenitoína + pancurônio	↓ ou ↑ da eficácia do pancurônio.	Rápido	Boa	2 (0,7)
Fenitoína + sulfametoxazol / trimetoprima	Toxicidade por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo, tremor).	Demorado	Boa	2 (0,7)
Fenitoína + topiramato	Concentrações alteradas de fenitoína ou topiramato.	Demorado	Boa	2 (0,7)
Fenobarbital + hidrocortisona	↓ da efetividade da hidrocortisona	Demorado	Boa	2 (0,7)
Fenobarbital + metilprednisolona	↓ da efetividade da metilprednisolona	Demorado	Boa	2 (0,7)
Fluconazol + rifampicina	↓ das concentrações séricas de fluconazol e atividade antifúngica.	Demorado	Excelente	2 (0,7)
Furosemida + pancurônio	↑ ou ↓ do bloqueio neuromuscular	Rápido	Boa	2 (0,7)
Gentamicina + sulfato de magnésio	Fraqueza neuromuscular.	Demorado	Razoável	2 (0,7)

Gentamicina + sulfato de magnésio	Fraqueza neuromuscular.	Demorado	Razoável	2 (0,7)
Haloperidol + olanzapina	Parkinsonismo (rigidez em roda dentada, marcha instável).	Demorado	Boa	2 (0,7)
Hidrocortisona + rifampicina	↓ da efetividade da hidrocortisona	Demorado	Razoável	2 (0,7)
Hidrocortisona + rocurônio	↓ da eficácia do rocurônio; fraqueza muscular e miopatia prolongadas.	Demorado	Razoável	2 (0,7)
Ibuprofeno + levofloxacina	Convulsões	Demorado	Razoável	2 (0,7)
Insulina + sulfametoxazol / trimetoprima	Hipoglicemia	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Levofloxacina + sulfato de zinco	↓ da efetividade da levofloxacina	Rápido	Razoável	2 (0,7)
Midazolam + rifampicina	Concentrações plasmáticas ↓ de midazolam.	Rápido	Razoável	2 (0,7)
Ranitidina + risperidone	↑ da biodisponibilidade da risperidona.	Não especificado	Boa	2 (0,7)
Ácido fólico + fenitoína	Convulsão, anemia	Demorado	Boa	1 (0,3)
Ácido valpróico + fenitoína	Níveis alterados de valproato ou níveis alterados de fenitoína.	Demorado	Boa	1 (0,3)
Amiodarona + atenolol	Bradicardia, hipotensão, parada sinusal e bloqueio AV.	Rápido	Excelente	1 (0,3)
Amiodarona + propranolol	Bradicardia, hipotensão, parada sinusal e bloqueio AV.	Rápido	Excelente	1 (0,3)
Atenolol + cetoprofeno	↑ da pressão arterial.	Demorado	Boa	1 (0,3)
Captopril + clorpromazina	Hipotensão	Rápido	Boa	1 (0,3)
Carbonato de cálcio + ciprofloxacina	↓do efeito da ciprofloxacina	Rápido	Boa	1 (0,3)
Ciprofloxacina + sulfato de zinco	↓do efeito da ciprofloxacina	Rápido	Razoável	1 (0,3)
Claritromicina + formoterol / budesonida	↑ da concentração da budesonida	Não especificado	Razoável	1 (0,3)

Clopidogrel + pentoxifilina	Sangramento	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Dexametasona + fenobarbital	↓ do efeito da dexametasona	Demorado	Boa	1 (0,3)
Dexametasona + fluconazol	↑ da exposição ao glicocorticoide e risco de toxicidade.	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Dexametasona + rifampicina	↓ do efeito da dexametasona	Demorado	Boa	1 (0,3)
Dobutamina + propranolol	Sensibilidade reduzida à ecocardiografia sob estresse com Dobutamina.	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Fenobarbital + varfarina	Sangramento	Demorado	Excelente	1 (0,3)
Ganciclovir + tacrolimus	Toxicidade renal	Demorado	Razoável	1 (0,3)
Hidroclorotiazida + oxicodona	↓ do efeito do diurético	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Imipramina + varfarina	Sangramento	Demorado	Razoável	1 (0,3)
Insulina + pentoxifilina	Hipoglicemia	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Lamivudina / zidovudina + paracetamol	Neutropenia; toxicidade por paracetamol (hepatotoxicidade).	Demorado	Boa	1 (0,3)
Linezolida + propranolol	hipotensão postural	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Omeprazol + rifampicina	↓ da concentração plasmática do omeprazol	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Prednisona + rifampicina	↓ da efetividade da prednisona	Demorado	Boa	1 (0,3)
Propranolol + varfarina	Sangramento	Demorado	Razoável	1 (0,3)

APÊNDICE I

Distribuição das IMP de gravidade “Maior” de acordo com o impacto clínico, início de ação, qualidade da documentação e número de pacientes idosos internados em UTI expostos. São Paulo, 2012.

Dupla de medicamentos	Impacto clínico	Início de ação	Qualidade da documentação	Quantidade de pacientes (n/%)
Metoclopramida + morfina	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	90 (30,4)
Ondansetrona + tramadol	Síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	76 (25,7)
Metoclopramida + tramadol	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	58 (19,6)
Metoclopramida + midazolam	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	41 (13,9)
Enoxaparina + heparina	Sangramento	Não especificado	Razoável	23 (7,6)
Midazolam + morfina	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	22 (7,4)
Clopidogrel + omeprazol	Trombose	Rápido	Razoável	21 (7,1)
Haloperidol + morfina	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	21 (7,1)
Morfina + tramadol	Depressão respiratória e do SNC; síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	19 (6,4)
Morfina + quetiapina	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	17 (5,7)
Fenitoína + tramadol	Redução da exposição ao tramadol (dor)	Não especificado	Razoável	16 (5,4)
Captopril + morfina	Aumento da concentração plasmática da morfina	Não especificado	Razoável	15 (5,1)
Haloperidol + tramadol	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	15 (5,1)
Clopidogrel + enoxaparina	Sangramento	Não especificado	Razoável	14 (4,7)
Clopidogrel + heparina	Sangramento	Não especificado	Razoável	14 (4,7)

Diazepam + metoclopramide	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	14 (4,7)
Amiodarona + diltiazem	Hipotensão, bradicardia	Rápido	Boa	12 (4,1)
Carvedilol + morfina	↑ da exposição a morfina	Não especificado	Razoável	12 (4,1)
Claritromicina + midazolam	↑ da sedação	Rápido	Excelente	12 (4,1)
Clonazepam + metoclopramide	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	12 (4,1)
Enoxaparina + varfarina	Sangramento	Não especificado	Razoável	12 (4,1)
Fenitoína + quetiapina	↓ do efeito antipsicótico	Não especificado	Razoável	12 (4,1)
Metoclopramida + zolpidem	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	11 (3,7)
Amicacina + furosemida	Oototoxicidade; nefrotoxicidade	Não especificado	Razoável	10 (3,4)
Diltiazem + morfina	↑ da exposição a morfina	Não especificado	Razoável	10 (3,4)
Morfina + propofol	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	9 (3,0)
Fenitoína + nimodipino	Hipertensão	Demorado	Boa	9 (3,0)
Heparina + sertalina	Sangramento	Demorado	Boa	9 (3,0)
Furosemida + gentamicina	Ototoxicidade; nefrotoxicidade	Não especificado	Boa	8 (2,7)
Amiodarona + varfarina	Sangramento	Demorado	Excelente	8 (2,7)
Atenolol + diltiazem	Hipotensão; bradicardia	Rápido	Boa	8 (2,7)
Captopril + cloreto de potássio	Hipercalcemia (alteração de eletrólitos)	Demorado	Boa	8 (2,7)
Carvedilol + diltiazem	Hipotensão; bradicardia	Rápido	Boa	8 (2,7)
Cetoprofeno + enoxaparina	Sangramento	Não especificado	Boa	8 (2,7)
Midazolam + tramadol	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	8 (2,7)
Morfina + sertralina	Síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	8 (2,7)

Morfina + zolpidem	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	8 (2,7)
Propofol + tramadol	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	8 (2,7)
Quetiapina + tramadol	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	8 (2,7)
Omeprazol + tacrolimus	↑ da exposição ao tacrolimus (intoxicação)	Não especificado	Boa	7 (2,4)
Midazolam + propofol	Efeitos cardiorrespiratórios aditivos.	Não especificado	Razoável	7 (2,4)
Amiodarona + digoxina	Intoxicação digitálica	Não especificado	Excelente	7 (2,4)
Amitriptilina + morfina	↑ do risco de íleo paralítico; ↑ do risco de síndrome serotoninérgica.	Não especificado	Razoável	7 (2,4)
Hidroxizina + metoclopramide	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	7 (2,4)
Insulina + levofloxacina	Hipoglicemia ou hiperglicemia	Não especificado	Razoável	7 (2,4)
Linezolida + morfina	Potenciação do SNC e dos efeitos depressores da morfina.	Rápido	Razoável	7 (2,4)
Metadona + morfina	Depressão respiratória e do SNC; aumento do risco de síndrome serotoninérgica.	Não especificado	Razoável	7 (2,4)
Metoclopramida + tacrolimus	Risco de toxicidade do tacrolimus.	Não especificado	Razoável	7 (2,4)
Anlodipina + claritromicina	↑ da exposição à anlodipina.	Demorado	Excelente	6 (2,0)
Carvedilol + digoxina	↑ da exposição da digoxina com ↑ do risco de bloqueio cardíaco completo	Rápido	Razoável	6 (2,0)
Cetoprofeno + heparina	Sangramento	Não especificado	Razoável	6 (2,0)
Clonazepam + morfina	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	6 (2,0)
Codeína + morfina	Depressão respiratória e do SNC. Síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	6 (2,0)
Codeína + metoclopramide	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	6 (2,0)
Diazepam + fenitoína	Alteração nas concentrações séricas de fenitoína (convulsão)	Não especificado	Boa	6 (2,0)

Haloperidol + propranolol	hipotensão e parada cardíaca.	Rápido	Boa	6 (2,0)
Amicacina + vancomicina	Ototoxicidade aditiva e / ou nefrotoxicidade.	Não especificado	Razoável	5 (1,7)
Amitriptilina + norepinefrina	Hipertensão, arritmia cardíaca e taquicardia	Rápido	Boa	5 (1,7)
Amitriptilina + tramadol	Íleo paralítico; de síndrome de serotonina	Não especificado	Razoável	5 (1,7)
Atorvastatina + diltiazem	↑ do risco de rabdomiólise.	Demorado	Boa	5 (1,7)
Claritromicina + diltiazem	↑ da exposição ao diltiazem	Demorado	Excelente	5 (1,7)
Digoxina + diltiazem	↑ da exposição à digoxina; aumento do risco de bloqueio cardíaco completo.	Rápido	Boa	5 (1,7)
Digoxina + metoclopramide	↓ dos níveis da digoxina	Não especificado	Boa	5 (1,7)
Cloreto de potássio + enalapril	Hipercalemia (alteração de eletrólitos)	Demorado	Boa	4 (1,4)
Atorvastatina + claritromicina	Miopatia; rabdomiólise	Não especificado	boa	4 (1,4)
Ciprofloxacina + tramadol	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Ciclobenzaprina + metoclopramide	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Claritromicina + clonazepam	↑ da sedação do SNC causada pelos benzodiazepínicos	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Clorpromazina + morfina	Íleo paralítico; ↑ do risco de depressão respiratória e do SNC.	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Clorpromazina + tramadol	Íleo paralítico; depressão respiratória e do SNC.	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Desmopressina + morfina	Hiponatremia (alteração de eletrólitos)	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Diazepam + morfina	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Heparina + venlafaxine	Sangramento	Não especificado	Boa	4 (1,4)
Metadona + midazolam	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	4 (1,4)

Linezolida + metoclopramide	Crise hipertensiva	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Metoclopramida + oxicodona	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Oxicodona + tramadol	Depressão respiratória e do SNC; síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Atorvastatina + digoxina	Concentrações plasmáticas ↑ de digoxina.	Não especificado	Razoável	3 (1,0)
Captopril + losartan	Hipotensão	Não especificado	Excelente	3 (1,0)
Cetoprofeno + dexametasona	Risco de úlcera gástrica e sangramento	Não especificado	Razoável	3 (1,0)
Clonidina + propranolol	↑ do risco de bradicardia sinusal; exagerada resposta de abstinência de clonidina (hipertensão aguda).	Não especificado	Razoável	3 (1,0)
Clorpromazina + codeína	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	3 (1,0)
Digoxina + norepinefrina	Risco de cardiotoxicidade (arritmias)	Não especificado	Razoável	3 (1,0)
Gentamicina + vancomicina	Nefrotoxicidade	Demorado	Razoável	3 (1,0)
Morfina + prometazina	Íleo paralítico; aumento do risco de depressão respiratória e do SNC.	Não especificado	Razoável	3 (1,0)
Oxacilina + varfarina	↓ do tempo de INR / protrombina e eficácia anticoagulante	Demorado	Razoável	3 (1,0)
Tramadol + varfarina	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	3 (1,0)
Alopurinol + varfarina	↑ da atividade da varfarina	Demorado	Boa	2 (0,7)
Atenolol + rivastigmina	bradicardia	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Atenolol + clonidina	↑ do risco de bradicardia sinusal; exagerada resposta de abstinência de clonidina (hipertensão aguda)	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Baclofeno + metoclopramida	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Baclofeno + morfina	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	2 (0,7)

Captopril + digoxina	↑ da concentração plasmática da digoxina	Não especificado	Boa	2 (0,7)
Carbamazepina + morfina	↑ dos riscos para síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Carbamazepina + oxicodona	↓ na concentração de oxicodona e síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Carbamazepina + tramadol	↑ dos riscos para síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Carbonato de cálcio + feitoína	↓ do efeito da fenitoína (convulsão)	Rápido	Razoável	2 (0,7)
Carvedilol + rivastigmine	Bradicardia aditiva	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Cetoprofeno + hidroclorotiazida	↓ do efeito diurético e possível nefrotoxicidade	Demorado	Boa	2 (0,7)
Cetoprofeno + metilprednisolona	Úlcera gástrica e sangramento	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Ciclobenzaprina + morfina	Depressão respiratória e do SNC, síndrome serotoninérgica e íleo paralítico	Não especificado	Boa	2 (0,7)
Claritromicina + digoxina	Intoxicação digitálica	Demorado	Excelente	2 (0,7)
Clonazepam + propofol	Efeito aditivo cardiorrespiratório	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Clonazepam + fenitoína	Alteração nas concentrações de ambas as drogas	Demorado	Boa	2 (0,7)
Clonidina + esmolol	↑ do risco de bradicardia sinusal; exagerada resposta de abstinência de clonidina (hipertensão aguda).	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Codeína + diltiazem	↑ das concentrações de codeína e morfina.	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Codeína + propofol	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Codeína + tramadol	Depressão respiratória e do SNC; síndrome de serotonina	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Codeína + zolpidem	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Diazepam + propofol	Efeito aditivo cardiorrespiratório	Não especificado	Razoável	2 (0,7)

Difenidramina + metoclopramide	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Digoxina + gentamicina	↑ das concentrações de digoxina	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Digoxina + hidroclorotiazida	Toxicidade por digitálicos (náuseas, vômitos, arritmias).	Demorado	Excelente	2 (0,7)
Diltiazem + metoprolol	Hipotensão; bradicardia	Rápido	Boa	2 (0,7)
Diltiazem + propranolol	Hipotensão; bradicardia	Rápido	Boa	2 (0,7)
Donepezil + hidroxizina	Convulsão	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Dopamina + fenitoína	Hipotensão e / ou parada cardíaca	Rápido	Razoável	2 (0,7)
Enalapril + losartan	Hipotensão, síncope, hipercalemia, alterações na função renal, insuficiência renal aguda	Não especificado	Excelente	2 (0,7)
Enoxaparina + sertralina	Sangramento	Demorado	Boa	2 (0,7)
Fenitoína + tacrolimus	↓ das concentrações de tacrolimus e aumento do risco de rejeição de órgãos.	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Fenobarbital + metoclopramide	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Fenobarbital + midazolam	Depressão respiratória aditiva.	Não especificado	Boa	2 (0,7)
Fenobarbital + morfina	Depressão respiratória e do SNC.	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Fenobarbital + tramadol	Depressão do SNC e diminuição das concentrações plasmáticas de tramadol.	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Fentanila + metadona	Depressão do SNC, síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Furosemida + neomicina	Ototoxicidade; nefrotoxicidade	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Hidrocortisona + ibuprofeno	Úlcera gástrica ou sangramento	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Hidroxizina + morfina	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	2 (0,7)

Hidroxizina + tramadol	Íleo paralítico; depressão respiratória e do SNC.	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Imipramina + tramadol	Íleo paralítico; de síndrome de serotonina	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Insulina + octreotide	Regulação prejudicada da glicose.	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Levomepromazina + morfina	Depressão respiratória e do SNC.	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Levomepromazina + tramadol	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Metadona + metoclopramide	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Metoclopramida + prometazina	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Metoclopramida + sirolimus	Toxicidade por sirolimus (anemia, leucopenia, trombocitopenia, hipocalemia, diarreia).	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Morfina + paroxetina	Íleo paralítico; de síndrome serotoninérgica.	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Morfina + tiopental	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Piperacilina / tazobactam + varfarina	Sangramento	Demorado	Boa	2 (0,7)
Prednisona + tacrolimus	↓ das concentrações de tacrolimus e aumento do risco de rejeição de órgãos.	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Sertralina + tramadol	Síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Tramadol + venlafaxina	Síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Alopurinol + enalapril	Hipersensibilidade	Rápido	Razoável	1 (0,3)
Amicacina + pancurônio	Depressão respiratória e íleo paralítico	Rápido	Boa	1 (0,3)
Amicacina + rocurônio	Depressão respiratória e íleo paralítico	Rápido	Boa	1 (0,3)
Amiodarona + codeína	↑ da concentração do opioide	Não especificado	Razoável	1 (0,3)

Azatioprina + enalapril	Mielossupressão	Demorado	Boa	1 (0,3)
Azatioprina + sulfametoxazol / trimetoprima	Mielossupressão	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Bromocriptina + metoclopramida	Risco de ↓ da efetividade da metoclopramida e do agente dopaminérgico	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Ciclobenzaprina + tramadol	Depressão respiratória e do SNC; síndrome de serotonina; íleo paralítico.	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Clonazepam + codeína	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Clonazepam + zolpidem	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Clopidogrel + varfarina	Sangramento	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Codeína + quetiapine	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Codeína + venlafaxine	Síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Desmopressina + sertraline	Hiponatremia (alteração de eletrólitos)	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Desmopressina + tramadol	Hiponatremia (alteração de eletrólitos)	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Dexametasona + lopinavir / ritonavir	↑ das concentrações de esteroides e ↓ do cortisol plasmático, o que pode resultar no desenvolvimento da síndrome de Cushing.	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Dexametasona + naproxeno	Úlcera gástrica ou sangramento	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Diazepam + fenobarbital	Depressão respiratória aditiva	Não especificado	Boa	1 (0,3)
Diazepam + zolpidem	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Difenidramina + donepezil	↓ do limiar de convulsão.	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Escitalopram + omeprazol	↑ da exposição ao escitalopram	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Escitalopram + tramadol	Síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Fenitoína + oxicodona	↓ da exposição a oxicodona (dor)	Não especificado	Razoável	1 (0,3)

Haloperidol + oxicodona	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Heparina + paroxetine	Sangramento	Demorado	Boa	1 (0,3)
Levofloxacina + varfarina	Sangramento	Demorado	Excelente	1 (0,3)
Lopinavir / ritonavir + tramadol	↑ da exposição ao tramadol e ↑ do risco de depressão respiratória.	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Morfina + oxicodona	Depressão respiratória e do SNC e síndrome serotoninérgica.	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Morfina + venlafaxina	Síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Oxicodona + propofol	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Oxicodona + quetiapina	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Oxicodona + venlafaxina	Síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Paroxetina + tramadol	Íleo paralítico e síndrome serotoninérgica	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Prometazina + tramadol	Íleo paralítico; depressão respiratória e do SNC.	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Propofol + zolpidem	Depressão do SNC	Não especificado	Razoável	1 (0,3)
Tiopental + tramadol	Depressão respiratória e do SNC	Não especificado	Razoável	1 (0,3)

APÊNDICE J

Distribuição das IMP de gravidade “Contraindicada” de acordo com o impacto clínico, início de ação, qualidade da documentação e número de pacientes idosos internados em UTI expostos. São Paulo, 2012.

Dupla de medicamentos	Impacto clínico	Início de ação	Qualidade da documentação	Quantidade de pacientes (n/%)
Haloperidol + metoclopramida	Reação extrapiramidal e síndrome neuroléptica maligna	Não especificado	Razoável	34 (11,5)
Metoclopramida + quetiapina	Reação extrapiramidal e síndrome neuroléptica maligna	Não especificado	Razoável	33 (11,1)
Metoclopramida + sertralina	Reação extrapiramidal e síndrome neuroléptica maligna	Não especificado	Razoável	20 (6,8)
Amitriptilina + metoclopramida	Reação extrapiramidal e síndrome neuroléptica maligna	Não especificado	Razoável	12 (4,1)
Metoclopramida + risperidona	Reação extrapiramidal e síndrome neuroléptica maligna	Não especificado	Razoável	11 (3,7)
Cloreto de potássio + hioscina	Lesão gástrica	Rápido	Razoável	5 (1,7)
Clorpromazina + metoclopramida	Reação extrapiramidal e síndrome neuroléptica maligna	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Levomepromazina + metoclopramida	Reação extrapiramidal e síndrome neuroléptica maligna	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Linezolida + norepinefrina	Hipertensão	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Metoclopramida + venlafaxina	reação extrapiramidal e síndrome neuroléptica maligna	Não especificado	Razoável	4 (1,4)
Atropina + cloreto de potássio	Lesão gástrica	Rápido	Razoável	3 (1,0)
Amiodarona + linezolida	Hipertensão	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Dopamina + linezolida	Hipertensão	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Linezolida + metilfenidato	Hipertensão	Rápido	Razoável	2 (0,7)
lopinavir / ritonavir + nimodipino	Hipotensão	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Fenitoína + lopinavir / ritonavir	Convulsões	Não especificado	Razoável	2 (0,7)

Metoclopramida + olanzapina	Reação extrapiramidal e síndrome neuroléptica maligna	Não especificado	Razoável	2 (0,7)
Linezolida + tramadol	Síndrome serotoninérgica e intoxicação opioide	Não especificado	Razoável	1 (0,3)

APÊNDICE K

Distribuição dos medicamentos envolvidos na ocorrência de IMP prolongadoras do intervalo QT em pacientes idosos internados em UTI em função das vias metabólicas envolvidas, de acordo com seu envolvimento no processo de interação como substrato, inibidor enzimático ou indutor enzimático. São Paulo, 2012.

Medicamentos / vias metabólicas	CYP1A2	CYP2A6	CYP2C8/9	CYP2C19	CYP3A4	CYP2D6	CYP2E1	CYP2B6
Amiodarona	Substrato (fraco)	-	Substrato (forte)	Substrato (fraco)	-	-	-	-
	Inibidor (forte)	Inibidor (moderado)	Inibidor (moderado)		-	-	-	-
Amitriptilina	-	-	Substrato (fraco)	Substrato (fraco)	Substrato (fraco)	Substrato (forte)	-	Substrato (fraco)
	Inibidor (fraco)	-	Inibidor (fraco)	Inibidor (fraco)	-	Inibidor (fraco)	Inibidor (fraco)	-
Ciclobenzaprina	Substrato (forte)	-	-	-	Substrato (fraco)	Substrato (fraco)	-	-
		-	-	-			-	-
Ciprofloxacina	-	-	-	-	-	-	-	-
	Inibidor (forte)	-	-	-	Inibidor (fraco)	-	-	-
Claritromicina	-	-	-	-	Substrato (forte)	-	-	-
	Inibidor (fraco)	-	-	-	Inibidor (forte)	-	-	-
Clorpromazina	Substrato (fraco)	-	-	-	Substrato (fraco)	Substrato (forte)	-	-

		-	-	-		Inibidor (forte)	Inibidor (fraco)	-
Donepezil	-	-	-	-	Substrato (fraco)	Substrato (fraco)	-	-
		-	-	-			-	-
Escitalopram	-	-	-	Substrato (forte)	Substrato (forte)	-	-	-
	-	-	-			Inibidor (fraco)	-	-
Fluconazol	-	-	-	-	-	-	-	-
	Inibidor (fraco)		Inibidor (forte)	Inibidor (forte)	Inibidor (moderado)			
Formoterol + budesonida	-	Substrato (fraco)	Substrato (fraco)	Substrato (fraco)	Substrato (fraco)	Substrato (fraco)	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
Fosfato sódio potássio	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
Galantamina	-	-	-	-	Substrato (fraco)	Substrato (fraco)	-	-
	-	-	-	-			-	-
Haloperidol	Substrato (fraco)	-	-	-	Substrato (forte)	Substrato (forte)	-	-
		-	-	-	-	-	-	-
					Inibidor (moderado)	Inibidor (moderado)		
Hidroxizina	-	-	-	-	-	-	-	-

	-	-	-	-	-	inibidor (fraco)	-	-
Imipramina	Substrato (fraco)	-	-	Substrato (forte)	Substrato (fraco)	Substrato (forte)	-	Substrato (fraco)
	Inibidor (fraco)	-	-	Inibidor (fraco)		Inibidor (moderado)	Inibidor (fraco)	
Levofloxacina	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-
Levomepromazina	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	Inibidor (fraco)	-	-
Lopinavir + ritonavir	Substrato (fraco)	-	-	-	Substrato (forte)	Substrato (fraco)	-	Substrato (fraco)
	Indutor (fraco)	-	Indutor (fraco)	-	Indutor (fraco)	-	-	-
		-	Inibidor (fraco)	Inibidor (fraco)	Inibidor (forte)	Inibidor (forte)	Inibidor (fraco)	-
Metadona	-	-	Substrato (fraco)	Substrato (fraco)	Substrato (forte)	Substrato (fraco)	-	-
	-	-			Inibidor (fraco)	Inibidor (moderado)		
Metronidazol	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	Inibidor (fraco)	-	Inibidor (moderado)	-	-	-

Norfloxacino	- Inibidor (forte)	-	-	-	- Inibidor (moderado)	-	-	-
Ondansetrona	Substrato (fraco) Inibidor (fraco)	- -	Substrato (fraco) Inibidor (fraco)	- -	Substrato (forte)	Substrato (fraco) Inibidor (fraco)	Substrato (fraco)	- -
Prometazina	- -	- -	- -	- -	- -	Substrato (forte) Inibidor (fraco)	- -	Substrato (forte)
Quetiapina	- -	- -	- -	- -	Substrato (forte)	Substrato (fraco)	- -	- -