UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Avaliação das interações medicamentosas potenciais para pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da USP visando à elaboração de instrumento para identificação de eventos adversos a medicamentos evitáveis

Daniela Oliveira de Melo

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientadora
Profa. Dra. Sílvia Storpirtis

Co-orientadora
Profa. Dra. Eliane Ribeiro

São Paulo
2010

Daniela Oliveira de Melo

Avaliação das interações medicamentosas potenciais para pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da USP visando à elaboração de instrumento para identificação de eventos adversos a medicamentos evitáveis

Comissão Julgadora
da
Tese para obtenção do grau de Doutor

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis
orientadora/presidente

1º. examinador

2º. examinador

3º. examinador

4º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

Dedico esse trabalho...

A **Deus**, que está sempre presente em minha vida
e me dá toda a força que preciso.

A minha família,
pelo amor incondicional,
compreensão e carinho constantes.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, responsável por toda a minha formação profissional.

À Profa. Dra. Sílvia Storpirtis, pela orientação no trabalho e, sobretudo, por sua compreensão e dedicação para finalização do trabalho.

À Profa. Dra. Eliane Ribeiro, pelo apoio, colaboração científica, exemplo e incentivo.

Ao Hospital Universitário da USP e Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, pela oportunidade de desenvolver esse projeto.

Aos farmacêuticos do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário da USP pelo carinho e auxílio.

Aos meus pais, Teixeira e Jane, que sempre me deram muito amor e proporcionaram as bases da minha formação pessoal e profissional.

Ao meu marido, Sílvio Paulo, com quem divido minhas muitas alegrias e raras tristezas, pela compreensão pelos finais de semana e noites dedicadas ao trabalho.

À minha irmã, Talita, pelo auxílio na digitação do banco de dados e discussões filosóficas sobre o cuidado ao paciente.

A minha mãe, irmã e marido, que se revezaram no cuidado do Rafael para que eu pudesse me dedicar ao trabalho.

Aos colegas, Airton, Brunno, David e Julied, pelo carinho e auxílio para que eu pudesse me dedicar ao trabalho.

A todos que colaboraram direta ou indiretamente para o desenvolvimento deste trabalho e minha formação profissional.

SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Lista de Quadros

1- INTRODUÇÃO	01
2- OBJETIVOS	07
2.1 - Geral	08
2.2 - Específicos	08
3- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	09
3.1 – Uso Racional de Medicamentos	10
3.2 – Incidentes com Medicamentos	11
3.3 – Medicamentos de Uso Inapropriado em Idosos	19
3.4 – Interações Medicamentosas	20
3.5 – Equipe Multidisciplinar	30
3.6 – Educação Continuada	31
4- MATERIAIS E MÉTODOS	34
4.1 – Tipo de Estudo	35
4.2 – Local do Estudo	35
4.3 – Casuística	37
4.4 – Critérios de Inclusão e Exclusão	37
4.5 – Coleta e Organização dos Dados	37
4.6 – Análise dos Dados	41
4.6.1 – Caracterização Biodemográfica e Clínica	41
4.6.2 – Farmacoterapia	42
4.6.3 – Interações Medicamentosas Potenciais	42
4.7– Análise estatística	45

4.8 – Elaboração do instrumento educativo	46
4.9 – Dados Epidemiológicos e Estatísticos do Hospital	47
4.10 – Aspectos Éticos	47
5- RESULTADOS	48
5.1- Caracterização Biodemográfica e Clínica	49
5.2 - Farmacoterapia	51
5.2.1- Farmacoterapia: Adultos e Idosos	55
5.3- Análise das Interações Medicamentosas Potenciais (IMP)	62
5.3.1- Interações Medicamentosas Potenciais: Adultos e Idosos	68
5.3.2- Interações Medicamentosas Potenciais: Fatores relacionados	71
5.4- Instrumento Educativo	78
6- DISCUSSÃO	79
7- CONCLUSÕES	91
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
9- APÊNDICES	116
A- Acompanhamento Farmacoterapêutico	117
B- Instrumento Educativo	118
10- ANEXOS	152
A- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de	153
B- Aprovação do Comitê e Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo	154

RESUMO

Melo, DO. **Avaliação das interações medicamentosas potenciais para pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da USP visando à elaboração de instrumento para identificação de eventos adversos a medicamentos evitáveis.** [Tese] - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP; 2010.

O estudo caracterizou o perfil biodemográfico e clínico dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da USP e os fármacos prescritos, avaliou as prescrições médicas em relação à ocorrência ou não de interações medicamentosas potenciais (IMP) e os fatores relacionados a elas para elaboração de instrumento educativo para auxiliar a atuação da equipe multidisciplinar na detecção de eventos adversos evitáveis potenciais de relevância clínica. Foram extraídos dos prontuários médicos os dados referentes à internação, identificação e estado clínico dos pacientes internados na clínica médica, entre março e agosto de 2006. Coletou-se ainda o diagnóstico principal no resumo de alta e o tempo de internação. Os fármacos prescritos foram coletados das prescrições médicas para análise da ocorrência de interações medicamentosas potenciais e classificação, empregando-se o banco de monografias *Micromedex® DrugReax®*. Empregou-se estatística descritiva e regressão logística multivariada na análise dos dados. Analisaram-se 5.666 prescrições médicas, a média de idade foi de $56,7 \pm 19,8$ anos e o tempo médio de internação $10,7 \pm 9,4$ dias. Os diagnósticos mais freqüentes foram broncopneumonia (138; 21,3%) e infarto agudo do miocárdio (57; 8,8%). Os grupos anatômicos mais freqüentemente prescritos, segundo o *Anatomical Therapeutic Chemical*, foram C (21,2%), A (17,5%), N (15,6%), B (15,0%) e J (13,6%). O número médio de fármacos por prescrição foi $5,7 \pm 2,9$. Para a análise de IMP foram consideradas somente as prescrições com dois ou mais fármacos prescritos (5.336), das quais 3.097 (58,0%) apresentavam IMP. O número médio de fármacos entre essas prescrições foi $6,2 \pm 2,3$. Observou-se associação significativa com as IMP identificadas no estudo: idade ($p < 0,001$), tempo de

interação ($p < 0,001$), doenças cardiovasculares ($p = 0,0059$) e número de fármacos ($p < 0,001$). Tanto hipertensão arterial sistêmica quanto diabetes mellitus foram fatores de risco para ocorrência de IMP, com chances 4,93 e 2,79 vezes maiores de prescrição com IMP, respectivamente. Das 9.951 IMP observadas, 2.637 (26,5%) eram graves e bem documentadas. Observou-se associação entre o número de IMP graves e os pacientes com idade igual ou maior que 60 anos ($p = 0,0007$, chance 1,29 vezes maior). Diante do volume de informação sobre medicamentos e necessidade de consulta rápida para auxílio na tomada de decisões, os instrumentos educativos são de fundamental importância na garantia da qualidade e segurança da farmacoterapia.

PALAVRAS CHAVES: EVENTO ADVERSO A MEDICAMENTO, INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA, INTERVENÇÃO EDUCATIVA.

ABSTRACT

Melo, DO. **Assessment of potential drug interactions for patients admitted to the internal medicine unit of the USP University Hospital in order to develop a measurement tool for identifying preventable adverse drug events.** [Thesis] - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP; 2010.

The study characterized the demographic and clinical profile of patients admitted to the internal medicine unit of the USP University Hospital and the drugs prescribed, the prescriptions evaluated in relation to the occurrence of potential drug interactions (PDI) and factors related to them for developing educational tool to assist the performance of the multidisciplinary team in the detection of preventable adverse drug events of clinical relevance. Data were extracted from medical records regarding the identification and clinical status of patients from March to August 2006. It was still collected the main diagnosis in the discharge summary and the time of admission. The drugs prescribed were obtained from medical prescriptions for analysis of the occurrence of potential drug interactions and classification, using the database monographs Micromedex® DrugReax®. Descriptive statistics and logistic regression were used in data analysis. From 5.666 prescriptions evaluated, the average age was 56.7 ± 19.8 years and mean length of stay was 10.7 ± 9.4 days. The most common diagnoses were pneumonia (138, 21.3%) and heart infarct (57, 8.8%). The anatomical groups most frequently prescribed were C (21.2%), A (17.5%), N (15.6%), B (15.0%) and J (13.6%) according *Anatomical Therapeutical Chemical*. The average number of drugs per prescription was 5.7 ± 2.9 . For the analysis of PDI were considered only the prescriptions with two or more drugs (5.336), and 3.097 (58.0%) presented PDI. The average number of drugs per prescription was 6.2 ± 2.3 . There was a significant association the PDI identified in the study with: age ($p < 0.001$), length of stay ($p < 0.001$), cardiovascular diseases ($p = 0.0059$) and number of drugs prescribed ($p < 0.001$). Both hypertension and diabetes

mellitus were risk factors for the occurrence of PDI, with odds ratios 4.93 and 2.79, respectively. The frequency of major and well-documented drug interactions was 26.5%. From 9.951 PDI observed in 2.637 (26.5%) were considered major and well documented. There was association between the number of major PDI and elderly patients ($p=0.0007$, with odds ratio 1.29). Taking in consideration the excessive data available about drugs and the necessity of concise information to help clinical decisions, educational tools are essential to assure the quality and safety of pharmacotherapy.

KEY WORDS: ADVERSE DRUG EVENT, DRUG INTERACTION, EDUCATION INTERVENTION.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

ATC	<i>Anatomical Therapeutical Chemical</i>
ATC A	Aparelho digestivo e metabolismo
ATC B	Sangue e órgãos hematopoiético
ATC C	Aparelho cardiovascular
ATCD	Medicamentos Dermatológicos
ATC G	Aparelho geniturinário e hormônios sexuais
ATC H	Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas
ATC J	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico
ATC L	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
ATC M	Sistema músculo esquelético
ATC N	Sistema nervoso
ATC P	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
ATC R	Aparelho respiratório
ATC S	Órgãos dos sentidos
ATC V	Vários
CID	Código Internacional de Doenças
EAM	Evento Adverso a Medicamentos
IMP	Interação Medicamentosa Potencial
OMS	Organização Mundial de Saúde
RAM	Reação Adversa e Medicamentos
WHO	World Health Organization
HU-USP	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

LISTA DE TABELAS

TABELA 1-	Características de pacientes e fármacos com maior risco para interações medicamentosas	26
TABELA 2-	Classificação de interações medicamentosas segundo a relevância clínica (Sjöqvist, 1997).	45
TABELA 3-	Dados biodemográficos e clínicos dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.	50
TABELA 4-	Distribuição dos subgrupos terapêuticos mais freqüentemente prescritos para os pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.	53
TABELA 5-	Subgrupos terapêuticos dos fármacos cuja freqüência de prescrição foi superior a 1% entre os pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.	54
TABELA 6-	Distribuição das prescrições médicas segundo o número de fármacos prescritos para os pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.	56
TABELA 7-	Distribuição dos subgrupos terapêuticos mais freqüentemente prescritos para os pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital	57

Universitário da Universidade de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

TABELA 8-	Subgrupos terapêuticos dos fármacos cuja frequência de prescrição foi superior a 1% entre os pacientes adultos internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.	58
TABELA 9-	Subgrupos terapêuticos dos fármacos cuja frequência de prescrição foi superior a 5% entre os pacientes idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.	59
TABELA 10-	Frequência de prescrição dos fármacos, classificados segundo características farmacológicas, para pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.	60
TABELA 11-	Descrição do uso de fármacos inapropriados em idosos prescritos aos pacientes idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.	61
TABELA 12-	Distribuição das interações medicamentosas potenciais, classificadas segundo gravidade e documentação, observadas nas prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.	62
TABELA 13-	Distribuição das interações medicamentosas potenciais, classificadas de acordo com seu mecanismo provável,	63

observadas nas prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

TABELA 14-	Descrição do risco das interações medicamentosas potenciais observadas nas prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.	64
TABELA 15-	Distribuição das interações medicamentosas potenciais, classificadas de acordo com as estratégias de manejo e monitorização, nas prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.	65
TABELA 16-	Distribuição das interações medicamentosas potenciais, classificadas de acordo com sua relevância clínica, observadas nas prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.	66
TABELA 17-	Descrição das interações medicamentosas potenciais com frequência superior a 0,2% nas prescrições médicas dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, entre março e agosto de 2006.	67
TABELA 18-	Fármacos com frequência superior a 3% em interações medicamentosas potenciais observadas nas prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.	68
TABELA 19-	Frequência de interações medicamentosas potenciais	69

em prescrições de pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

TABELA 20-	Perfil das interações medicamentosas potenciais (IMP) observadas em prescrições de pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, entre março e agosto de 2006.	69
TABELA 21-	Descrição das interações medicamentosas potenciais (IMP) com frequência relativa superior a 2% nas prescrições médicas dos pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, entre março e agosto de 2006.	70
TABELA 22-	Características biodemográficas e clínicas dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, expostos ou não a interação medicamentosa potencial (IMP), entre março e agosto de 2006.	72
TABELA 23-	Relação entre número de interações medicamentosas potenciais e número de fármacos prescritos para os pacientes internados na Clínica Médica do HU-USP, entre março e agosto de 2006.	74
TABELA 24-	Características biodemográficas e clínicas dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, expostos ou não a interação medicamentosa potencial (IMP) grave e bem documentada, entre março e agosto de 2006.	75
TABELA 25-	Descrição das interações medicamentosas potenciais	76

graves e bem documentadas (documentação excelente ou boa), para os pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	Relação entre eventos adversos a medicamentos, reações adversas e erros de medicação. Fonte: ROMANO-LIEBER, 2009.	13
FIGURA 2-	Interações medicamentosas e medicamentos inapropriados em idosos como eventos adversos a medicamentos evitáveis.	15
FIGURA 3-	Classificação das interações medicamentosas de acordo com seu mecanismo.	22
FIGURA 4-	Interações medicamentosas potenciais e o processo que leva a evento adverso evitável.	23
FIGURA 5-	Classificação de interações medicamentosas segundo o banco de dados Micromedex® DrugReax® e Tatro (2008).	24
FIGURA 6-	Prescrição médica e o sistema de dispensação de medicamentos adotado pelo Serviço de Farmácia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.	36
FIGURA 7-	Caracterização biodemográfica e clínica dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006 - Modelo de Planilha Excel®.	38
FIGURA 8-	Fármacos prescritos durante a internação na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006 - Modelo de	39

Planilha Excel®.

FIGURA 9-	Prescrições diárias dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006 - Modelo de Planilha Excel®.	39
FIGURA 10-	Processo de identificação das interações medicamentosas potenciais para cada prescrição médica da clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.	40
FIGURA 11-	Estimativa da proporção de idosos na população residente nas regiões sul, leste, norte, sudeste e centro-oeste do município de São Paulo segundo a Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE).	41
FIGURA 12-	Interações medicamentosas potenciais e sua classificação, para cada prescrição médica da clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006 – Modelo de Planilha Excel®.	44
FIGURA 13-	Número de fármacos por prescrição médica de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.	51
FIGURA 14-	Distribuição (%) dos fármacos prescrito de acordo com grupo anatômico (Classificação ATC), para os pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.	52

- FIGURA 15-** Perfil farmacológico dos fármacos prescritos aos 55
pacientes internados na clínica médica do Hospital
Universitário da Universidade de São Paulo, no período
de março a agosto de 2006.
- FIGURA 16-** Distribuição (%) dos fármacos prescritos para os 56
pacientes adultos e idosos internados na clínica médica
do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo,
entre março e agosto de 2006.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1-	Critérios para classificação dos Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) segundo a possibilidade de serem evitados.	16
------------------	---	----

1 - INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da indústria farmacêutica, representada pela “explosão farmacológica” nos anos 50, possibilitou um incremento exponencial do número de fármacos disponíveis no mercado, resultando em benefícios incalculáveis para a humanidade, ao mesmo tempo em que aumentou os riscos dos tratamentos farmacológicos à medida que disponibilizou medicamentos mais potentes, porém, potencialmente mais tóxicos (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2000).

O avanço tecnológico na área da saúde e o desenvolvimento de novos fármacos, com conseqüente aumento da disponibilidade de medicamentos, o envelhecimento da população, a busca pela melhoria da qualidade de vida e a especialização no atendimento à saúde têm como conseqüência a necessidade da busca pela promoção do uso racional do medicamento (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2000; LAPORTE; TOGNONI; ROSENFELD, 1989).

Os eventos adversos a medicamentos referem-se às situações evitáveis ou não, onde ocorre dano ao paciente, sendo esse leve ou fatal (OTERO LÓPEZ et al., 2003). Eles podem ocorrer por erro de medicação – evitáveis - ou reações adversas - inerentes ao medicamento (OTERO LÓPEZ et al., 2003).

Rosa (2002) afirma que a possibilidade de prevenção é uma das diferenças marcantes entre reações adversas e os erros de medicação e que “a reação adversa de medicação é considerada como evento inevitável, ainda que se conheça a sua possibilidade de ocorrência, e os erros de medicação são, por definição, evitáveis.” Entre os eventos adversos evitáveis podem ser citadas as interações medicamentosas e o uso de medicamentos inapropriados em idosos.

As interações medicamentosas referem-se à interferência de um fármaco ou nutriente sobre a ação do fármaco com que interage (LISBOA, 2001), resultando em uma resposta farmacológica ou clínica diferenciada da

esperada, quando o fármaco é utilizado isoladamente (FUCHS; WANNMACHER, 1998). A interação medicamentosa potencial define a possibilidade de ocorrência da interação entre dois fármacos ou entre um fármaco e um nutriente (HARDMAN; LIMBIRD; GILMAN, 1996).

Medicamentos de uso inapropriado em idosos são aqueles cujo risco potencial de eventos adversos a medicamentos supera o provável benefício da sua utilização (BEERS, et al., 1990), devendo, portanto, ser evitados, sempre que possível.

Nos Estados Unidos, os eventos adversos a medicamentos (EAM) ocorrem em cerca de 10% dos pacientes hospitalizados (LAZAROU; POMERANZ; COREY, 1998), atingindo aproximadamente um milhão de pacientes por ano, dos quais 140.000 morrem, representando taxa de mortalidade superior a atribuída ao pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), câncer de mama ou atropelamentos (KOHN et al., 2001, LEAPE et al., 1991).

A ocorrência de eventos adversos a medicamentos foi associada a aumento do tempo de hospitalização (ANDREWS et al., 1997; CLASSEN et al., 1997). Esses eventos são responsáveis por 2,1% a 5% das admissões hospitalares nos Estados Unidos (EINARSON, 1993; LAZAROU; POMERANZ; COREY, 1998), representando custo anual estimado entre 76,6 a 136 bilhões de dólares (JOHNSON; BOOTMAN, 1995; PHILLIPS et al, 2001).

No Brasil são escassos os estudos sobre incidência de eventos adversos a medicamentos. Em estudo realizado em hospital universitário de alta complexidade de Campinas foi relatado que os EAM foram responsáveis por 6,6% das admissões hospitalares em 1999 (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGESTEN-MENDES, 2001).

Com o envelhecimento da população, temos um aumento do número de admissões hospitalares, do tempo de internação e do número de

fármacos prescritos, devido às doenças de base (STEINMAN et al., 2006). Uma vez que os medicamentos considerados inapropriados para utilização apresentam risco potencial maior para eventos adversos (CHANG, 2005; FIELD, 2004; HANLON, 1997; PAGE, 2006; ZHAN, 2001), seu uso passou a ser discutido mundialmente e foram elaborados critérios de definição e listas específicas para esses medicamentos (FICK et al., 2003; ZHAN, 2001).

Em estudo realizado em hospital universitário brasileiro foi observado que 61,8% da população estudada apresentou ao menos uma reação adversa a medicamento e que para cerca de um quarto desses pacientes foram prescritos medicamentos considerados inapropriados para uso em idosos. Verificou-se ainda que o número de diagnósticos, o número de medicamentos prescritos e o uso de medicamentos de uso inapropriado em idosos eram fatores de risco para a ocorrência desses eventos (PASSARELLI; JACOB-FILHO; FIGUERAS, 2005).

Interações medicamentosas são causas comuns de eventos adversos evitáveis, sendo que 20% a 30% dos EAMS são atribuídos às mesmas (KUHLMANN; MUCK, 2001). Bonetti e colaboradores (2000) observaram que cerca de 6% das hospitalizações foram causadas por eventos adversos relacionados a medicamentos, sendo 20% dessas internações devido a interações medicamentosas.

Estudo espanhol em hospital de 450 leitos foi baseado na análise das prescrições de pacientes internados e detecção de incidentes com medicamentos detectados por farmacêutico. Dos 1859 eventos adversos observados em 2003, 29% foram consequência de interação medicamentosa (PEREZ et al., 2007).

As interações medicamentosas são comuns na população geriátrica, pois esses indivíduos contemplam fatores de risco para sua ocorrência: polifarmácia; um maior número de profissionais tratando o paciente; e uso

concomitante de medicamentos que causam aditiva hipotensão, sedação ou efeitos anticolinérgicos (SEYMOUR; ROUTLEDGE, 1998).

Na maioria dos casos, as interações medicamentosas não são detectadas por profissionais de saúde. Verifica-se a falta de preparo dos profissionais de saúde para determiná-las, inclusive, daqueles que trabalham em hospitais (GLASSMAN et al., 2002).

Cipole, Strand e Morley (2000) afirmam que as interações farmacológicas observadas com maior frequência são resultantes de combinações de efeitos farmacológicos conhecidos e evitáveis. Portanto podem ser evitadas ou corrigidas mediante avaliação da farmacoterapia do paciente.

Recentemente, Laroche et al. (2006) demonstraram que a hospitalização de pacientes geriátricos pode resultar em decréscimo na prescrição de medicamentos inapropriados e fármacos anticolinérgicos, representando uma oportunidade de rever o tratamento farmacológico.

A detecção e reconhecimento das interações clinicamente importantes são vitais na prevenção de resultados adversos devido às interações. A maioria dos riscos poderia ser gerenciada com a prescrição apropriada e monitoramento (APARASU; BAER; APARASU, 2007), destacando-se as ações integradas de enfermeiros, farmacêuticos e médicos (OTERO et al., 2006).

Estudos relatam que os compêndios de interações medicamentosas não estão de acordo em relação à determinação da relevância clínica e programas informatizados para detecção de interações são falhos na detecção de interações clinicamente relevantes (ABARCA et al., 2004).

Pelo exposto e considerando-se: (a) o momento de hospitalização oferece oportunidade de rever o tratamento farmacológico dos pacientes, sobretudo em idosos; (b) o envelhecimento da população agrava o risco de ocorrência de eventos adversos a medicamentos; (c) os compêndios

oferecem informação sobre interações medicamentosas relevantes ou não clinicamente; (d) há ausência de prescrição eletrônica e sistema informatizado de suporte a decisão clínica; sugere-se que a elaboração de instrumento educativo que identifique as interações medicamentosas clinicamente relevantes no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, para auxiliar na detecção e prevenção de eventos adversos evitáveis, seja importante para otimizar o trabalho do farmacêutico clínico que atua como membro da equipe de saúde no referido hospital.

2 - OBJETIVOS

2.1 - GERAL

Avaliar as interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, a fim de elaborar instrumento que auxilie a identificação de eventos adversos a medicamentos evitáveis.

2.2 - ESPECÍFICOS

- caracterizar os dados biodemográficos e clínicos dos pacientes internados na clínica médica, separando-os em grupos de acordo com a faixa etária (adultos e idosos);
- caracterizar a farmacoterapia administrada aos pacientes da clínica médica e pacientes adultos e idosos;
- identificar, classificar as interações medicamentosas potenciais entre os pacientes internados na clínica médica e para a população adulta e idosa, de acordo com a gravidade, documentação, tempo de início da reação, mecanismo provável, manejo, monitoramento, risco e relevância clínica;
- analisar a associação entre a ocorrência de interações e características do paciente e da farmacoterapia;
- elaborar instrumento educativo para auxiliar a identificação de eventos adversos a medicamentos evitáveis do tipo interações medicamentosas potenciais.

3 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 – USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

A terapia farmacológica atual é relativamente recente. Até o começo do século XIX, os remédios eram de origem natural e suas estruturas químicas não eram conhecidas embora haja relatos de árabes, em 900 d.C., sobre efeitos secundários dos medicamentos (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2000; LAPORTE; TOGNONI; ROSENFELD, 1989).

Entre os anos 50 e 60 ocorreu a chamada “explosão farmacológica” devido aos desenvolvimentos fundamentais em ciências biológicas – possibilitando uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares, celulares e homeostáticos relacionados com a saúde e a doença – e às conquistas tecnológicas e econômicas após a Segunda Guerra Mundial, ocorrendo a introdução maciça de novos fármacos que trouxeram à população possibilidade de cura para enfermidades até então fatais, sobretudo no campo de doenças infecciosas (CIPOLLE; STRAND; MORLEY, 2000; LAPORTE; TOGNONI; ROSENFELD, 1989).

É de conhecimento geral a necessidade de formulação e aplicação de política de medicamentos que promova o uso racional dos medicamentos (LAPORTE; TOGNONI; ROSENFELD, 1989). O uso racional de medicamentos compreende indicação apropriada à situação clínica, distribuição ou dispensação de acordo com as necessidades individuais e administração ou uso correto do medicamento (WHO, 1985).

Galeno, em seu livro *Isagoge*, descreveu cinco condições necessárias para indicação terapêutica correta (éndeixis) de medicamento: “*quantidade e qualidade adequadas, tempo oportuno (kairós), modo de administração idôneo e seleção do produto adequado para determinado mal*” (GUILLÉN et al., 1993).

A promoção da utilização racional dos medicamentos pode ser realizada de acordo com várias estratégias, sendo o primeiro passo a identificação das razões pelas quais ocorre a prescrição inadequada para

direcionamento das medidas de intervenção. Entre essas medidas têm-se as de caráter (a) educacional; como por exemplo, a disseminação de informação a partir de interação cotidiana, programas de treinamentos e acesso à literatura; (b) gerencial, como a padronização de medicamentos e elaboração de protocolos; e (c) regulatório, como o registro de medicamentos e as restrições à prescrição e dispensação de fármacos (MARIN et al., 2003).

Nos últimos anos, houve o desenvolvimento de políticas de saúde e novas tecnologias visando uma melhoria nos processos de utilização de medicamentos, como por exemplo, a modernização dos sistemas de armazenamento e distribuição e/ou dispensação de medicamentos, a prescrição eletrônica, os programas informatizados de alerta, a inserção do farmacêutico na equipe multidisciplinar de cuidado ao paciente e a reavaliação da importância das Comissões de Farmácia e Terapêutica (HARDMAN; LIMBIRD; GILMAN, 1996; LEAPE et al., 1991; STOCKLEY, 2002).

3.2 – INCIDENTES COM MEDICAMENTOS

Um dos principais problemas no estudo de incidentes com medicamentos é a falta de padronização (taxonomia) de conceitos e termos empregados para definir os incidentes com medicamentos, nos estudos e na notificação (ROMANO-LIEBER, 2009). Após a publicação do *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)*, em 2001, Otero López et al. (2003) publicaram documento com a adaptação dos termos para o contexto espanhol.

Incidentes com medicamentos foram definidos como os acidentes, problemas ou insucessos, previsíveis ou não, produzidos ou não por erro, consequência ou não de imperícia, imprudência, negligência, que ocorrem durante to processo de utilização dos medicamentos, englobando toda a

seqüência de procedimentos técnicos ou administrativos, causando ou não dano ao paciente (OTERO LÓPEZ et al., 2003).

Dentre os incidentes com medicamentos estão os eventos adversos a medicamentos (EAM), definidos como situações evitáveis ou não, onde ocorre dano ao paciente, sendo esse leve ou fatal (OTERO LÓPEZ et al., 2003). EAM referem-se a danos resultantes da administração de fármacos (STERGACHIS; HAZLET, 2002) e são definidos como um dano grave ou leve, causado pelo uso terapêutico (incluindo a falta de uso) de um medicamento (LEAPE et al., 1999). Portanto, são caracterizados pela ocorrência de dano ao paciente, ainda que esse seja mínimo.

Segundo Bates et al. (1997), eventos adversos a medicamentos referem-se a qualquer injúria, dano ou lesão que afeta a saúde do paciente, sendo causado pelo uso de medicamentos ou por sua falta, quando necessário, que interfere ou pode interferir nos resultados terapêuticos esperados e na qualidade de vida do usuário, podendo acarretar piora ou novo efeito que resulte em sintomas, percebido por qualquer membro da equipe de saúde ou pelo próprio paciente.

Os eventos adversos podem ocorrer por erro de medicação ou reações adversas (MAGALHÃES; CARVALHO, 2000). Eventos adversos inerentes ao medicamento, portanto não passíveis de prevenção, são chamados de reações adversas (OTERO LÓPEZ et al., 2003; SENST et al., 2001). A Organização Mundial de Saúde define reações adversas a medicamento como qualquer efeito nocivo, não intencional e indesejável, observado com doses terapêuticas habituais utilizadas em seres humanos para tratamento, profilaxia ou diagnóstico (WHO, 1969).

Os erros são eventos adversos chamados evitáveis. São definidos como “qualquer incidente evitável que pode causar dano ao paciente ou dar lugar a utilização inapropriada dos medicamentos, quando esses estão

sobre os cuidados dos profissionais sanitários ou paciente ou consumidor” (NCCMERP, 2001).

É importante ressaltar que nem todo erro de medicação resulta em EAM, pois pode não resultar em dano ao paciente (COMMITTEE OF EXPERTS ON MANAGEMENT OF SAFETY AND QUALITY IN HEALTH CARE, 2005). Entretanto, toda reação adversa a medicamentos é também um EAM uma vez que sua detecção só é possível por meio da piora do quadro clínico do paciente durante a utilização adequada do medicamento (COMMITTEE OF EXPERTS ON MANAGEMENT OF SAFETY AND QUALITY IN HEALTH CARE, 2005; ROSA; PERINI, 2003).

A figura 1 reúne os conceitos e definições de eventos adversos a medicamentos, reações adversas e erros de medicação (ROMANO-LIEBER, 2009).

Figura 1 – Relação entre eventos adversos a medicamentos, reações adversas e erros de medicação. Fonte: ROMANO-LIEBER, 2009.

As interações medicamentosas são definidas como uma resposta, farmacológica ou clínica, diferente da esperada para o uso que ocorre devido à administração de combinação de medicamentos, sendo essa

resposta diferente do efeito esperado dos fármacos quando atuam isoladamente (FUCHS; WANNMACHER, 1998).

O termo interação medicamentosa potencial (IMP) foi utilizado para definir a possibilidade de um fármaco alterar a intensidade dos efeitos farmacológicos de outro, quando administrados simultaneamente (HARDMAN; LIMBIRD; GILMAN, 1996).

Medicamentos de uso inapropriado em idosos são aqueles cujo risco potencial de eventos adversos a medicamentos supera o provável benefício da sua utilização em idosos (BEERS et al., 2003).

O emprego de combinações entre medicamentos é amplamente difundido e, muitas vezes, benéfico, necessário ou de fácil monitoramento para prevenção de danos bem como o uso de alguns medicamentos que podem representar um risco maior entre os idosos também pode ser inevitável (falta de alternativa terapêutica) ou considerado adequado diante de uma relação risco-benefício. Em ambas as situações, há descrição dos riscos e conseqüências na literatura, assim, **se o uso resultar em danos**, passam a ser considerados eventos adversos a medicamentos do tipo erros de medicação ou evento adverso evitável (ROSA; PERINI, 2003) – figura 2.

Figura 2 – Interações medicamentosas e medicamentos inapropriados em idosos como eventos adversos a medicamentos evitáveis.

Evento adverso a medicamento evitável é definido como qualquer EAM causado por erros passíveis de prevenção por meio de sistemas, processos ou tecnologias, como por exemplo, o uso de programas informatizados que emitam alertas; a prescrição eletrônica; a conferência dos dados do paciente e do medicamento antes da administração; a triagem das prescrições médicas por farmacêutico clínico e o emprego do código de barras (OTERO LÓPEZ et al., 2003).

Os critérios para classificar EAM segundo a possibilidade de que sejam evitados, propostos por Schumock e Thorton (1992) e adaptados por Otero López e Dominguez-Gil (2000), são baseados em 12 perguntas que se respondidas de forma afirmativa caracterizam a possibilidade de evitar o EAM, conforme descrito em quadro 1.

Quadro 1 – Critérios para classificação dos Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) segundo a possibilidade de serem evitados.

<p>1- <u>Considerando a situação clínica do paciente, o medicamento implicado no EAM é inapropriado?</u></p> <p>2- <u>Considerando a idade, o peso ou a doença do paciente, a dose, a via ou a frequência de administração são inapropriadas?</u></p> <p>3- <u>A duração do tratamento é inferior ou superior a estabelecida para a indicação?</u></p> <p>4- <u>Foi omitida a realização dos controles clínicos necessários para o seguimento do tratamento?</u></p> <p>5- <u>O paciente havia apresentado anteriormente uma reação alérgica ou um evento adverso similar com o medicamento ou com outros que apresentem reação cruzada ou que tenham o mesmo mecanismo de ação?</u></p> <p>6- <u>O EAM foi uma consequência de algum tipo de interação?</u></p> <p>7- <u>Foram determinadas concentrações séricas do medicamento potencialmente tóxicas ou valores anormais em outras provas laboratoriais utilizadas para controlar o tratamento?</u></p> <p>8- <u>Foi omitido tratamento preventivo necessário para evitar a aparição do evento adverso, tendo o paciente cumprido os critérios para recebê-lo?</u></p> <p>9- <u>O EAM foi consequência de dispensação errônea?</u></p> <p>10- <u>O EAM foi consequência de erro de administração do medicamento?</u></p> <p>11- <u>O EAM é consequência de uma automedicação incorreta?</u></p> <p>12- <u>O EAM foi consequência de alguma outra circunstância que pode ser considerada um erro?</u></p>
--

As questões sublinhadas referem-se ao uso de medicamento inapropriado em idoso (1) e ao emprego de interações medicamentosas sem o monitoramento necessário ou ajuste de dose (4, 6 e 8), destacando o fato de que os EAM são passíveis de prevenção.

O custo anual estimado da morbidade e mortalidade devido aos EAM, nos Estados Unidos, é estimado entre 76,6 a 136 bilhões de dólares (JOHNSON; BOOTMAN, 1995; PHILLIPS et al., 2001).

Segundo Leape et al. (1991), Kellogg e Havens (2003), Peth (2003) e von Laue et al. (2003), a ocorrência de EAM entre pacientes internados atinge cerca de um milhão de pacientes por ano nos Estados Unidos (EUA),

dos quais 140.000 morrem anualmente, taxa de mortalidade superior à atribuída aos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), câncer de mama ou atropelamentos (KOHN et al., 2001).

EAM seriam responsáveis por, em média, 5,5% das admissões hospitalares nos EUA, segundo revisão de 36 artigos realizado por Einarson (1993). Estudo realizado no Canadá relatou que eventos adversos estavam associados a 7,5% das 2,5 milhões de admissões hospitalares anuais e a 1521 dias de hospitalização adicionais. Além disso, 185000 admissões foram associadas a eventos adversos e cerca de 70000 eram potencialmente evitáveis (BAKER et al., 2004).

Andrews et al. (1997), em estudo observacional, verificou que 45% dos pacientes hospitalizados experimentaram algum problema com medicamento e 17% sofreram eventos que aumentaram o tempo de permanência hospitalar ou resultaram em problemas mais graves. Classen et al. (1997) verificaram que a média de permanência dos pacientes internados que não sofreram nenhum tipo de evento adverso foi de 4,46 dias, aumentando para 7,69 dias se comparada aos pacientes que sofreram, em estudo de caso-controle em hospitais americanos.

EAM em idosos são responsáveis por aproximadamente 10% das consultas de urgência nos EUA (BEARD, 1992; HANLON, 1997; HOHL et al., 2001). Em estudo realizado no departamento de emergência do Hospital Universitário de Toulouse (sudoeste da França), 6,1% das admissões ocorreram devido a EAM em idosos (OLIVIER et al., 2009).

Em um ano de estudo em ambulatório para idosos, o índice de EAM foi de 50.1 por 1000 pessoas, sendo que 38% dos 1523 EAM estudados foram considerados graves, com risco de vida ou fatais (GURWITZ et al., 2003). Além disso, seriam responsáveis por 2,4% a 20% das admissões hospitalares entre idosos (BERO, 1991; HANLON, 1997, van der HOOFT et al., 2006).

Estudo espanhol relata que 1 em cada 3 pacientes atendidos devido no departamento de emergências apresentam EAM, e que destes, 73,13% são evitáveis. O número de medicamentos utilizados e a idade dos pacientes foram associados à maior risco de ocorrência de EAM (PAREJO, 2003).

No Brasil, ainda são escassos os estudos sobre a incidência de eventos adversos a medicamentos apesar da implementação do projeto Hospitais Sentinelas, que atua nas áreas de *tecnovigilância*, *farmacovigilância* e *hemovigilância*, em 2002.

Os estudos têm priorizado a investigação de fatores que podem aumentar a frequência dos EAM por meio de análise de qualidade da prescrição médica e dos processos de distribuição, dispensação e/ou administração de medicamentos (CARVALHO et al., 2003; CARVALHO et al., 2002; CASTRO et al., 2003; LIMA; CASSIANI et al., 2004; MEINERS, BERGSTEN-MENDES, 2001; MIASSO et al., 2006; SANO et al., 2002).

Em um hospital de ensino de média complexidade no Rio de Janeiro, a incidência de eventos adversos foi de 12,7%, dos quais 69% foram considerados evitáveis. Os eventos adversos relacionados a medicamentos corresponderam a 5,5% do total de casos (MENDES JUNIOR, 2007).

Segundo dados de estudo realizado em cinco unidades de medicina interna do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, um hospital universitário com 738 leitos, dos 333 pacientes estudados, aproximadamente 43% apresentaram pelo menos uma suspeita de evento adversos a medicamentos. Desses eventos, 80,3% manifestaram-se durante o período de hospitalização (CAMARGO; FERREIRA; HEINECK, 2006).

De acordo com Carvalho-Filho et al. (1998), 32,1% dos eventos adversos entre idosos hospitalizados no município de São Paulo estavam relacionados a medicamentos. Estudo realizado em hospital universitário de alta complexidade de Campinas reportou que as RAM foram responsáveis

por 6,6% das admissões hospitalares em 1999 (PFAFFENBACH; CARVALHO; BERGESTEN-MENDES, 2001).

3.3 – MEDICAMENTOS DE USO INAPROPRIADO EM IDOSOS

Espera-se que o número mundial de idosos (idade acima dos 60 anos) quase triplique entre 2005 e 2050, passando de 672 milhões a aproximadamente 1,9 bilhões (UNITED NATIONS, 2005). Nos países desenvolvidos, 20% da população têm mais de 60 anos e deve chegar a 32% em 2050. Nos países em desenvolvimento a proporção chegou a 8% em 2005 e deve ficar próxima de 20% em 2050 (UNITED NATIONS, 2005).

Segundo dados dos censos de 1980, 1991 e 2000, a população acima dos 60 anos de idade têm aumentado em número e proporção em relação as outras faixas etárias. Em 1980, o número de pessoas acima dos 60 anos era de 7,2 milhões, representando 6,1% da população, saltando para 10,7 milhões (7,3%) em 1991, 14,5 milhões (8,6%) em 2000 e a estimativa é de acumule 19,4 milhões (10,1%) em 2009 (DATASUS, 2008).

O aumento do número de idosos tem como consequência o aumento do número de admissões hospitalares, do tempo de internação e farmacoterapia com um número maior de fármacos devido às doenças de base (STEINMAN et al., 2006).

A prescrição de medicamentos considerados inapropriados para utilização em idosos tem sido foco de discussão e estudo em âmbito mundial porque esses fármacos apresentam maior risco potencial de eventos adversos (CHANG, 2005; FIELD, 2004; HANLON, 1997; PAGE, 2006; ZHAN, 2001).

O desenvolvimento de critérios de definição e listas específicas de medicamentos considerados potencialmente inapropriados para idosos, desde os anos 90, tais como os critérios de Beers, tornou relativamente fácil

o estudo de prescrições (FICK et al., 2003; ZHAN et al., 2001). Além disso, comparado a outros fatores preditivos para ocorrência de eventos adversos, a prescrição médica representa um alvo interessante para intervenções.

Entre os medicamentos incluídos nos critérios de Beers estão fármacos considerados ineficazes ou que apresentam risco potencial superior aos potenciais benefícios. A lista inclui fármacos como amiodarona, amitriptilina, butilescopolamina, ciclobenzaprina, clonazepam, clorpropamida, dexclorfeniramina, diazepam, digoxina, fluoxetina, metildopa, óleo mineral, sulfato ferroso, entre outros (FICK et al., 2003).

Uma revisão de estudos publicados entre 1997 e 2001 concluiu que a prevalência de prescrição de medicamentos de uso inapropriado em idosos foi de 40% em pacientes institucionalizados e 21% entre os da comunidade (LIU; CHRISTENSEN; 2002). Estudo realizado em Emilia-Romagna observou que 18% da população idosa apresentavam uma ou mais prescrições de medicamentos de uso inapropriado (MAIO et al., 2006).

Em estudo realizado em hospital escola brasileiro observou-se que 115 pacientes - 61,8% da população estudada -, apresentou ao menos uma reação adversa a medicamento e que para cerca de um quarto desses pacientes foram prescritos medicamentos considerados inapropriados para uso em idosos. Por meio de regressão logística múltipla verificou-se que os fatores de risco significativos para a ocorrência de reações adversas foram: número de diagnósticos, número de medicamentos e uso de medicamentos de uso inapropriado em idosos (PASSARELLI; JACOB-FILHO; FIGUERAS, 2005).

3.4 – INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os efeitos desejáveis e indesejáveis dos medicamentos estão geralmente relacionados com sua concentração no sítio de ação, que por

sua vez está relacionada a dose administrada, absorção do fármaco, distribuição, metabolismo e/ou excreção. (HUANG et al., 2007)

Sempre que dois fármacos são co-administrados, uma interação fármaco-fármaco pode ocorrer. Esta pode ser uma interação química direta (interação farmacêutica), ou pode afetar a concentração do fármaco por influenciar os processos de absorção, distribuição, metabolismo e/ou eliminação (interações farmacocinéticas) ou um aumento ou atenuação dos efeitos farmacológicos (interações farmacodinâmicas) (FUHR et al., 2008).

De particular importância para as interações medicamentosas são as vias metabólicas de eliminação, sobretudo a família de enzimas do citocromo P450. As enzimas podem ser inibidas ou induzidas pelo uso concomitante de fármacos resultando na alteração da, tendo como concentração do fármaco ou metabólito no tecido ou sangue; formação de metabólitos tóxicos ou ativos ou aumento da exposição a um composto de origem tóxico interferindo diretamente na segurança e /ou eficácia do tratamento farmacoterapêutico (HUANG et al., 2007).

Há também interações medicamentosas relacionadas ao transporte dos fármacos, como por exemplo, aquelas que inibem ou induzem as proteínas de transporte, tais como glicoproteína P (HUANG et al., 2007).

A figura 3 traz um resumo dos tipos de interações medicamentosas de acordo com seu mecanismo (TATRO, 2008).

Figura 3 – Classificação das interações medicamentosas de acordo com seu mecanismo.

Segundo TATRO (2008), as interações podem resultar em efeitos benéficos ou prejudiciais. A interação medicamentosa pode se mover entre os extremos, desde a geração de risco desnecessário ao paciente até a necessidade da interação para que a terapia seja eficaz.

São consideradas interações benéficas ou desejáveis quando há melhora da eficácia terapêutica ou redução dos efeitos adversos. O

conhecimento da interação medicamentosa muitas vezes pode ser utilizado como vantagem terapêutica, como a administração de ritonavir e saquinavir, aumentando a biodisponibilidade em mais do saquinavir em mais de 50 vezes, observação que pode ser usada para permitir doses ótimas dos dois agentes quando em combinação (HUANG; LESKO; WILLIAMS, 1999).

As interações prejudiciais ou indesejáveis ocorrem quando há aumento exagerado dos efeitos farmacológicos dos princípios ativos, ou estes se antagonizam a ponto de anular, mesmo que parcialmente, seus efeitos terapêuticos (TATRO, 2008). Idealmente, deveriam ser evitadas, portanto, devem ser empregadas *cuidadosamente, quando há indicação apropriada para seu uso*, monitorando o paciente e reajustando a dose para evitar a ocorrência de EAM (TATRO, 2008). Quando a interação medicamentosa resulta em dano ao paciente passa a ser um erro de medicação (OTERO LÓPEZ et al., 2003), conforme descrito em figura 4.

Figura 4 – Interações medicamentosas potenciais e o processo que leva a evento adverso evitável.

As interações medicamentosas podem ser classificadas de acordo com a gravidade, início da reação e documentação disponível, com algumas

diferenças quanto às categorias utilizadas na classificação para cada um dos quesitos, de acordo com o *software* ou literatura consultado. A figura 5 traz o método de classificação do banco de dados *Micromedex® DrugReax®* e o adotado por Tatro (2008).

<i>Micromedex® DrugReax®</i>		Tatro, 2008	
GRAVIDADE	CONTRA-INDICADA	GRAVIDADE	GRAVE
	GRAVE		MODERADA
	MODERADA		MENOR
	MENOR		
DOCUMENTAÇÃO	EXCELENTE	DOCUMENTAÇÃO	ESTABELECIDA
	BOA		PROVÁVEL
	RAZOÁVEL		SUSPEITA
	POBRE		POSSÍVEL
	IMPROVÁVEL		SEM CORRELAÇÃO SEGURA
INÍCIO DA REAÇÃO	RÁPIDO	INÍCIO DA REAÇÃO	IMEDIATO
	DEMORADO		TARDIO
	NÃO ESPECIFICADO		

Figura 5 – Classificação de interações medicamentosas segundo o banco de dados *Micromedex® DrugReax®* e Tatro (2008).

O Departamento de Farmacologia do Hospital de Huddinge de Estocolmo, Suécia, elaborou um sistema de classificação da relevância clínica das interações medicamentosas (SJÖQVIST, 1997), estabelecendo 4 níveis de relevância:

A - provavelmente não há relevância clínica;

B - a relevância clínica não foi completamente estabelecida;

C - a interação pode modificar o efeito do fármaco, portanto pode ser necessário o ajuste de dose individual, e/ou determinação da concentração plasmática do fármaco;

D - a interação pode ter consequências clínicas graves, tais como efeitos adversos graves, ausência de efeito ou efeitos modificados, pode ser difícil o controle pelo ajuste de dose individual.

Os fatores que contribuem para que uma interação medicamentosa seja considerada clinicamente relevante são:

- ✓ índice ou margem terapêutica do fármaco: uma ampla margem terapêutica permite grandes variações plasmáticas sem que ocorram EAM. Os medicamentos com margem terapêutica estreita são mais suscetíveis a produção de EAM resultantes de interação fármaco-fármaco;
- ✓ afinidade da enzima ao fármaco: uma alta afinidade previne o deslocamento por outro fármaco;
- ✓ dose utilizada: altas doses de um fármaco requer doses ainda maiores do outro fármaco que interage, para produzir o deslocamento;
- ✓ fatores relacionados ao paciente: idade, sexo, doença, polifarmácia etc.

A interação medicamentosa clinicamente relevante, segundo a Agência Europeia de Medicamento, é a que ocorre entre dois fármacos utilizados e obriga a alteração de dose ou outro tipo de intervenção (UNGER; KASCHINA, 2003). Ela pode se tornar um problema terapêutico de acordo com a extensão da alteração provocada (FUHR et al., 2008).

Interações medicamentosas são causas comuns de eventos adversos evitáveis, com 20% a 30% dos EAM atribuídos a elas (KUHLMANN; MUCK, 2001). Peterson e Bates (2001) consideram poucos estudos disponíveis sobre a frequência de interações medicamentosas que resultaram em eventos adversos clinicamente relevantes. Entretanto, os estudos disponíveis sugerem que seja reduzido o número de interações que causam EAM, porém quando ocorrem, podem ameaçar a vida dos pacientes.

Bonetti e colaboradores (2000) observaram que cerca de 6% das hospitalizações foram causadas por eventos adversos relacionados a medicamentos, sendo 20% dessas internações devido a interações medicamentosas.

Em revisão recente, Becker et al. (2007) sugerem que aproximadamente 0,05% das visitas às emergências, 0,6% das admissões hospitalares e 0,1% das re-hospitalizações, nos EUA, são devido aos EAM causados por interações medicamentosas.

De acordo com outro estudo americano, 1% de todas as admissões hospitalares teve sua origem em interações medicamentosas (PIRMOHAMED et al., 2004). A proporção de admissões hospitalares resultando de IM varia de 0 a 4,4% na Espanha (OTERO LÓPEZ et al., 2006).

Estudos sugerem que 37% a 60% dos pacientes internados apresentem uma interação medicamentosa potencial (IMP) na admissão (COSTA, 1991; GOSNEY; TALLIS, 1984; MANCHON et al., 1989; MITCHEL; SCHNEIDER; MION; FRENGLEY, 1992; SHINN; SHEWSBURY; ANDERSON, 1983; STANASZEK; NICHOLS, 1979).

As interações medicamentosas não apresentam manifestações clínicas específicas e não se restringem a um grupo de fármacos, porém é possível estabelecer alguns fatores de risco relacionados ao paciente e ao medicamento, conforme descrito em tabela 1 (MARTIN et al., 2002).

Tabela 1 – Características de pacientes e fármacos com maior risco para interações medicamentosas

Paciente	Fármacos
Polifarmácia	Rota metabólica única
Idoso*	Margem terapêutica estreita
Gênero feminino	Metabolismo de primeiro passo elevado
Doença crônica grave*	Reações adversas dependentes de dose
Insuficiência renal	

*Provavelmente relacionado ao uso de um número maior de medicamentos

Os pacientes idosos apresentam condições – polifarmácia, comorbidades e alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas devido ao envelhecimento – contribuindo para que uma interação medicamentosa que pode passar despercebida em um adulto jovem possa se manifestar como EAM grave no idoso ou ser interpretada erroneamente como piora da doença, falta de adesão ao tratamento ou ineficácia de alguns dos fármacos (SEYMOUR; ROUTLEDGE, 1998).

Para Kohler et al. (2000) as interações medicamentosas são as maiores contribuintes para hospitalização devido a EAM, especialmente em pacientes idosos e os que fazem uso de quatro ou mais medicamentos (polifarmácia). Mais de 15% dos pacientes idosos hospitalizados podem experimentar eventos adversos de gravidade leve a moderada – que não colocam a vida do paciente em risco, como resultado de interações entre medicamentos (RASCHETTI et al., 1999).

O risco de interação medicamentosa aumenta 1,029 vezes por cada ano de vida ou 1,786 vezes por cada 20 anos, oscilando entre 1,5 e 64,2% o risco de interação ao longo da vida (EGGER et al., 2003).

Estima-se que a frequência de interações medicamentosas varie de 3 a 5% nos pacientes em uso de alguns fármacos, chegando a 20% nos pacientes em uso de 10 a 20 fármacos. Janchawee et al. (2005) observaram que a chance de interação aumenta 2,831 vezes por medicamento adicionado a terapia, chegando próximo de 100% para pacientes em uso de 8 ou mais medicamentos.

Como a maioria dos pacientes hospitalizados recebe pelo menos 6 fármacos, a importância deste problema é incontestavelmente significativa (FONSECA, 2001; HARDMAN; LIMBIRD; GILMAN, 1996) e com a introdução de novos fármacos na terapia, o risco de eventos adversos aumenta (HEININGER-ROTHBUCHER, 2001, HERR et al., 1992).

Estima-se que um em cada duzentos pacientes hospitalizados, nos EUA, tenha um evento adverso grave devido a uma interação medicamentosa e que uma em cada dez mil mortes ocorridas no hospital possa ser atribuída a interações medicamentosas (FUHR et al., 2008). Estudos relatam que 2,2% a 65% dos pacientes internados podem ter uma ou mais interações potenciais prescritas (BEERS et al., 1990; GRÖNROSS, 1997; HEININGER-ROTHBUCHER, 2001, HERR, 1992; WILTINK 1998).

Estudo realizado em 11 hospitais norte-americanos, em um período de 6 meses, detectou 334 erros, causa de 264 eventos adversos a medicamentos. O desconhecimento do fármaco e das interações medicamentosas foi responsável por 29% dos erros e o desconhecimento das condições do paciente por 12%, alergias, doenças pré-existentes que poderiam contra indicar o fármaco (LEAPE et al., 1995).

Egger et al. (2003) observaram que 300 pacientes, 60% da população estudada, apresentaram pelo menos uma interação medicamentosa potencial na alta hospitalar. Das 747 interações medicamentosas potenciais, 402 (53,8%) foram “novas”, ou seja, decorrentes de mudanças na farmacoterapia do paciente durante a hospitalização. Destas, 72 (17,9%) foram potencialmente menos importantes, 281 (69,9%) de importância moderada e 49 (12,2%) graves.

Dias (2001), em estudo realizado em hospital das forças armadas em Campinas, analisou 400 prescrições. Observou prevalência de 38% de interações medicamentosas. Segundo Meiners e Bergsten-Mendes (2001), entre os 332 pacientes do setor de pediatria em um hospital de Brasília, foi observada prevalência de 32% para interações medicamentosas de importância clínica. Miyazaka e Atallah (2003) analisaram 6844 prescrições de pacientes uma unidade psiquiátrica de um hospital público de São Paulo, observando frequência de 21,3% para interações medicamentosas, sendo que 25% envolviam agentes psicoativos.

Meneses e Monteiro (200) relataram frequência de interações fármaco-fármaco potenciais em 90 a 95% dos pacientes internados em duas unidades de terapia intensiva de hospitais de Fortaleza. Lima e Cassiani (2009) pesquisaram as interações fármaco-fármaco em UTI de hospital universitário de Fortaleza, identificando prevalência de 72,5% de pacientes com interações medicamentosas. Hammes et al. (2008) verificaram prevalência de 87,9% de interações medicamentosas em 140 pacientes investigados em unidade de terapia intensiva de hospital de Santa Catarina.

Em hospital universitário de média complexidade em Londrina, ao estudar a frequência de interações medicamentosas potenciais entre os pacientes das clínicas de cuidado não intensivo adulto, Cruciol-Souza (2006) observou que 49,7% das 1785 prescrições estudadas apresentavam pelo menos uma interação medicamentosa.

Há ainda outros estudos brasileiros sobre o uso de medicamentos em pacientes psiquiátricos, uso de benzodiazepínicos, antimicrobianos e interações medicamentosas entre fármacos ou populações específicas (AUCHEWSKI et al., 2004; CORRÊA; ANDRADE; RANALI, 1998; MARCOLIN; CANTARELLI, GARCIA JUNIOR, 2004; GUASTALDI; 2006; SUCAR, 2000; SUCAR; BOTELHO; BRANDÃO NETO, 2002).

A frequência de interações medicamentosas é muito diferente entre os estudos devido, entre outros fatores, a discrepância nas informações das bases de dados sobre interações medicamentosas. Em trabalho realizado sobre 5 bases de dados, observou-se que a qualidade dessas era muito desigual e a concordância entre os conteúdos escassa (MINH; McCART; TSOUUROUNIS, 2003), porque era muito difícil aferir um significância clínica real a cada uma das interações (ABARCA et al., 2004). Abarca e colaboradores (2004) investigaram a inclusão de interações graves em 4 compêndios de medicamentos amplamente utilizados. Das 406 interações graves investigadas, 72% foram listadas em apenas um compêndio.

Em estudo que avaliou 24 bases de dados para interações. O grande número de bases de dados sobre o tema (54) revela o grande interesse pelo assunto e a falta de um padrão internacional definido. Somente 9 das 24 bases cumpriram os critérios mínimos de qualidade, destacando-se entre elas a grande heterogeneidade no formato de classificação dos critérios documentação e gravidade (RODRIGUEZ-TEROL et al., 2009) .

Em formato de livro, Drug Interaction Facts e Hansten, são muito bem pontuadas e referidas. O *Micromedex® DrugReax®* obtêm altas pontuações (MINH; McCART; TSOUUROUNIS, 2003; RODRIGUEZ-TEROL et al., 2009).

3.5 – EQUIPE MULTIDISCIPLINAR

O processo de utilização do medicamento pode ser descrito em etapas gerais que incluem a prescrição médica, a dispensação e administração do medicamento e acompanhamento farmacoterapêutico do paciente. Em cada uma delas, há oportunidades para evitar que os eventos adversos a medicamentos cheguem ao paciente. Os profissionais envolvidos em cada etapa podem ser contribuir de maneira significativa para a garantia da segurança do paciente (GRIZZLE et al., 2007).

É importante compreender que os erros de medicação (eventos adversos evitáveis) podem ocorrer em qualquer um dos processos envolvidos no sistema de utilização de medicamentos. Desse modo, a segurança dependerá do funcionamento de cada um dos processos e da integração entre os profissionais envolvidos – equipe multidisciplinar. Destacando-se as ações integradas de enfermeiros, farmacêuticos e médicos (OTERO LÓPEZ et al., 2003).

A inclusão de especialistas em medicamentos nas equipes médicas tem contribuído com o ponto de vista farmacêutico das questões terapêuticas, levando a resultados mais seguros e eficazes ao paciente

(CALABRESE et al., 2003; KASSAM et al., 2001; KENDALL, 2003; MORRISON; WETHEIMER, 2001).

Dentro de uma nova visão profissional da atividade do farmacêutico, surgiu nas duas últimas décadas, a especialidade de farmacêutico clínico. Este participa de todos os estágios relacionados aos processos de utilização de medicamentos nas instituições de saúde desde a prescrição, a dispensação, a administração, a monitorização até os efeitos apresentados pelo paciente (STORPIRTIS; RIBEIRO; MARCOLONGO; 2000).

A atividade do profissional farmacêutico em nosso meio é ainda pouco difundida, embora esteja bem consolidada nos Estados Unidos e em países da Europa. Um trabalho americano de revisão da literatura, entre 305 estudos publicados no período de 1974 a 1984, mostrou a enorme aceitação das recomendações farmacêuticas que, freqüentemente, resultaram em terapia medicamentosa mais adequada, com melhora da qualidade da assistência e, quando apropriado, redução de custos do tratamento (DASTA, 1994). Nesta revisão, um dos aspectos estudados mostrou que os médicos aceitaram 89% das recomendações farmacoterapêuticas realizadas pelos farmacêuticos, sem nenhuma diferença na taxa de mortalidade quando comparada as recomendações não aceitas.

3.6 - EDUCAÇÃO CONTINUADA

Estudo realizado por Boechat (1991) mostrou que as interações mais freqüentes não ocorreram com os novos fármacos, mas sim com os bem conhecidos e de uso rotineiro. O conhecimento dos mecanismos das interações é de suma importância para a tomada de decisão médica, podendo levar a suspensão de um ou mais medicamentos. Existem interações potenciais de importância clínica definida, e o médico precisa estar alerta para esta possibilidade (HARDMAN; LIMBIRD; GILMAN, 1996).

Jyh (2005) entrevistou médicos brasileiros e a grande maioria deles relatou que sua formação acadêmica em farmacologia foi inadequada para fornecer as bases para a farmacoterapia na prática profissional. Além disso, a maioria não se preocupa em conhecer as propriedades farmacológicas dos medicamentos e possíveis interações medicamentosas antes da prescrição.

Estudo realizado com uma equipe médica do Sul da Califórnia avaliou a capacidade desses profissionais médicos para reconhecer interações entre pares de fármacos e o seu grau de importância. Foram caracterizados corretamente somente 44% dos pares de medicamentos questionados, 53% das possíveis interações e 54% das associações contra-indicadas (GLASSMAN et al., 2002).

A habilidade para identificação de interações medicamentosas perigosas é uma faceta crítica para o trabalho do farmacêutico. A dificuldade na prática clínica atual não é a falta de informação, mas o excesso, que dificulta a pesquisa, seleção e síntese para auxiliar na decisão (SAVERNO et al., 2009).

A adoção de sistemas de prescrição eletrônica de medicamentos com suporte à decisão clínica pode reduzir significativamente a ocorrência de eventos adversos a medicamentos, melhorando a qualidade e eficiência do tratamento farmacológico (BATES et al., 2001).

O uso desses sistemas tem representado avanço, porém uma vez que um grande número de combinações não resultará em eventos adversos ou ação reduzida do medicamento, é necessária a avaliação da relevância clínica dos achados para que análise não se torne um procedimento ineficaz e consumidor de tempo (GLINTBORG; ANDERSEN; DALHOLF, 2005; PENG et al., 2003).

Apesar da evidência da efetividade da prescrição eletrônica e dos sistemas de suporte de decisão clínica para a segurança do paciente, pesquisas têm demonstrado que os médicos ignoram os alertas sobre IM

emitidos por esses mecanismos. Uma das principais razões apresentadas pelos profissionais é a falta de informação objetiva sobre a relevância clínica das IM e suas conseqüências (WEINGART et al., 2003; HSIEH et al., 2004). É essencial estabelecer diferentes níveis de alertas do sistema com o prescritor, baseados na extensão e gravidade do risco ao paciente (BATES et al., 2001).

Segundo estudo realizado na Espanha em 2007, a prescrição eletrônica estava implantada em apenas 22,4% dos hospitais (BERMEJO; PÉREZ, 2007).

Softwares on line e compêndios são comumente empregados pelos farmacêuticos para identificação de Interações medicamentosas. O problema é que essas fontes identificam tanto as interações clinicamente relevantes como as outras, desafiando o profissional a interpretar os riscos da interação (CHUI, 2000; PENG et al., 2003).

Desse modo, é importante que as instituições busquem alternativas que possam contribuir para a disseminação de informação confiável e seletiva ao perfil de prescrição. Um exemplo é o emprego de instrumento educativo para auxílio na detecção de interações medicamentosas clinicamente relevantes, identificadas nas prescrições da própria instituição.

4 - MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 - TIPO DE ESTUDO

A pesquisa compreende um estudo retrospectivo, descritivo e observacional de análise dos fármacos prescritos aos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP).

4.2 - LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Trata-se de um hospital público voltado principalmente à medicina de média complexidade, com cerca de 300 leitos e que atende a comunidade da Universidade de São Paulo (USP) e Butantã.

A Clínica Médica Adulto possui 44 leitos, com média de ocupação de 85,5% no ano de 2005. As prescrições são elaboradas por residentes, sob a supervisão de assistente (médico do HU-USP), manualmente, com vigência de 24 horas. Adendos de prescrição são contados como nova prescrição pelo Serviço de Farmácia, superestimando o número de prescrições geradas.

No Serviço de Farmácia, a prescrição médica é avaliada por um farmacêutico clínico (triagem), podendo surgir dúvidas ou a detecção de problemas em relação à farmacoterapêutica. Nesse caso, confirma-se a prescrição com o prescritor ou realiza-se uma intervenção face-a-face. Após a triagem da prescrição médica, essa é encaminhada ao setor de dispensação para que seja preparada a dose unitária dos medicamentos a serem dispensados, conforme descrito na figura 6 (STORPIRTIS et al, 2008).

Figura 6 – Prescrição médica e o sistema de dispensação de medicamentos adotado pelo Serviço de Farmácia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

4.3 – CASUÍSTICA

No ano de 2005, a Clínica Médica gerou um total de 15.776 prescrições (Serviço de Farmácia – HU-USP). Considerando o número total de prescrições igual a 16000, que a frequência do evento interações medicamentosas potenciais na literatura varia de 1 a 66% (foi adotada a frequência de 50% para que o cálculo resultasse em um maior número de prescrições na amostra), atendendo a um intervalo de confiança de 95% e variação máxima aceitável de 2%, foi estabelecido que seriam necessárias 2088 prescrições para composição da amostra. Para o cálculo foi utilizado o *software R®*, versão 2.7.1.

4.4 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas as prescrições de todos os pacientes que estiveram internados na Clínica Médica do Hospital Universitário entre março e agosto de 2006.

Excluíram-se da análise prescrições de pacientes com idade inferior a 18 anos, pacientes sem prescrição de medicamento ou com prescrição, somente, de soro fisiológico. Para a análise das interações medicamentosas potenciais foram excluídas as prescrições com apenas um medicamento.

4.5 – COLETA E ORGANIZAÇÃO DOS DADOS

Foram coletados dos prontuários médicos os seguintes dados: data, identificação do paciente (nome, gênero e idade), comorbidades (hipertensão arterial sistêmica– HAS – e Diabetes Mellitus – DM), durante o período de internação dos pacientes na Clínica Médica.

Após a alta foram coletados o diagnóstico principal, descrito no resumo de alta, e o tempo de internação. O diagnóstico foi classificado, posteriormente, segundo o código internacional de doenças da décima

Para a coleta de dados referentes ao paciente e fármacos utilizados durante o período de internação, utilizou-se formulário padrão “Acompanhamento Farmacoterapêutico” (Apêndice A).

As informações obtidas dos prontuários e prescrições médicas foram transcritas para banco de dados Excel®, separadas em planilhas para melhor organização – figuras 7 a 9: caracterização biodemográfica e clínica, fármacos prescritos durante a internação e prescrições diárias, respectivamente.

DADOS PACIENTES [Modo de Compatibilidade] - Microsoft Excel

Início Inserir Layout da Página Fórmulas Dados Revisão Exibição

Calibri 9 A A

Quebrar Texto Automaticamente

Geral

Número

Formatação Condicional

Estilo como Tabela

Estilos de Célula

Inserir Excluir Formatar

Células

Classificar e Filtrar Selecionar Edição

B12 ALZIRA MARIA DO NASCIMENTO

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
CODIGO	NOME	RH	SEXO	IDADE	INTERNAÇÃO	DIAGNÓSTICO	HAS	DM				
1												
2	1	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	M	54	3	ICC	S	S			
3	2	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	M	69	2	DENGUE	N	N			
4	3	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	F	28	4	PIELONEFRITE	N	N			
5	4	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	M	34	5	EMBOLIA PULMONAR	N	N			
6	5	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	F	20	6	CELULITE	N	N			
7	6	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	F	67	3	ANGINA	S	S			

Figura 7 – Caracterização biodemográfica e clínica dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006 - Modelo de Planilha Excel®.

The screenshot shows an Excel spreadsheet titled "DADOS PACIENTES [Modo de Compatibilidade] - Microsoft Excel". The spreadsheet contains a table with columns for drug codes and names. The data is organized into three groups of three columns each, labeled "CODIGO" and "MEDICAMENTOS".

CODIGO	MEDICAMENTOS	CODIGO	MEDICAMENTOS	CODIGO	MEDICAMENTOS
1	ACETILCISTEINA	3	CAPTOPRIL	4	DICLOFENACO
1	ACIDO ACETILSALICILICO	3	CARVEDILOL	4	DIPIRONA
1	CARVEDILOL	3	CIPROFLOXACINO	4	TRAMADOL
1	FERRO	3	ESPIRONOLACTONA	5	DIPIRONA
1	FUROSEMIDA	3	FLUCONAZOL	5	OXACILINA
1	HEPARINA	3	HIDRALAZINA		
1	HIDRALAZINA	3	HIDROCLOROTIAZIDA		
1	INSULINA	3	HIDROXIDO DE ALUMINIO		
1	ISOSSORBIDA	3	ISOSSORBIDA		
2	PENICILINA	3	METRONIDAZOL		
		3	NORFLOXACINO		
		3	OLEO MINERAL		
		3	RANITIDINA		
		3	VARFARINA		

Figura 8 – Fármacos prescritos durante a internação na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006 - Modelo de Planilha Excel®.

The screenshot shows an Excel spreadsheet titled "DOUTORADO- BANCO 0508209 (2) [Modo de Compatibilidade] - Microsoft Excel". The spreadsheet contains a table with columns for dates and drug names. The data is organized into four groups of four columns each, labeled with dates and drug names.

23/mar	24/mar	25/mar							
1 ACIDO ACETILSALICILICO	CARVEDILOL	ACETILCISTEINA							
1 FUROSEMIDA	FUROSEMIDA	CARVEDILOL							
1 HIDRALAZINA	HEPARINA	FERRO							
1 INSULINA	HIDRALAZINA	FUROSEMIDA							
1 ISOSSORBIDA	INSULINA	HIDRALAZINA							
1	ISOSSORBIDA	ISOSSORBIDA							
4/abr	5/abr	6/abr							
2 PENICILINA	PENICILINA	PENICILINA							
10/abr	11/abr	12/abr	13/abr						
3 CAPTOPRIL	CAPTOPRIL	CAPTOPRIL	CAPTOPRIL						
3 CIPROFLOXACINO	CIPROFLOXACINO	CARVEDILOL	CARVEDILOL						
3 ESPIRONOLACTONA	ESPIRONOLACTONA	CIPROFLOXACINO	CIPROFLOXACINO						
3 HIDRALAZINA	HIDROCLOROTIAZIDA	ESPIRONOLACTONA	ESPIRONOLACTONA						
3 ISOSSORBIDA	OLEO MINERAL	HIDROCLOROTIAZIDA	FLUCONAZOL						
3 NORFLOXACINO	VARFARINA	HIDROXIDO DE ALUMINIO	HIDROCLOROTIAZIDA						
3		RANITIDINA	METRONIDAZOL						
3		VARFARINA	OLEO MINERAL						
3			RANITIDINA						
3			VARFARINA						

Figura 9 – Prescrições diárias dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006 - Modelo de Planilha Excel®.

Utilizando a planilha “Fármacos prescritos durante a internação” (figura 8, foi realizada a identificação das interações medicamentosas que poderiam ter ocorrido durante todo o período de internação para cada paciente.

Para a determinação das interações medicamentosas empregou-se o software *Micromedex® DrugReax®*, disponível no Portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES (MICROMEDEX HEALTH SERIES, 1974-2009). Problema comumente relatado em estudos é a ausência de concordância entre os programas informatizados e compêndios utilizados na detecção de interações medicamentosas (ABARCA ET AL, 2004; VONBACK ET AL, 2008). Apesar disso, estudos comparativos demonstraram que o DrugReax® é uma das bases de dados mais completa (MALONE ET AL, 2004).

Desse modo, foi elaborada uma lista das interações medicamentosas potenciais possíveis de ter ocorrido durante a internação do paciente na clínica médica. A partir dessa lista e da planilha “Prescrições diárias” (figura 9), verificou-se em quais datas (dias da internação) os dois fármacos envolvidos na interação medicamentosa possível foram prescritos, gerando a lista de interações medicamentosas potenciais para cada uma das prescrições médicas, conforme descrito na figura 10.

Figura 10 – Processo de identificação das interações medicamentosas potenciais para cada prescrição médica da clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

4.6 – ANÁLISE DOS DADOS

4.6.1 – CARACTERIZAÇÃO BIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA

Segundo estimativa do SEADE (Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados), 11,0% da população do município de São Paulo tem 60 anos ou mais. Estima-se ainda que a região atendida pelo HU-USP, centro-oeste, seja aquela que concentra a maior proporção de idosos - figura 11 (Boletim Ceinfo, 2008).

Figura 11 – Estimativa da proporção de idosos na população residente nas regiões sul, leste, norte, sudeste e centro-oeste do município de São Paulo segundo a Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE).

Desse modo, optou-se por separar os pacientes em dois grupos de acordo com a faixa etária – adultos (18 a 59 anos) e idosos (60 anos ou mais) - para posterior comparação em relação aos fármacos prescritos, a verificação do uso de medicamento considerado inadequado em idoso e a comparação entre a frequência de interações medicamentosas potenciais.

4.6.2 – FARMACOTERAPIA

Os fármacos foram classificados utilizando a Classificação Terapêutica Anatômica Química (ATC) - *Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index* -, sistema desenvolvido pelo *Nordic Council on Medicine* em colaboração com o *World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (2009). A classificação ATC divide os fármacos em grupos e subgrupos (níveis), de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas.

Além da classificação ATC, os fármacos foram classificados de acordo com características farmacológicas descritas em literatura como fatores relacionados à ocorrência de interações medicamentosas e eventos adversos a medicamentos graves: indução ou inibição do citocromo P450; ação sobre a glicoproteína P; indução do prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma e índice terapêutico estreito (ARIZONA CENTER FOR EDUCATION AND RESEARCH ON THERAPEUTICS, 2009, DRUGDEX, 2008; HUANG, 2007; LACY et al, 2007; ZHOU et AL, 2007; Du SOUICH, 2001).

Considerando a proporção de idosos na população da região atendida pelo HU-USP, os fármacos foram classificados ainda de acordo com a adequação de seu uso em idosos. Foram utilizados os critérios de Beers atualizado, publicado por Fick et al (2003), independentes de diagnósticos ou condições, com exceção daqueles relacionados ao uso contínuo de algumas classes de medicamentos como por exemplo, antiinflamatórios não esteróides ou laxantes.

4.6.3 – INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS

As interações medicamentosas potenciais foram determinadas e classificadas empregando-se o *software Micromedex® DrugReax®*, de

acordo com a gravidade (grave, moderada e menor), início da reação (rápido, demorado ou não especificado) e documentação existente (excelente, boa, razoável, pobre e improvável).

O banco de monografias *Micromedex® DrugReax®* considera interações medicamentosas graves aquelas que põem em risco a vida do paciente ou que podem gerar eventos adversos graves; moderadas as que podem resultar em exacerbação das condições clínicas do paciente ou fazer com que seja necessária alteração na farmacoterapia; e menores as que apresentam efeito clínico limitado.

Em relação ao início da reação, considera-se rápido quando os eventos adversos são esperados dentro das primeiras 24 horas da administração do fármaco; demorado quando os eventos adversos não surgem com menos de 24 horas; e não especificado, quando não há descrição em literatura sobre o tempo para início dos eventos adversos após a administração simultânea dos fármacos.

A documentação é considerada (a) excelente, quando há estudos controlados que estabeleçam a existência da interação; (b) boa, quando os estudos sugerem fortemente que a interação existe, porém faltam estudos controlados para comprovar; (c) razoável, quando se restringe há apenas relatos de caso.

Após a identificação e classificação das interações medicamentosas potenciais para cada prescrição, as informações foram transcritas para planilha Excel®, como mostra a figura 12.

Não foram consideradas no estudo, as interações para as quais a documentação for considerada pobre ou improvável.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1	CODIGO	SEXO	IDADE	INTERNA	DIAGNÓSTICO	HAS	DM	MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2	GRAVIDADE	DOCUMENTAÇÃO	INÍCIO	DATA	
2	1	M	54	3	ICC	S	S	CARVEDILOL	INSULINA	MODERADA	BOA	DEMORADO	24/mai	
3	1	M	54	3	ICC	S	S	FUROSEMIDA	HIDRALAZINA	MENOR	BOA	RÁPIDO	23/mai	
4	1	M	54	3	ICC	S	S	FUROSEMIDA	HIDRALAZINA	MENOR	BOA	RÁPIDO	24/mai	
5	1	M	54	3	ICC	S	S	FUROSEMIDA	HIDRALAZINA	MENOR	BOA	RÁPIDO	25/mai	

Figura 12 – Interações medicamentosas potenciais e sua classificação, para cada prescrição médica da clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006 – Modelo de Planilha Excel®.

Foram listadas todas as interações medicamentosas potenciais observadas nas prescrições estudadas e consultada a monografia do Micromedex® DrugReax® para cada uma delas. As monografias continham as informações sobre monitoramento, manejo, tempo de início de reação, gravidade, mecanismo provável e risco.

Com base nas monografias, as interações medicamentosas foram classificadas de acordo com o mecanismo provável (farmacológico, farmacocinético ou farmacêutico), risco e gravidade (relevância clínica). Para classificação de relevância clínica foi empregada a classificação proposta pelo Departamento de Farmacologia do Hospital de Huddinge de Estocolmo, Suécia (Sjöqvist, 1997), descrita na tabela 2.

Tabela 2 – Classificação de interações medicamentosas segundo a relevância clínica (Sjöqvist, 1997).

Classificação	Relevância clínica
Tipo A	Provavelmente não há relevância clínica.
Tipo B	Relevância clínica não foi completamente estabelecida.
Tipo C	A interação pode modificar o efeito do fármaco, portanto pode ser necessário o ajuste de dose individual, e/ou determinação da concentração plasmática do fármaco.
Tipo D	A interação pode ter conseqüências clínicas graves, tais como efeitos adversos graves, ausência de efeito ou efeitos modificados, pode ser difícil o controle pelo ajuste de dose individual.

A frequência de interações medicamentosas potenciais e os fatores que poderiam contribuir para a ocorrência das mesmas foram comparados entre os pacientes adultos e idosos.

Além disso, foram analisados os fatores que podem contribuir para o aumento da ocorrência de interações medicamentosas potenciais e interações medicamentosas potenciais graves.

4.7 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

Dados biodemográficos dos pacientes e outros dados de prescrição foram apresentados como média, mediana, desvio-padrão e porcentagem. Para tanto, utilizou-se Microsoft Excel® versão 2007.

O teste Shapiro-Wilks foi utilizado para verificar a normalidade dos dados. Para análise de tempo de internação, número de medicamentos,

número de interações e número de interações graves, os pacientes foram separados em dois grupos: adulto (18 a 59 anos) e idoso (60 anos ou mais). A soma de postos de Wilcoxon foi utilizada para comparação.

Foi utilizado o teste exato de Fisher para verificar associação entre os grupos Adulto e Idoso e as variáveis gênero, HAS e DM e o teste qui-quadrado para associação com o diagnóstico. A mesma análise foi aplicada para comparar os dados das prescrições com interação medicamentosa potencial ou não e prescrições de idosos contendo ou não medicamentos de uso inadequado.

Empregou-se análise de regressão logística multivariada, para determinar os fatores associados a exposição a interação medicamentosa potencial, sendo essa a variável dependente (Sim/Não) e tendo como variáveis independentes a idade, o gênero, comorbidades (HAS e DM), o número de medicamentos, tempo de internação e dia da semana em que a prescrição foi redigida.

Também foi utilizada análise de regressão logística multivariada, para determinar os fatores associados a exposição a interação medicamentosa potencial grave, sendo essa a variável dependente (Sim/Não) e tendo como variáveis independentes a idade, o gênero, comorbidades (HAS e DM), o número de medicamentos e tempo de internação. Além disso, as mesmas variáveis independentes foram testadas em relação à exposição ou não de idosos a medicamentos de uso inadequado. O nível de confiança adotado para todas as análises foi de 95%.

4.8 – ELABORAÇÃO DO INSTRUMENTO EDUCATIVO

Considerando a necessidade de que o documento fosse de fácil manuseio e rápida consulta, optou-se por restringir a lista de interações medicamentosas potenciais aos pares de fármacos cujo uso concomitante apresenta risco de interação medicamentosa grave e bem documentada

(documentação boa ou excelente), segundo o banco de dados *Micromedex®* *DrugReax®*. Optou-se pela elaboração de tabela contendo o par de fármacos que interagem, o risco, mecanismo provável e recomendações quanto ao manejo.

4.9 - DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E ESTATÍSTICOS DO HOSPITAL

Os dados referentes ao número total de pacientes internados durante o período do estudo foram obtidos do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do HU-USP.

4.10 - ASPECTOS ÉTICOS

O plano de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas e do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo em reunião de 27 de agosto de 2007 (protocolo 438/07) e 9 de novembro de 2007 (protocolo 757/07), respectivamente (anexos A e B).

5 - RESULTADOS

Analísaram-se 5.666 prescrições das 8.381 prescrições geradas pela Clínica Médica durante o período de estudo, correspondendo a 67,6% do total de prescrições atendidas. Foram excluídas as prescrições de quatro pacientes com idade inferior a 18 anos.

5.1 – CARACTERIZAÇÃO BIODEMOGRÁFICA E CLÍNICA

No estudo foram coletados dados de prontuário de 647 pacientes internados na Clínica Médica Adulto do HU-USP, perfazendo 91% do total de pacientes internados no período (712), segundo o Serviço de Arquivo Médico e Estatístico.

A média de idade entre os pacientes estudados foi $56,7 \pm 19,8$ anos e o tempo de internação hospitalar médio foi de $10,7 \pm 9,4$ dias. Os idosos representaram cerca da metade (48,8%) dos pacientes internados na clínica médica do HU-USP durante o período de estudo. Observa-se equilíbrio entre os gêneros masculino e feminino, e, segundo o diagnóstico de alta, os sistemas mais afetados foram respiratório e circulatório.

A tabela 3 apresenta os dados demográficos e clínicos referentes à idade, gênero, diagnóstico de alta e tempo de internação dos pacientes estudados.

Tabela 3 – Dados biodemográficos e clínicos dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana
Idade	56,7	19,8	18	96	59
Tempo de internação	10,7	9,4	1	70	8
Variáveis	Frequência				
			N	%	
Faixa etária					
Adulto (18 a 59 anos)			331	51,2	
Idoso (60 anos ou mais)			316	48,8	
Gênero					
Masculino			349	53,9	
Feminino			298	46,1	
Diagnóstico de alta					
Doenças do aparelho respiratório			187	28,9	
Doenças do aparelho circulatório			161	24,9	
Doenças do aparelho geniturinário			58	9,0	
Algumas doenças infecciosas e parasitárias			54	8,3	
Doenças da pele e do tecido subcutâneo			33	5,1	
Transtornos mentais e comportamentais			26	4,0	
Neoplasias [tumores]			20	3,1	
Doenças do aparelho digestivo			20	3,1	
Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte			20	3,1	
Doenças do olho e anexos			19	2,9	
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo			12	1,9	
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários			11	1,7	
Doenças do sistema nervoso			11	1,7	
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas			9	1,4	
Causas externas de morbidade e de mortalidade			3	0,5	
Algumas afecções originadas no período perinatal			2	0,3	
Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas			1	0,1	

A prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) foi 39,6% e 18,7%, respectivamente.

Verificou-se diferença significativa entre o tempo de internação dos pacientes do grupo adulto ($9,7 \pm 9,1$) e idoso ($11,6 \pm 9,6$), segundo a soma de postos de Wilcoxon ($p=0,0001$). A comparação entre os grupos quanto ao gênero demonstra que há predomínio do gênero masculino entre os pacientes do grupo adulto, 58,9% (195), enquanto entre os idosos os homens representam 48,7% (154) do total. O teste exato de Fisher confirma a associação entre o grupo e o gênero ($p=0,0115$).

As doenças do sistema circulatório foram mais prevalentes entre os pacientes idosos (31,2%), associação confirmada pelo teste qui-quadrado ($p=0,0059$). Observa-se maior prevalência de HAS entre os pacientes idosos (51,9%) - teste exato de Fisher ($p<0,0001$). Em relação a DM, não houve diferença entre os grupos ($p=0,0537$).

5.2 – FARMACOTERAPIA

Nas 5.666 prescrições incluídas no estudo, foram prescritos 31.730 fármacos. O número médio de fármacos por prescrição médica para os pacientes internados na clínica médica, durante o período de estudo, foi $5,7 \pm 2,9$, com mediana igual a 6, variando de 1 a 18. Na figura 13 apresenta-se a distribuição das prescrições médicas segundo o número de fármacos prescritos.

Figura 13 – Número de fármacos por prescrição médica de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

Foram prescritos 219 fármacos diferentes, classificados em 13 diferentes grupos anatômicos, utilizando o *Anatomical Therapeutic Chemical Classification Index* (ATC). Cinco grupos anatômicos (C, A, N, B e J) foram mais freqüentemente prescritos, acumulando 82,9% de todos os 31730 fármacos prescritos, conforme apresentado na figura 14.

Figura 14 – Distribuição (%) dos fármacos prescrito de acordo com grupo anatômico (Classificação ATC), para os pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

Na tabela 4 apresentam-se os 15 subgrupos terapêuticos mais freqüentemente prescritos, acumulando 77,5% de todos os fármacos prescritos aos pacientes internados na Clínica Médica no período do estudo.

Tabela 4 – Distribuição dos subgrupos terapêuticos mais freqüentemente prescritos para os pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

	Classificação ATC - 2º NÍVEL	Freqüência (%)
J01	Antibacterianos para Uso Sistêmico	11,6
B01	Agentes Antitrombóticos	11,3
N02	Analgésicos	10,0
A02	Medicamentos para tratamento de Disfunções Relacionadas à Acidez	6,4
R03	Medicamentos para Doenças Aéreas Obstrutivas	5,7
C03	Diuréticos	4,8
C09	Agentes que Atuam Sobre o Sistema Renina-Angiotensina	4,7
A03	Medicamentos para Disfunções Gastrointestinais	3,2
C07	Agentes Betabloqueadores	3,2
A10	Medicamentos Utilizados na Diabetes	3,1
N05	Psicolépticos	3,0
A06	Laxantes	2,9
C01	Terapia Cardíaca	2,7
H02	Corticóides para Uso Sistêmico	2,6
C10	Agentes Redutores do Colesterol	2,2
	SUB-TOTAL	77,5
	Outros	22,5
	TOTAL	100,0

Os fármacos para os quais a freqüência de prescrição foi superior a 1% entre as prescrições da clínica médica estão descritos, assim como o subgrupo terapêutico ao qual pertencem, na tabela 5.

Tabela 5 – Subgrupos terapêuticos dos fármacos cuja frequência de prescrição foi superior a 1% entre os pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

Fármaco	Subgrupo terapêutico	Pacientes expostos		Frequência de Prescrições	
		N	%	N	%
Heparina	B01 - Agentes Antitrombóticos	259	39,7	1.870	5,9
Captopril	C09 - Agentes Que Atuam Sobre o Sistema Renina-Angiotensina	222	34,0	1.683	5,3
Dipirona	N02 - Analgésicos	372	57,1	1.577	5,0
Ácido Acetilsalicílico	B01 - Agentes Antitrombóticos	208	31,9	1.345	4,2
Omeprazol	A02 - Medicamentos Para Tratamento de disfunções relacionadas acidez	172	26,4	1.226	3,9
Ceftriaxona	J01 - Antibacterianos Para Uso Sistêmico	168	25,8	1.045	3,3
Ipratrópio	R03 - Medicamentos para doenças aéreas obstrutivas	147	22,5	1.018	3,2
Fenoterol	R03 - Medicamentos para doenças aéreas obstrutivas	147	22,5	1.011	3,2
Insulina	A10 - Medicamentos Utilizados Na Diabetes	137	21,0	901	2,8
Diazepam	N05 - Psicolépticos	127	19,5	842	2,7
Ranitidina	A02 - Medicamentos Para Tratamento de disfunções relacionadas acidez	155	23,8	794	2,5
Furosemida	C03 - Diuréticos	129	19,8	762	2,4
Claritromicina	J01 - Antibacterianos Para Uso Sistêmico	107	16,4	584	1,8
Hidroclorotiazida	C03 - Diuréticos	104	16,0	561	1,8
Prednisona	H02 - Corticóides para Uso Sistêmico	105	16,1	530	1,7
Sinvastatina	C10 - Agentes Antidislipídêmicos	127	19,5	517	1,6
Óleo Mineral	A06 - Laxantes	108	16,6	505	1,6
Metoclopramida	A03 - Medicamentos Para Disfunções Funcionais Gastrointestinais	141	21,6	404	1,3

Na figura 15 descreve-se a frequência de prescrição dos fármacos que apresentam características farmacológicas de interesse nos estudos sobre a segurança no uso dos medicamentos e interações medicamentosas, como índice terapêutico estreito (860; 2,7%); ação inibitória (7.778; 24,5%) ou indutora (2.911; 9,2%) sobre o citocromo P450; substrato do citocromo P450 (10.304; 32,5%); ação sobre a glicoproteína P (10.443; 32,9%) e indução do prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma (2.466; 7,8%).

Figura 15 – Perfil farmacológico dos fármacos prescritos aos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

5.2.1 – FARMACOTERAPIA: ADULTOS E IDOSOS

Aplicando-se o teste estatístico soma de postos de Wilcoxon, verificou-se diferença significativa entre o número de fármacos prescritos aos pacientes adultos ($5,2 \pm 2,8$) e idosos ($6,2 \pm 2,8$) - $p < 0,0001$. A descrição do número de prescrições segundo o número de fármacos prescritos para esses dois grupos é apresentada na tabela 6.

Tabela 6 – Distribuição das prescrições médicas segundo o número de fármacos prescritos para os pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

Número de fármacos prescritos	Adulto		Idoso	
	N	%	N	%
1	224	8,3	106	3,6
2	288	10,6	164	5,6
3	354	13,1	262	8,9
4	364	13,4	285	9,6
5	380	14,0	364	12,3
6	320	11,8	390	13,2
7	227	8,4	424	14,4
8	179	6,6	342	11,6
9	142	5,2	284	9,6
10	96	3,5	136	4,6
Acima de 10	138	5,1	197	6,7
TOTAL	2.712	100,0	2.954	100,0

Observa-se que prescrições contendo apenas um fármaco são mais freqüentes entre os pacientes adultos, bem como as prescrições contendo de 2 a 5 fármacos. Prescrições com 6 ou mais fármacos são mais freqüentes entre os idosos. Os grupos anatômicos A, B, C, J e N foram responsáveis por 78,5% e 87,2% de todos os fármacos prescritos para pacientes adultos e idosos, alterando-se apenas a ordem na qual os grupos aparecem (figura 16).

Figura 16 – Distribuição (%) dos fármacos prescritos para os pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

Na tabela 7 estão apresentados os 15 subgrupos terapêuticos mais prescritos para os pacientes adultos e idosos, acumulando 75,3% e 80,3% do total de fármacos prescritos, respectivamente.

Tabela 7 – Distribuição dos subgrupos terapêuticos mais freqüentemente prescritos para os pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

Adultos		Idosos	
Subgrupo terapêutico	Freqüência (%)	Subgrupo terapêutico	Freqüência (%)
J01	12,4	B01	13,8
N02	11,9	J01	11,0
B01	8,3	N02	8,4
A02	6,4	A02	6,4
R03	5,1	R03	6,2
A03	4,2	C09	5,6
C03	4,2	C03	5,4
C09	3,7	C01	3,7
N05	3,4	C07	3,6
A06	3,1	A10	3,2
A10	3,0	C10	2,8
H02	2,9	N05	2,8
C07	2,7	A06	2,7
B05	2,0	A03	2,4
A11	2,0	C08	2,4
SUB-TOTAL	75,3	SUB-TOTAL	80,3
Outros	24,7	Outros	19,7
TOTAL	100,0	TOTAL	100,0

Entre os pacientes adultos, os subgrupos H02 (Corticóides para Uso Sistêmico) e B05 (Soluções de Perfusão) estão incluídos na lista dos mais freqüentes e entre os idosos, inclui-se o subgrupo C08 (Bloqueadores dos Canais de Cálcio). Nas tabelas 8 e 9 estão descritos os subgrupos terapêuticos para os fármacos cuja freqüência de prescrição foi superior a 1% entre as prescrições médicas dos pacientes adultos e idosos, respectivamente.

Tabela 8 – Subgrupos terapêuticos dos fármacos cuja frequência de prescrição foi superior a 1% entre os pacientes adultos internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

Fármacos	Subgrupos terapêuticos	Pacientes expostos		Frequência de Prescrições	
		N	%	N	%
Dipirona	N02 - Analgésicos	204	61,6	877	6,4
Ácido Acetilsalicílico	B01 - Agentes Antitrombóticos	67	20,2	652	4,7
Heparina	B01 - Agentes Antitrombóticos	93	28,1	608	4,4
Ceftriaxona	J01 - Antibacterianos Para Uso Sistêmico	62	18,7	517	3,8
Omeprazol	A02 - Medicamentos Para Tratamento de disfunções relacionadas acidez	72	21,8	464	3,4
Furosemida	C03 - Diuréticos	55	16,6	437	3,2
Sinvastatina	C10 - Agentes Antidislipidêmicos	80	24,2	412	3,0
Mononitrato de Isossorbida	C01 - Terapia Cardíaca	64	19,3	397	2,9
Metoclopramida	A03 - Medicamentos Para Disfunções Funcionais Gastrintestinais	48	14,5	396	2,9
Fenoterol	R03 - Medicamentos para doenças aéreas obstrutivas	63	19,0	385	2,8
Diazepam	N05 - Psicolépticos	50	15,1	329	2,4
Captopril	C09 - Agentes Que Atuam Sobre o Sistema Renina-angiotensina	66	19,9	242	1,8
Óleo Mineral	A06 - Laxantes	48	14,5	216	1,6
Insulina	A10 - Medicamentos Utilizados Na Diabetes	49	14,8	180	1,3
Ipratrópio	R03 - Medicamentos para doenças aéreas obstrutivas	68	20,5	149	1,1
Clopidogrel	B01 - Agentes Antitrombóticos	47	14,2	146	1,1

Tabela 9 – Subgrupos terapêuticos dos fármacos cuja frequência de prescrição foi superior a 5% entre os pacientes idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

Fármacos	Subgrupos terapêuticos	Pacientes expostos		Frequência de Prescrições	
		N	%	N	%
Heparina	B01 - Agentes Antitrombóticos	166	52,5	1.262	7,0
Captopril	C09 - Agentes Que Atuam Sobre o Sistema Renina-angiotensina	142	44,9	1.103	6,1
Ácido Acetilsalicílico	B01 - Agentes Antitrombóticos	155	49,1	1.031	5,7
Omeprazol	A02 - Medicamentos Para Tratamento de disfunções relacionadas acidez	100	31,6	762	4,2
Dipirona	N02 - Analgésicos	168	53,2	700	3,9
Ipratrópio	R03 - Medicamentos para doenças aéreas obstrutivas	87	27,5	645	3,6
Sinvastatina	C10 - Agentes Antidislipídêmicos	88	27,8	633	3,5
Fenoterol	R03 - Medicamentos para doenças aéreas obstrutivas	84	26,6	633	3,5
Insulina	A10 - Medicamentos Utilizados Na Diabetes	80	25,3	582	3,2
Ceftriaxona	J01 - Antibacterianos Para Uso Sistêmico	85	26,9	494	2,8
Furosemida	C03 - Diuréticos	82	25,9	464	2,6
Mononitrato de Isossorbida	C01 - Terapia Cardíaca	63	19,9	445	2,5
Ranitidina	A02 - Medicamentos Para Tratamento de disfunções relacionadas acidez	84	26,6	394	2,2
Hidroclorotiazida	C03 - Diuréticos	63	19,9	389	2,2
Clopidogrel	B01 - Agentes Antitrombóticos	58	18,4	384	2,1
Anlodipino	C08 - Bloqueadores dos Canais de Cálcio	50	15,8	381	2,1
Óleo Mineral	A06 - Laxantes	60	19,0	289	1,6
Claritromicina	J01 - Antibacterianos Para Uso Sistêmico	51	16,1	285	1,6
Diazepam	N05 - Psicolépticos	54	17,1	232	1,3

Na tabela 10 descreve-se a frequência de prescrição dos fármacos que apresentam índice terapêutico estreito; ação inibitória ou indutora sobre o citocromo P450; são substratos do citocromo P450; apresentam ação sobre a glicoproteína P e indução do prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma para os pacientes adultos e idosos.

Tabela 10 – Frequência de prescrição dos fármacos, classificados segundo características farmacológicas, para pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

Característica Farmacológica	Adultos		Idosos	
	N	%	N	%
Índice terapêutico estreito	326	2,4	534	3,0
Inibidor do citocromo P450	3.201	23,2	4.577	25,5
Indutor do citocromo P450	1.391	10,1	1.520	8,5
Substrato do citocromo P450	4.337	31,5	5.967	33,2
Ação na glicoproteína P	4.453	32,3	5.990	33,4
Indutor do prolongamento do intervalo QT	1.239	9,0	1.227	6,8

A classe farmacológica com maior discrepância na frequência de prescrição entre os pacientes adultos (6,3%) e idosos (3,9%) foi a dos fármacos que induzem o prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma, aumentando o risco de cardiotoxicidade.

Dos 316 pacientes idosos, 153 (48,4%) foram expostos a pelo menos um fármaco inapropriado em idoso, segundo a lista de Beers, atualizada por Fick et al (2003), durante o período de internação. Observou-se o uso de fármaco inapropriado em idoso em 874 (35,1%) das 2.954 prescrições,

sendo utilizado 1, 2 ou 3 fármacos inapropriados em 751, 103 e 20 prescrições, respectivamente.

Na tabela 11 apresenta-se a descrição do risco do uso dos fármacos inapropriados que foram prescritos para os idosos do estudo e quantos pacientes foram expostos ao fármaco.

Tabela 11 – Descrição do uso de fármacos inapropriados em idosos prescritos aos pacientes idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

Fármaco inapropriado em idoso	Risco	Pacientes		Prescrições	
		N	%	N	%
Amiodarona	Alterações do intervalo QT; arritmias graves, como <i>torsades de pointes</i>	28	8,9	171	5,8
Amitriptilina	Efeitos anticolinérgicos e hipotensão ortostática	9	2,8	104	3,5
Butilescopolamina	Efeitos anticolinérgicos; efetividade questionável nas doses toleradas por idosos	12	3,8	31	1,0
Clonazepam	Sedação; possibilidade de quedas e fraturas	7	2,2	42	1,4
Clonidina	Alto risco de hipotensão ortostática, depressão e sedação	5	1,6	48	1,6
Dexclorfeniramina	Efeitos anticolinérgicos potentes; sedação prolongada	15	4,7	58	2,0
Diazepam	Sedação; possibilidade de quedas e fraturas	54	17,1	232	7,9
Digoxina em dose >0,125mg	Maior risco de toxicidade digitálica	15	4,7	71	2,4
Fluoxetina	Estimulação do sistema nervoso central, agitação e distúrbios do sono	3	0,9	19	0,6
Óleo mineral	Risco de aspiração	60	19,0	289	9,8
Prometazina	Efeitos anticolinérgicos potentes; sedação prolongada	10	3,2	17	0,6

Os fármacos óleo mineral, diazepam e amiodarona foram os fármacos inapropriados em idosos mais freqüentemente prescritos, estando presentes em 9,8%; 7,9% e 5,8%, das prescrições e com maior proporção de pacientes expostos (19,0%; 17,1% e 8,9%) durante a internação hospitalar.

5.3 - ANÁLISE DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS (IMP)

Foram consideradas para a análise de interações medicamentosas potenciais somente as prescrições com dois ou mais fármacos prescritos. O número médio de fármacos prescritos foi $6,2 \pm 2,3$ por prescrição médica.

Observaram-se 358 interações medicamentosas potenciais diferentes, utilizando como ferramenta de busca o banco de dados *Micromedex® DrugReax®*.

Das 5.336 prescrições analisadas, 3.097 (58,0%) apresentavam uma ou mais interações medicamentosas potenciais (IMP). Foram observadas 9.951 IMP nas 5.336 prescrições médicas estudadas. A média de IMP por prescrição foi $1,9 \pm 2,5$, com mediana igual a 1, variando de 1 a 16.

Na tabela 12 descreve-se a frequência das interações medicamentosas potenciais segundo a gravidade e documentação.

Tabela 12 – Distribuição das interações medicamentosas potenciais, classificadas segundo gravidade e documentação, observadas nas prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

Gravidade	Documentação	Interações medicamentosas potenciais	
		N	%
Contra-indicada	Razoável	4	0,0
Grave	Excelente	1114	11,2
Grave	Boa	822	8,3
GRAVE	BEM DOCUMENTADA	1940	26,5
Moderada	Excelente	1154	11,6
Moderada	Boa	3105	31,2
MODERADA	BEM DOCUMENTADA	4259	42,8
Menor	Excelente	227	2,3
Menor	Boa	775	7,8
Grave	Razoável	659	6,6
Moderada	Razoável	1528	15,3
Menor	Razoável	563	5,7
TOTAL		9951	100,0

Dos 219 fármacos prescritos, 10 (4,6%) não puderam ser analisados por não constar do banco de dados *Micromedex® DrugReax®*, são eles: benserazida, bromoprida, cloxazolam, dipirona, etoricoxibe, fenoterol, lanatosídeo C, levomepromazina, periciazina e salbutamol.

As interações de mecanismo de ação farmacodinâmico corresponderam a 55,6% das IMP observadas nas prescrições analisadas, como pode ser observado na tabela 13.

Tabela 13 – Distribuição das interações medicamentosas potenciais, classificadas de acordo com seu mecanismo provável, observadas nas prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

Mecanismo provável	Interação Medicamentosa Potencial	
	N	%
Farmacêutico	7	0,1
Farmacodinâmico	5.532	55,6
Farmacocinético	3.426	34,4
Desconhecido	986	9,9
Total	9.951	100,0

Na tabela 14 apresenta-se a distribuição das interações medicamentosas potenciais observadas, segundo o risco a elas atribuído.

Tabela 14 – Descrição do risco das interações medicamentosas potenciais observadas nas prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

Risco	Interação Medicamentosa Potencial	
	N	%
Hemorragia	2.276	23,2
Hipertensão Arterial	1.687	17,2
Hipoglicemia	975	9,9
Cardiotoxicidade	930	9,5
Hipotensão	929	9,5
Depressão do Sistema Nervoso Central	500	5,1
Hipercalemia	240	2,4
Hipocalemia	218	2,2
Rabdomiólise	190	1,9
Sintomas Gastrintestinais	187	1,9
Trombose	184	1,9
Ruptura de Tendão	180	1,8
Exacerbação do Sistema Nervoso Central	162	1,6
Hepatotoxicidade	136	1,4
Depressão Respiratória	125	1,3
Convulsão	123	1,3
Outros	784	8,0
Total	9.826	100,0

Uma vez que o *Micromedex® DrugReax®* por vezes apresenta mais de um evento como risco envolvido na interação e a estratégia de manejo e monitorização em outros momentos não apresenta essas informações, o total apresentado nas tabelas em relação a essas variáveis é diferente do número de IMP observadas.

As estratégias de manejo e monitorização das interações observadas estão relacionadas na tabela 15.

Tabela 15 – Distribuição das interações medicamentosas potenciais, classificadas de acordo com as estratégias de manejo e monitorização, nas prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

Estratégia	Interação Medicamentosa Potencial	
	N	%
Manejo		
Monitorar sinais e sintomas	3.966	40,1
Ajuste de dose	3.194	32,3
Suspender ou substituir um dos fármacos	694	7,0
Usar com precaução	483	4,9
Evitar	474	4,8
Evitar/Monitorar sinais e sintomas	379	3,8
Evitar/Espaçar o horário de administração	189	1,9
Evitar/ Ajuste de dose	150	1,5
Evitar/Doses mais altas	101	1,0
Observar resposta terapêutica	43	0,4
Espaçar o horário da administração	43	0,4
Outros	178	1,8
Total	9.894	100,0
Monitorização		
Testes de coagulação	2.428	27,0
Pressão arterial	2.139	23,8
Função Cardiovascular	906	10,1
Níveis plasmáticos	796	8,9
Glicemia	749	8,3
Eletrólitos	655	7,3
Nível de sedação	453	5,0
Sangramento gastrointestinal	370	4,1
Função Respiratória	135	1,5
Função Hepática	117	1,3
Outros	238	2,6
Total	8.986	100,0

A partir dos dados sobre risco, gravidade e documentação, as interações medicamentosas potenciais foram classificadas de acordo com sua relevância clínica. A frequência de IMP segundo sua relevância clínica está descrita na tabela 16.

Tabela 16 – Distribuição das interações medicamentosas potenciais, classificadas de acordo com sua relevância clínica, observadas nas prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

Relevância clínica	Descrição	Interações medicamentosas potenciais	
		N	%
A	Provavelmente não há relevância clínica	86	0,9
B	Relevância clínica não foi completamente estabelecida	2.129	21,4
C	A interação pode modificar o efeito do fármaco, portanto pode ser necessário o ajuste de dose individual, e/ou determinação da concentração plasmática do fármaco	5.606	56,3
D	A interação pode ter consequências clínicas graves, tais como efeitos adversos graves, ausência de efeito ou efeitos modificados, pode ser difícil o controle pelo ajuste de dose individual	2.130	21,4
TOTAL		9.951	100,0

As interações medicamentosas potenciais com frequência relativa superior a 0,2% nas prescrições médicas e respectiva gravidade, documentação e relevância clínica estão descritas na tabela 17.

Tabela 17 – Descrição das interações medicamentosas potenciais com frequência superior a 0,2% nas prescrições médicas dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

Medicamento 1	Medicamento 2	Gravidade	Documentação	Relevância Clínica	Interações medicamentosas potenciais	
					N	%
Ácido acetilsalisílico	Captopril	Moderada	Excelente	D	733	0,7%
Ácido acetilsalisílico	Heparina	Grave	Excelente	D	634	0,6%
Ácido acetilsalisílico	Clopidogrel	Menor	Regular	B	443	0,4%
Captopril	Furosemida	Moderada	Boa	C	381	0,4%
Ácido acetilsalisílico	Insulina	Moderada	Regular	B	340	0,3%
Ácido acetilsalisílico	Furosemida	Moderada	Boa	D	281	0,3%
Captopril	Hidroclorotiazida	Moderada	Boa	C	262	0,3%
Ácido acetilsalisílico	Ranitidina	Menor	Excelente	B	208	0,2%
Clopidogrel	Heparina	Grave	Regular	B	200	0,2%
Furosemida	Hidralazina	Menor	Boa	C	176	0,2%
Diazepam	Omeprazol	Menor	Boa	C	165	0,2%

Os fármacos envolvidos no maior número e cuja frequência em interações medicamentosas potenciais é superior a 3% estão descritos na tabela 18.

Tabela 18 – Fármacos com frequência superior a 3% em interações medicamentosas potenciais observadas nas prescrições de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

Medicamento	Interação Medicamentosa Potencial			
	Número		Frequência	
	N	%	N	%
Ácido acetilsalisílico	26	7,3	3.397	34,1
Captopril	13	3,6	1.654	16,6
Furosemida	11	3,1	1.046	10,5
Clopidogrel	11	3,1	999	10,0
Heparina	8	2,2	982	9,9
Varfarina	34	9,5	591	5,9
Insulina	7	2,0	537	5,4
Óleo mineral	11	3,1	524	5,3
Fenitoína	38	10,6	495	5,0
Hidroclorotiazida	12	3,4	495	5,0
Propranolol	19	5,3	424	4,3
Prednisona	11	3,1	412	4,1
Ranitidina	9	2,5	378	3,8
Diazepam	14	3,9	368	3,7
Sinvastatina	10	2,8	365	3,7
Claritromicina	19	5,3	328	3,3
Amiodarona	16	4,5	316	3,2
Diltiazem	9	2,5	309	3,1
Espironolactona	7	2,0	307	3,1
Digoxina	17	4,7	300	3,0

5.3.1 – INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS: ADULTOS E IDOSOS

A frequência de IMP nas prescrições dos pacientes idosos (64,6%) foi maior que a observada entre os adultos (50,6%) – $p < 0,0001$ -, como pode ser observado na tabela 19.

Tabela 19 – Frequência de interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

	Adultos		Idosos		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Prescrições com uma ou mais IMP	1258	50,6	1839	64,6	3097	58,0
Total de Prescrições	2488	100,0	2848	100,0	5336	100,0

Os pacientes idosos apresentam número médio de IMP ($2,2 \pm 2,7$) superior ao observado entre os pacientes adultos ($1,5 \pm 2,2$) - soma de postos de Wilcoxon ($p < 0,0001$).

Na tabela 20 apresenta-se a comparação entre as interações medicamentosas potenciais observadas nas prescrições de adultos e idosos.

Tabela 20 – Perfil das interações medicamentosas potenciais (IMP) observadas em prescrições de pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

	Adulto		Idoso	
	N	%	N	%
Número de IMP graves e bem documentadas	55	20,6%	47	19,6%
IMP – relevância clínica A	5	1,9%	1	0,4%
IMP – relevância clínica B	64	24,0%	58	24,2%
IMP – relevância clínica C	137	51,3%	133	55,4%
IMP – relevância clínica D	61	22,8%	48	20,0%
Número de IMP	267	100,0%	240	100,0%

Não foram observadas discrepâncias importantes no perfil das interações medicamentosas potenciais dos pacientes adultos e idosos, considerando a gravidade e relevância clínica.

As IMP mais comumente observadas (frequência acima de 2%) nas prescrições de pacientes adultos e idosos são descritas na tabela 21.

Tabela 21 – Descrição das interações medicamentosas potenciais (IMP) com frequência relativa superior a 2% nas prescrições médicas dos pacientes adultos e idosos internados na clínica médica do Hospital Universitário de São Paulo, entre março e agosto de 2006.

ADULTOS								
Medicamento 1	Medicamento 2	Gravidade	Documentação	Relevância	Pacientes expostos		Frequência	
				Clínica	N	%	N	%
ACIDO ACETILSALICILICO	CAPTOPRIL	MODERADA	EXCELENTE	C	31	9,4	173	4,3
ACIDO ACETILSALICILICO	HEPARINA	GRAVE	EXCELENTE	D	21	6,3	132	3,3
CAPTOPRIL	HIDROCLOROTIAZIDA	MODERADA	BOA	C	27	8,2	122	3,0
ACIDO ACETILSALICILICO	INSULINA	MODERADA	POBRE	B	20	6,0	122	3,0
CAPTOPRIL	FUROSEMIDA	MODERADA	BOA	C	22	6,6	117	2,9
ACIDO ACETILSALICILICO	CLOPIDOGREL	MENOR	POBRE	C	18	5,4	97	2,4
TOTAL					331	100,0	4.030	100,0
IDOSOS								
Medicamento 1	Medicamento 2	Gravidade	Documentação	Relevância	Pacientes expostos		Frequência	
				Clínica	N	%	N	%
ACIDO ACETILSALICILICO	CAPTOPRIL	MODERADA	EXCELENTE	C	91	28,8	558	9,4
ACIDO ACETILSALICILICO	HEPARINA	GRAVE	EXCELENTE	D	91	28,8	502	8,5
ACIDO ACETILSALICILICO	CLOPIDOGREL	MENOR	POBRE	C	60	19,0	346	5,8
CAPTOPRIL	FUROSEMIDA	MODERADA	BOA	C	44	13,9	259	4,4
ACIDO ACETILSALICILICO	INSULINA	MODERADA	POBRE	B	40	12,7	217	3,7
ACIDO ACETILSALICILICO	FUROSEMIDA	MODERADA	BOA	B	38	12,0	217	3,7
ACIDO ACETILSALICILICO	RANITIDINA	MENOR	EXCELENTE	B	41	13,0	157	2,7
CLOPIDOGREL	HEPARINA	GRAVE	POBRE	C	30	9,5	142	2,4
CAPTOPRIL	HIDROCLOROTIAZIDA	MODERADA	BOA	C	28	8,9	142	2,4
TOTAL					316	100,0	5.474	100,0

Empregando-se a soma de postos de Wilcoxon e o teste exato de Fisher, observou-se que entre os pacientes idosos, tanto a frequência (30,9%) quanto à média de IMP graves e bem documentadas por prescrição ($0,68 \pm 0,9$) foram maiores que as observadas para as prescrições dos pacientes adultos (21,3% e $0,61 \pm 1,0$, respectivamente).

Aplicando-se o teste qui-quadrado de Cochran-Mantel-Haenszel, foi associado o número de IMP graves e bem documentadas aos pacientes idosos ($p = 0,0007$). Desse modo, o paciente idoso tem chance 1,29 vezes maior de exposição a IMP grave e bem documentada. Não foram observadas diferenças significativas entre o perfil dos fármacos envolvidos nas interações medicamentosas potenciais observadas nas prescrições dos pacientes adultos e idosos.

5.3.2 – INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS: FATORES RELACIONADOS

Ao separar os 647 pacientes em dois grupos: Expostos a IMP ou Não Expostos a IMP, observou-se que tanto a idade, quanto tempo de internação foram maiores entre os pacientes expostos a IMP, empregando-se a soma de postos de Wilcoxon, como descrito na tabela 22.

Tabela 22 – Características biodemográficas e clínicas dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, expostos ou não a interação medicamentosa potencial (IMP), entre março e agosto de 2006.

		IMP				P-valor	
		Não Expostos		Expostos			
		Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão		
Idade		48,5	20,6	60,8	17,9	<0,0001	
Tempo de Internação		7,6	7,8	12,1	9,7	<0,0001	

		IMP				Total	
		Não Expostos		Expostos		N	%
		N	%	N	%		
DM	Não	194	90,2%	332	76,9%	526	81,3%
	Sim	21	9,8%	100	23,1%	121	18,7%
	Total	215	100,0%	432	100,0%	647	100,0%
HAS	Não	178	82,8%	213	49,3%	391	60,4%
	Sim	37	17,2%	219	50,7%	256	39,6%
	Total	215	100,0%	432	100,0%	647	100,0%

Diagnostico		IMP				Total	
		Não Expostos		Expostos		N	%
		N	%	N	%		
Doenças do aparelho circulatório		57	26,5%	129	29,9%	186	28,8%

Doenças do aparelho circulatório foram associadas à ocorrência de IMP, empregando-se teste qui-quadrado ($p=0,0059$). Tanto hipertensão arterial sistêmica (HAS) quanto diabetes mellitus (DM) foram fatores de risco para ocorrência de interação medicamentosa potencial. Pacientes portadores de HAS têm chance 4,93 maior de prescrição com IMP, enquanto os pacientes com DM têm 2,79 mais chance de exposição a IMP. A associação entre HAS e DM com prescrições contendo IMP foi estabelecida pelo teste exato de Fisher ($p < 0,0001$), em ambos os casos.

Não foi observada associação entre gênero e exposição a IMP, bem como entre IMP e o dia da semana em que a prescrição foi redigida.

Dicotomizadas as prescrições em ter ou não interação medicamentosa potencial observou-se que a média de fármacos prescritos é maior nas prescrições com IMP quando comparadas às prescrições sem IMP ($4,4 \pm 2,0$ e $7,3 \pm 2,5$, respectivamente), $p < 0,0001$ – soma de postos de

Wilcoxon. Aplicando-se o teste qui-quadro de Cochran-Mantel-Haenszele a correlação de Sperman, a associação entre o número de fármacos prescritos e o número de IMP foi confirmada ($p < 0,0001$ e coeficiente de correlação igual a 0,640622).

A relação entre o número de IMP e o número de fármacos prescritos é apresentada na tabela 23.

Observa-se que as prescrições dos pacientes idosos apresentam um número maior de prescrições com IMP e média de fármacos prescritos superior quando comparado ao grupo Adulto ($p < 0,0001$, segundo a soma de postos de Wilcoxon). Verificou-se ainda que os pacientes idosos apresentam chance 1,85 maior de ser exposto a interação medicamentosa potencial.

Tabela 23 – Relação entre número de interações medicamentosas potenciais e número de fármacos prescritos para os pacientes internados na Clínica Médica do HU-USP, entre março e agosto de 2006.

NÚMERO DE FÁRMACOS POR PRESCRIÇÃO	NÚMERO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9 OU MAIS	TOTAL
MÉDIA	4,37	5,94	6,8	7,09	7,53	8,22	9,22	9,41	10,08	10,64	7,3
DESVIO PADRÃO	1,98	2,24	2,11	1,84	1,87	1,81	2,09	2,37	2,15	2,15	2,5
MEDIANA	4	6	7	7	7	8	9	10	10	10	7
IC - 95%	0,08	0,14	0,17	0,18	0,21	0,24	0,29	0,39	0,47	0,35	0,1
MÍNIMO IC	4,29	5,8	6,63	6,91	7,32	7,98	8,93	9,02	9,6	10,29	7,2
MÁXIMO IC	4,45	6,07	6,97	7,27	7,73	8,45	9,51	9,81	10,55	10,99	7,3
NÚMERO DE PRESCRIÇÕES	2.245	1024	585	388	308	227	195	140	80	144	5.336
% DE PRESCRIÇÕES	42,0%	19,2%	11,0%	7,3%	5,8%	4,3%	3,7%	2,6%	1,5%	2,7%	100,0%
ADULTO - 2488 prescrições											
NÚMERO DE FÁRMACOS POR PRESCRIÇÃO	NÚMERO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9 OU MAIS	TOTAL
MÉDIA	4,17	5,8	6,71	6,87	7,28	8,32	8,9	8,5	10,07	10,28	6,9
DESVIO PADRÃO	1,93	2,46	2,32	2,18	2,04	2,33	2,31	2,1	2,42	1,83	2,6
MEDIANA	4	5	6	6	7	8	9	9	10	10	6
IC - 95%	0,11	0,22	0,29	0,37	0,34	0,5	0,64	0,58	0,87	0,53	0,1
MÍNIMO IC	4,06	5,58	6,42	6,49	6,93	7,81	8,26	7,92	9,2	9,75	6,8
MÁXIMO IC	4,28	6,02	7	7,24	7,62	8,82	9,54	9,08	10,93	10,81	7
NÚMERO DE PRESCRIÇÕES	1.230	487	249	130	134	83	50	50	30	45	2.488
% DE PRESCRIÇÕES	49,4%	19,6%	10,0%	5,2%	5,4%	3,3%	2,0%	2,0%	1,2%	1,8%	100,0%
IDOSO - 2848 prescrições											
NÚMERO DE FÁRMACOS POR PRESCRIÇÃO	NÚMERO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POTENCIAIS										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9 OU MAIS	TOTAL
MÉDIA	4,6	6,06	6,86	7,2	7,71	8,16	9,33	9,92	10,08	10,81	7,5
DESVIO PADRÃO	2,02	2,03	1,93	1,64	1,71	1,43	2	2,37	2	2,27	2,4
MEDIANA	4	6	7	7	7	8	9	10	10	10	7
IC - 95%	0,12	0,17	0,21	0,2	0,25	0,23	0,33	0,49	0,55	0,45	0,1
MÍNIMO IC	4,48	5,89	6,66	7	7,46	7,93	9	9,43	9,53	10,36	7,4
MÁXIMO IC	4,72	6,23	7,07	7,4	7,97	8,39	9,66	10,41	10,63	11,26	7,6
NÚMERO DE PRESCRIÇÕES	1.010	542	335	258	175	144	145	90	50	99	2.848
% DE PRESCRIÇÕES	35,4%	19,1%	11,8%	9,1%	6,1%	5,1%	5,1%	3,2%	1,8%	3,5%	100,0%

A frequência de interações medicamentosas potenciais graves e bem documentadas observada nas prescrições com dois ou mais fármacos para os pacientes internados na clínica médica foi de 26,5%, com média de $0,65 \pm 0,9$ por prescrição.

Comparando os pacientes com ou sem interação medicamentosa potencial grave e bem documentada, verificou-se que a média de idade e tempo de internação é maior entre os pacientes expostos – tabela 24.

Tabela 24 – Características biodemográficas e clínicas dos pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, expostos ou não a interação medicamentosa potencial (IMP) grave e bem documentada, entre março e agosto de 2006.

		IMP grave e bem documentada				soma de postos de Wilcoxon	
		Não Expostos		Expostos			
		Médi	Desvio	Média	Desvio		
Idade		52,10	20,16	62,73	17,41	<0,0001	
Internação		8,86	8,37	12,85	10,06	<0,0001	

		IMP grave e bem documentada				Total	
		Não Expostos		Expostos			
		N	%	N	%	N	%
HAS	Não	266	73,1	1	44,2	391	60,4
	Sim	98	26,9	1	55,8	256	39,6
	Total	364	100,0	2	100,0	647	100,0
DM	Não	313	86,0	2	75,3	526	81,3
	Sim	51	14,0	7	24,7	121	18,7
	Total	364	100,0	2	100,0	647	100,0

Doenças do aparelho circulatório foram associadas a prescrições com pelo menos uma IMP grave e bem documentada ($p < 0,0001$, qui-quadrado). Tanto HAS quanto DM foram associados a ocorrência de IMP grave e bem documentada (teste exato de Fisher – $p < 0,0001$ e $p = 0,0008$, respectivamente). Observou-se ainda que pacientes com HAS apresentam chance 3,42 maior de IMP grave e bem documentada enquanto que pacientes com DM apresentam chance 2,1.

Não foi verificada associação entre gênero e a ocorrência de IMP grave e bem documentada.

Entre as prescrições para as quais foi verificada pelo menos uma IMP (3.097 prescrições), comparou-se o número de fármacos prescritos quando há ou não IMP grave e bem documentada. Observou-se que as prescrições onde há IMP grave e bem documentada, apresentam um número maior de fármacos prescritos ($7,6 \pm 2,5$) em relação as prescrições sem IMP grave ($7,0 \pm 2,5$) – $p < 0,0001$, soma de postos de Wilcoxon.

Na tabela 25 apresenta-se a descrição das interações medicamentosas potenciais graves e bem documentadas (documentação excelente ou boa), para os pacientes internados durante o período de estudo.

Tabela 25 – Descrição das interações medicamentosas potenciais graves e bem documentadas (documentação excelente ou boa), para os pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, no período de março a agosto de 2006.

MEDICAMENTO 1	MEDICAMENTO 2	GRAVIDADE	DOCUMENTAÇÃO	PACIENTES		PRESCRIÇÕES	
				N	%	N	%
ACIDO ACETILSALICILICO	HEPARINA	GRAVE	EXCELENTE	112	17,3%	634	20,5%
CAPTOPRIL	ESPIRONOLACTONA	GRAVE	BOA	23	3,6%	128	4,1%
CLOPIDOGREL	OMEPRAZOL	GRAVE	EXCELENTE	25	3,9%	113	3,6%
ISONIAZIDA	RIFAMPICINA	GRAVE	BOA	11	1,7%	77	2,5%
CIPROFLOXACINO	INSULINA	GRAVE	EXCELENTE	13	2,0%	63	2,0%
HEPARINA	VARFARINA	GRAVE	BOA	11	1,7%	63	2,0%
CAPTOPRIL	CLORETO DE POTÁSSIO	GRAVE	BOA	18	2,8%	59	1,9%
FLUOXETINA	HEPARINA	GRAVE	BOA	5	0,8%	57	1,8%
SINVASTATINA	VARFARINA	GRAVE	EXCELENTE	12	1,9%	46	1,5%
AMIODARONA	SINVASTATINA	GRAVE	EXCELENTE	5	0,8%	46	1,5%
AMIODARONA	CARVEDILOL	GRAVE	EXCELENTE	6	0,9%	45	1,5%
AMIODARONA	VARFARINA	GRAVE	EXCELENTE	9	1,4%	43	1,4%
CLARITROMICINA	SINVASTATINA	GRAVE	BOA	8	1,2%	40	1,3%
CIPROFLOXACINO	SINVASTATINA	GRAVE	BOA	5	0,8%	36	1,2%
ACIDO ACETILSALICILICO	VARFARINA	GRAVE	EXCELENTE	14	2,2%	34	1,1%
INSULINA	LEVOFLOXACINO	GRAVE	EXCELENTE	8	1,2%	33	1,1%
AMIODARONA	LEVOFLOXACINO	GRAVE	BOA	5	0,8%	33	1,1%
DIGOXINA	ESPIRONOLACTONA	GRAVE	BOA	4	0,6%	32	1,0%
ACIDO ACETILSALICILICO	FLUOXETINA	GRAVE	BOA	3	0,5%	30	1,0%
CLONIDINA	PROPRANOLOL	GRAVE	BOA	3	0,5%	28	0,9%

DIAZEPAM	FENOBARBITAL	GRAVE	BOA	2	0,3%	25	0,8%
FENTANIL	MIDAZOLAM	GRAVE	BOA	4	0,6%	21	0,7%
LEVOFLOXACINO	VARFARINA	GRAVE	BOA	6	0,9%	19	0,6%
ENALAPRIL	ESPIRONOLACTONA	GRAVE	BOA	6	0,9%	17	0,5%
CLOPIDOGREL	FLUOXETINA	GRAVE	BOA	1	0,2%	17	0,5%
AMIODARONA	DIGOXINA	GRAVE	EXCELENTE	4	0,6%	16	0,5%
CODEINA	DIAZEPAM	GRAVE	BOA	3	0,5%	15	0,5%
CLOPIDOGREL	VARFARINA	GRAVE	BOA	5	0,8%	14	0,5%
AMIODARONA	DILTIAZEM	GRAVE	BOA	4	0,6%	14	0,5%
HEPARINA	SERTRALINA	GRAVE	BOA	2	0,3%	14	0,5%
PIRIMETAMINA	SULFAMETOXAZOL	GRAVE	BOA	1	0,2%	14	0,5%
DIAZEPAM	MORFINA	GRAVE	BOA	7	1,1%	13	0,4%
FLUOXETINA	TRAMADOL	GRAVE	BOA	3	0,5%	12	0,4%
CLARITROMICINA	FLUCONAZOL	GRAVE	BOA	3	0,5%	11	0,4%
FLUCONAZOL	SINVASTATINA	GRAVE	BOA	2	0,3%	10	0,3%
METRONIDAZOL	VARFARINA	GRAVE	BOA	2	0,3%	10	0,3%
CARBAMAZEPINA	TRAMADOL	GRAVE	BOA	3	0,5%	9	0,3%
FLUCONAZOL	LEVOFLOXACINO	GRAVE	EXCELENTE	2	0,3%	9	0,3%
INSULINA	NORFLOXACINO	GRAVE	EXCELENTE	2	0,3%	9	0,3%
AMIODARONA	TIMOLOL	GRAVE	EXCELENTE	1	0,2%	9	0,3%
FENITOINA	LOPINAVIR	GRAVE	BOA	1	0,2%	8	0,3%
FENITOINA	RITONAVIR	GRAVE	BOA	1	0,2%	8	0,3%
CLARITROMICINA	DIGOXINA	GRAVE	EXCELENTE	2	0,3%	7	0,2%
ENALAPRIL	CLORETO DE POTÁSSIO	GRAVE	BOA	2	0,3%	7	0,2%
FLUOXETINA	VARFARINA	GRAVE	BOA	1	0,2%	7	0,2%
ATENOLOL	CLONIDINA	GRAVE	BOA	2	0,3%	5	0,2%
AMIODARONA	ANLODIPINO	GRAVE	BOA	1	0,2%	5	0,2%
CLARITROMICINA	FENTANIL	GRAVE	BOA	1	0,2%	5	0,2%
CLARITROMICINA	FLUOXETINA	GRAVE	BOA	1	0,2%	5	0,2%
LIDOCAINA	LOPINAVIR	GRAVE	BOA	1	0,2%	5	0,2%
MIDAZOLAM	MORFINA	GRAVE	BOA	3	0,5%	4	0,1%
AMIODARONA	ATENOLOL	GRAVE	EXCELENTE	2	0,3%	4	0,1%
ALOPURINOL	CAPTOPRIL	GRAVE	BOA	1	0,2%	4	0,1%
CALCIO	DIGOXINA	GRAVE	BOA	3	0,5%	3	0,1%
AMIODARONA	PROPRANOLOL	GRAVE	EXCELENTE	2	0,3%	3	0,1%
DIGOXINA	HIDROCLOROTIAZIDA	GRAVE	EXCELENTE	2	0,3%	3	0,1%
FLUOXETINA	HALOPERIDOL	GRAVE	BOA	1	0,2%	3	0,1%
DICLOFENACO	ENOXAPARINA	GRAVE	BOA	2	0,3%	2	0,1%
AMITRIPTILINA	FLUCONAZOL	GRAVE	BOA	1	0,2%	2	0,1%
FENTANIL	MORFINA	GRAVE	BOA	1	0,2%	2	0,1%
LIDOCAINA	PROPRANOLOL	GRAVE	BOA	1	0,2%	2	0,1%
AMINOFILINA	CIPROFLOXACINO	GRAVE	EXCELENTE	1	0,2%	1	0,0%
ENOXAPARINA	NAPROXENO	GRAVE	BOA	1	0,2%	1	0,0%
ENOXAPARINA	SERTRALINA	GRAVE	BOA	1	0,2%	1	0,0%
FENITOINA	LIDOCAINA	GRAVE	BOA	1	0,2%	1	0,0%
FLUCONAZOL	NEVIRAPINA	GRAVE	BOA	1	0,2%	1	0,0%
FLUCONAZOL	VARFARINA	GRAVE	EXCELENTE	1	0,2%	1	0,0%
HALOPERIDOL	PROPRANOLOL	GRAVE	BOA	1	0,2%	1	0,0%
MORFINA	OXICODONA	GRAVE	BOA	1	0,2%	1	0,0%

5.4 – INSTRUMENTO EDUCATIVO

As 69 interações medicamentosas potenciais graves e bem documentadas observadas nas 5.336 prescrições analisadas foram listadas e tiveram suas características (tempo de início da reação, risco, mecanismo provável e manejo) descritas para auxiliar a equipe multiprofissional na identificação e manejo de eventos adversos evitáveis.

Todas as interações medicamentosas descritas no instrumento educativo são clinicamente relevantes (tipo D). O documento é apresentado no Apêndice B.

6 - DISCUSSÃO

A proporção de prescrições médicas incluídas no estudo (67,6%) é subestimada, uma vez que o Serviço de Farmácia considera os adendos na mesma prescrição como nova prescrição. No estudo foi considerada apenas uma prescrição diária, sendo incluídos todos os fármacos administrados ao paciente internado no dia.

A média de idade dos pacientes estudados ($56,7 \pm 19,8$ anos) foi coerente com a descrita em estudo realizado em hospital universitário de Londrina, com características similares ao HU-USP ($52,7 \pm 18,9$ anos). A diferença discreta na média de idade pode ainda ser explicada pela maior proporção de homens, inclusão de enfermarias cirúrgicas e de pacientes com idade entre 12 a 17 anos (CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006).

Os pacientes ficaram internados por um período médio de $10,7 \pm 9,4$ dias. A duração média da internação hospitalar em enfermarias clínicas do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) foi de 10,32 dias (FONSECA; FONSECA; BERGSTEN-MENDES, 2002).

A proporção de idosos (60 anos ou mais) na população mundial tem aumentado em consequência da melhoria das condições sanitárias, da qualidade de vida e aos avanços tecnológicos na área da saúde. Estima-se que, em 2025, o número de idosos será 15 vezes maior do que em 1950, ao mesmo tempo em que haverá aumento de cinco vezes da população brasileira (SOUSA; FIGUEIREDO, 2003), o que está refletido na grande proporção de idosos (48,8%) entre os pacientes do estudo.

O estudo foi realizado no período de inverno, portanto é coerente que a broncopneumonia tenha sido o diagnóstico mais freqüentemente relatado (138; 21,3%). O infarto agudo do miocárdio foi o segundo diagnóstico mais freqüente (57; 8,8%).

A associação entre a faixa etária e o gênero dos pacientes foi significativa estatisticamente, sendo prevalente o gênero masculino entre os pacientes adultos. Por razões biológicas as mulheres são mais fortes do que o sexo oposto, porém, os dados de razão de masculinidade mostram que são concebidos mais homens do que mulheres em qualquer população humana.

Desse modo na idade de 65 anos, geralmente, há mais mulheres do que homens. Como exemplo pode-se citar as estatísticas norte-americanas, que mostram que na idade de 65 anos há 84% de mulheres para 70% de homens vivos (PEREIRA, 1995).

As doenças do sistema circulatório apresentaram maior prevalência entre os pacientes idosos. Estima-se que quase metade da população entre 60 e 75 anos terá 20% de chance de desenvolver doença coronariana nos próximos dez anos, baseado no estudo de escore de Framingham (BARRETO et al, 2003).

Os diagnósticos mais freqüentemente relatados para os pacientes dessa faixa etária foram broncopneumonia (23,1%) e infarto agudo do miocárdio (13,3%). Em estudo realizado em pacientes idosos internados em clínica médica, com 18 leitos, de hospital universitário brasileiro, os diagnósticos de admissão mais freqüentemente relatados foram falência cardíaca, 16,6%; broncopneumonia, 9,6%; e infarto agudo do miocárdio, 8,6% (PASSARELLI; JACOB-FILHO; FIGUERAS, 2005).

Foram considerados fármacos prescritos aqueles que efetivamente foram administrados ao paciente, motivo pelo qual o estudo de Cruciol-Souza (2006) relata que 20,1% das 1.785 prescrições analisadas continham mais de 10 fármacos prescritos, enquanto essa proporção ficou em 5,9% no presente estudo.

Os grupos anatômicos mais freqüentemente prescritos foram C, A, N, B e J. Esses grupos anatômicos coincidem com os descritos como mais prescritos em outros estudos brasileiros, tanto em enfermarias clínicas (CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006), como em unidades de terapia intensiva (LIMA; CASSIANI, 2009; REIS, 2009), alterando-se apenas a ordem em que aparecem.

Quinze subgrupos terapêuticos concentram 77,5% de todos os fármacos prescritos no estudo. Prevaecem os antibacterianos para uso sistêmico, possivelmente devido a alta prevalência de broncopneumonia; os agentes antitrombóticos; fármacos para o tratamento de doenças cardiovasculares,

fármacos para o tratamento de distúrbios do aparelho digestivo e metabolismo. As classes farmacoterapêuticas mais prescritas no estudo de Cruciol-Souza (2006), em hospital universitário de média complexidade, foram os analgésicos, anti-espasmódicos e anticolinérgicos, antiácidos gástricos e os antibacterianos de uso sistêmico.

Entre as características farmacológicas dos fármacos prescritos destaca-se a ação dos fármacos sobre a glicoproteína P, interferindo diretamente na biodisponibilidade dos fármacos transportados por ela e aquelas com ação sobre o metabolismo hepático dos fármacos pela interferência com as isoenzimas do citocromo P450, o que aumenta a susceptibilidade as interações farmacocinéticas (SPRIET et al., 2009).

Reis (2009) reportou frequência de prescrição de fármacos indutores do prolongamento do intervalo QT entre 2,1% a 3,2% em unidade de terapia intensiva de hospital público de ensino em Minas Gerais, frequência inferior a observada entre as prescrições deste estudo (7,8%). As interações medicamentosas com essa classe de fármacos podem resultar em eventos adversos a medicamentos graves (cardiotoxicidade, culminando com o desenvolvimento de *torsades de pointes*).

O número de fármacos prescritos para os pacientes idosos foi estatisticamente superior ao prescrito para os adultos, consequência do maior número de comorbidades entre esses pacientes, por exemplo, maior prevalência de HAS e DM.

Os grupos anatómicos mais frequentemente prescritos para os pacientes adultos e idosos são os mesmos (A, B, C, J e N), contabilizando 78,5% e 87,2% de todos os fármacos prescritos. Os fármacos para tratamento de doenças cardiovasculares e do grupo B, que inclui os agentes anti-hemorrágicos, trombolíticos e soluções de perfusão e reposição eletrolítica, são proporcionalmente mais prescritos para os idosos, o que coincide com a maior prevalência de doenças cardiovasculares. Não foram observadas discrepâncias relevantes entre os subgrupos terapêuticos mais prescritos para os pacientes adultos e idosos em relação a amostra geral.

Entre os fármacos mais prescritos para os pacientes adultos, destacam-se o analgésico dipirona (6,4%) e três agentes antitrombóticos (ácido acetilsalicílico, 4,7%; heparina, 4,4% e clopidogrel, 1,1%). O fato de o antimicrobiano ceftriaxona (3,8%) constar entre os cinco fármacos mais prescritos está de acordo com a alta prevalência de broncopneumonia do estudo e o protocolo para o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade do HU-USP.

Para os pacientes idosos, a lista dos fármacos mais prescritos inclui os mesmos agentes antitrombóticos prescritos para os pacientes adultos, porém com frequências mais expressivas.

Os fármacos para tratamento de doenças cardiovasculares, com 6 representantes de subgrupos terapêuticos diferentes (captopril, 6,1%; sinvastatina, 3,5%; furosemida, 2,6%; mononitrato de isossorbida, 2,5%; hidroclorotiazida, 2,2% e anlodipino, 2,1%), acumularam 19,0% dos fármacos prescritos para idosos.

A discrepância entre a frequência de prescrição para adultos (9,0%) e idosos (6,8%) dos fármacos que induzem o prolongamento do intervalo QT sugere que os prescritores evitem o uso desses fármacos em idosos devido ao risco potencial de cardiotoxicidade.

A frequência de exposição dos idosos (48,4%) a fármacos cujo uso é considerado inadequado para essa faixa etária foi inferior a observada em estudo realizado em clínica médica de hospital de ensino brasileiro, 61,8% (PASSARELLI; JACOB-FILHO; FIGUERAS, 2005).

Os fármacos de uso inadequado em idosos que tiveram maior número de pacientes expostos e maior frequência entre as prescrições foram óleo mineral, diazepam e amiodarona. Dois deles (óleo mineral e diazepam) estão entre os fármacos mais prescritos para pacientes idosos do estudo.

O fármaco óleo mineral foi o fármaco inadequado em idoso ao qual maior proporção de pacientes idosos foram expostos (19,0%) e presente em maior proporção de prescrições (9,8%). Conforme RDC 199/2006, a partir de 2006, as empresas fabricantes do fármaco óleo mineral ficaram obrigadas a

incluir no rótulo de seus produtos a informação de que “o uso oral de óleo mineral aumenta o risco de desenvolvimento de pneumonia lipoídica. Pacientes com disfagia, desordens neuromusculares que afetam a deglutição e o reflexo do vômito, além de alterações estruturais da faringe e esôfago apresentam risco aumentado de desenvolvimento de pneumonia lipoídica. Esta predisposição é potencializada em neonatos e idosos”.

O número de fármacos prescritos entre as prescrições analisadas para a ocorrência de interações medicamentosas potenciais é inferior ao relatado por Cruciol-Souza (2006), o que pode ser mais uma vez explicado pelo fato de ter sido considerado fármaco prescrito apenas o efetivamente administrado ao paciente.

A frequência de interações medicamentosas potenciais foi de 58,0%. Em hospital universitário de média complexidade em Londrina, ao estudar a frequência de interações medicamentosas potenciais entre os pacientes das clínicas não intensivistas, Cruciol-Souza (2006) observou que 49,7% das 1.785 prescrições estudadas apresentavam pelo menos uma interação medicamentosa.

Dias (2001), em estudo realizado em hospital das forças armadas em Campinas, analisou 400 prescrições. Observou prevalência de 38% de interações medicamentosas. Segundo Meiners e Bergsten-Mendes (2001), entre os 332 pacientes do setor de pediatria em um hospital de Brasília foi observada prevalência de 32% para interações medicamentosas de importância clínica. Miyazaka e Atallah (2003) analisaram 6.844 prescrições de pacientes uma unidade psiquiátrica de um hospital público de São Paulo, observando frequência de 21,3% para interações medicamentosas, sendo que 25% envolviam agentes psicoativos.

Uma vez que foram considerados apenas os fármacos efetivamente administrados ao paciente, esperava-se que a frequência de interações medicamentosas potenciais fosse menor em relação aos estudos que consideraram os fármacos prescritos sem a confirmação da administração ao paciente.

Ibanez et al. (2008), em estudo realizado entre março e maio de 2007, no Hospital Universitário São Cecílio em Granada, observaram que dos 120 pacientes estudados, 51 (43%) apresentavam pelo menos uma interação medicamentosa potencial durante a internação.

Das 9.951 interações medicamentosas potenciais observadas no estudo, 19,5% eram graves e bem documentadas e 42,8% de gravidade moderada e bem documentadas. Entre as 566 interações medicamentosas potenciais observadas no estudo de Cruciol-Souza (2006), 90 (15,9%) eram graves.

A frequência de IMPs graves de 26,5%. O estudo de Dean et al. (2002), na Inglaterra, identificou índices de 12% de interações medicamentosas graves. Lesourd et al. (2002), por sua vez, observou que na França a prevalência varia de 1 a 10%, enquanto Bjerrum et al. (2003) observou prevalência de 15% na Dinamarca. Bergk et al. (2004), na Alemanha, observaram 15% de interações medicamentosas graves, porém seu estudo foi realizado com prescrições de pacientes ambulatoriais com idade maior que 50 anos.

A baixa proporção de interações medicamentosas de mecanismo farmacêutico (0,1%), incompatibilidades, em comparação ao estudo de Cruciol-Souza (2006), 14,3%, pode-se dever ao fato de que as prescrições médicas são avaliadas por farmacêutico clínico no HU-USP, o que não era realizado no hospital de Londrina.

As interações farmacodinâmicas foram responsáveis por 55,6% das interações medicamentosas potenciais observadas. Esse mecanismo também foi o mais prevalente no estudo de Cruciol-Souza (2006). O efeito farmacológico aditivo foi o maior contribuinte (3474; 62,8%) para essas interações. Entre as interações farmacocinéticas (34,4%), o fator mais observado como responsável pela interação foi o metabolismo (2.064; 60,2%).

Os eventos adversos a medicamentos mais freqüentemente descritos como risco entre as interações medicamentosas identificadas foram hemorragia (23,2%) e hipertensão arterial (17,2%), coincidindo com o observado no estudo de Cruciol-Souza (2006). Dos fatores que contribuíram

para o risco de cardiotoxicidade destacam-se a intoxicação digitalica (186; 20,0%) e o prolongamento do intervalo QT (175; 18,8%).

As estratégias de manejo mais freqüentes, incluídas *Micromedex®* *DrugReax®*, para as interações medicamentosas potenciais do estudo são a monitorização de sinais e sintomas (40,1%) e o ajuste de dose de um ou ambos os fármacos que interagem (32,3%). Assim, reforça-se a idéia de que um instrumento educativo pode auxiliar na prevenção de eventos adversos, uma vez que não pretende coibir o uso conjunto dos fármacos, mas promover a vigilância de sinais da necessidade de intervenção para evitar a ocorrência do evento adverso.

Entre as estratégias de manejo estão ainda o uso combinado dos fármacos com precaução (4,9%) e a sugestão de que a interação seja evitada (4,8%). Além disso, há estratégias de manejo que contemplam o fato de que a interação medicamentosa deva ser evitada, mas que na impossibilidade sejam monitorizados os sinais e sintomas do paciente (3,8%), otimizando o horário de administração (1,9%), realizando o ajuste de dose (1,5), além de que o uso seja evitado para doses mais altas de um ou ambos os fármacos (1,0%).

A monitorização dos parâmetros testes de coagulação (27,0%) e pressão arterial (23,8%) estão descritos em outros estudos como os mais freqüentes (CRUCIOL-SOUZA, 2006; REIS, 2009).

Segundo os critérios de relevância clínica estabelecidos por Sjöqvist (1997), 77,7% das interações foram clinicamente relevantes. Identificaram-se interações para as quais poderia ser necessário ajuste de dose individual e/ou a determinação dos níveis plasmáticos do fármaco (tipo C – 56,3%) e interações que podem ter conseqüências clínicas graves, ausência de efeito farmacológico ou efeitos modificados, de difícil controle por ajuste individual (tipo D, 21,4%). Poucas interações A e B foram descritas porque interações medicamentosas com documentação pobre ou improvável não foram analisadas.

As IMP de relevância clínica variaram de 0% a 70% (DOUCET; CHASSAGNE; TRIVALLE, 1996; GLINTBORG; ANDERSEN; DALHOFF, 2005;

HOHL et al., 2001; KÖHLER et al., 2000; MANNASSE et al., 1997; ROLLASON; VOFT, 2003; SCHMADER et al., 1994; SEYMOUR; ROUTLEDGE, 1998; van der HOOFF et al., 2006), dependendo da população e método de classificação adotado. Sessenta e oito a 70% das interações medicamentosas potenciais (IMP) demandam atenção clínica, sendo que 1 a 2% causam risco ao paciente (*life-threatening*), 17-19% resultam em benefícios terapêuticos, 10-12% não são relevantes (KÖHLER et al., 2000).

A incidência de interações medicamentosas clinicamente relevantes, que exigem intervenção terapêutica, variou de 0 a 22% (GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002).

Das 11 IMP mais freqüentes observadas, 7 apresentaram relevância clínica importante (C e D) porque exigem a monitorização do paciente para identificação da necessidade de ajuste de dose.

Entre as interações medicamentosas potenciais mais freqüentes estão 03 interações cujo risco é de hemorragia – ácido acetilsalicílico e heparina, 0,6%; ácido acetilsalicílico e clopidogrel, 0,4% e clopidogrel e heparina.

Destaca-se o papel do ácido acetilsalicílico como fármaco envolvido em número de interações representativo (7,3%), mais freqüente entre as interações medicamentosas potenciais estudadas (34,1%) e presente em 6 das 11 interações descritas como mais freqüentes.

As características farmacológicas mais freqüentes entre os fármacos cuja freqüência de envolvimento em interações medicamentosas potenciais foi superior a 3% foram: substratos do citocromo P450 (83,2%), ação sobre a glicoproteína P (50,1%), índice terapêutico estreito (36,5%), ação inibitória (25,3%) e indutora (16,4%) sobre o citocromo P450 e indutores do prolongamento do intervalo QT (6,5%).

Os medicamentos que possuem baixo índice terapêutico (isto é, fármacos em que pequenas variações da concentração plasmática resultam em alterações significativas dos efeitos terapêuticos) apresentam alta probabilidade de participar de interações clinicamente relevantes (GRAHAME-SMITH, ARONSON, 2002).

Segundo Amariles, Giraldo e Faus (2007), as interações medicamentosas de relevância clínica estão relacionadas (cerca de 60-70%) com a indução ou inibição da atividade metabólica do fígado ou com alterações de biodisponibilidade (cerca de 20-25%), incluídas as interações relacionadas as alterações de pH, metabolismoo pré-sistêmico e atividade a glicoproteína P. Em geral, uma porcentagem menor das interações farmacocinéticas está relacionada a excreção renal (5-10%) ou com a distribuição do medicamento (menos de 5%).

Os grupos farmacológicos envolvidos em eventos adversos a medicamentos não mudaram e incluem fármacos cuja prescrição tem alta prevalência (agentes cardiovasculares, analgésicos) e aqueles com índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina e agentes hipoglicemiantes), confirmado por vários estudos que tem focado nessas categorias (THOMSEN, 2007). Assim, uma das alternativas para evitar EAM seria focar intervenções nesse grupo de medicamentos – medicamentos de risco.

A maior freqüência de interações medicamentosas potenciais e interações medicamentosas potenciais graves entre pacientes idosos corresponde ao relatado em outros estudos (BJORKMAN et al., 2002; CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006; HAMILTON, BRICELAND, ANDRIZ, 1998).

O principal fator para que o idoso apresente um maior número de interações medicamentosas provavelmente é o maior número de medicamentos prescritos a essa população, inclusive as interações medicamentosas graves. Kohler et al (2000) relataram que a porcentagem de idosos com combinações de medicamentos que interagem potencialmente aumenta proporcionalmente ao número de fármacos prescritos.

Os fatores relacionados à maior ocorrência de interações medicamentosas potenciais e interações medicamentosas potenciais graves entre as prescrições estudadas foram os mesmos: idade, tempo de internação, prevalência de HAS e DM, doenças cardiovasculares e o número de fármacos prescritos.

É importante observar que três grupos farmacológicos são responsáveis por mais que 86% dos EAM evitáveis. Portanto, pacientes com doenças cardiovasculares ou diabetes e pacientes que requerem controle de dor são importantes grupos alvo quando planejamos futuras intervenções para prevenir EAM evitáveis (THOMSEN, 2007).

Em estudo de caso-controle em hospital universitário brasileiro com características similares ao HU-USP, observou-se que a prevalência de interações medicamentosas potenciais foi significativamente maior para pacientes do gênero feminino e aqueles com idade superior a 55 anos, bem como entre prescrições contendo 7 ou mais fármacos (CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006).

Observou-se correlação positiva entre o número de fármacos prescritos e o número de interações medicamentosas potenciais como relatado na maioria dos estudos (CRUCIOL-SOUZA; THOMSON, 2006).

As classes terapêuticas B, C e J, que estão entre as mais prescritas para os pacientes estudados, foram associadas à ocorrência de interações medicamentosas potenciais, apresentando chances 3,95; 3,71 e 2,17 vezes maior de ocorrência de interações medicamentosas, respectivamente, no estudo de Cruciol-Souza e Thomsom (2006).

Cabe ressaltar que tanto entre as interações graves quanto entre as interações potenciais mais frequentes, tem-se medicamentos de uso contínuo e amplamente utilizados pela população, mesmo em ambiente ambulatorial. Desse modo, torna-se cada vez mais preocupante a prática da polifarmácia, principalmente devido ao envelhecimento da população e a necessidade de tratamento de múltiplas patologias de base.

As limitações do estudo foram seu desenho retrospectivo; o fato de que um terceiro fármaco poderia neutralizar as conseqüências clínicas de uma interação medicamentosa específica, o que não é considerado pelos programas disponíveis para a identificação das interações medicamentosas. O estudo só examinou a prescrição concomitante de combinações de fármacos com potencial para interações medicamentosas, porém não estudou a

morbidade relacionada, embora haja forte evidência que sugere que pacientes expostos a interações medicamentosas clinicamente relevantes têm risco aumentado de eventos adversos (APARASU et al., 2007); vários compêndios existem, mas divergem quanto a classificação da gravidade e relevância clínica da interações e o uso de compêndios baseados na lista de medicamentos disponíveis nos EUA, não considerando fármacos disponíveis e amplamente utilizadas em outros países, como a dipirona e o fenoterol.

7 - CONCLUSÕES

As conclusões do estudo foram:

- a grande proporção de idosos (48,8%) entre os pacientes internados na clínica médica do HU-USP faz necessária a tomada de providências visando a prevenção de eventos adversos a medicamentos, visto que se trata de população mais susceptível;
- a frequência de prescrição de fármacos que prolongam o intervalo QT do eletrocardiograma (7,8%) e predispõe a cardiotoxicidade foi maior que em outros estudos, porém menor entre os idosos;
- os idosos utilizam um número maior de fármacos devido a maior prevalência de comorbidades como HAS e DM; portanto, requerem maior cuidado em relação a farmacoterapia;
- a exposição dos idosos a fármacos de uso inapropriado em idosos (48,4%) foi inferior à observada em outro estudo brasileiro (61,8%);
- a frequência de interações medicamentosas potenciais (58,0%) e de interações medicamentosas potenciais graves (26,5%) foi superior a encontrada em outros estudos brasileiros;
- os idosos apresentaram frequência de interações medicamentosas potenciais (64,6%) e de interações medicamentosas potenciais graves (30,9%) superior a observada entre os adultos (50,6%; 24,6%);
- os fatores relacionados à maior ocorrência de interações medicamentosas potenciais e interações medicamentosas potenciais graves entre as prescrições estudadas foram os mesmos: idade, tempo de internação, prevalência de HAS e DM, doenças cardiovasculares e o número de fármacos prescritos;
- o número de fármacos prescritos foi correlacionado positivamente a um maior número de interações medicamentosas potenciais e interações medicamentosas potenciais graves;
- diante da ausência da prescrição eletrônica e sistemas computadorizados de suporte a decisão clínica, o instrumento educativo

passa a ter maior relevância no auxílio da detecção, prevenção e manejo de eventos adversos evitáveis devido a interações fármaco-fármaco.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABARCA, J. et al. Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia. **J..Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v. 44, n. 2, p. 136-141, 2004.

AMARILES, P.; GIRALDO, N.A.; FAUS, M.J. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevância clinica. **Med. Clin.**, Barcelona, v. 129, n.1, p. 27-35, 2007.

ANDREWS, L.B. et al. An alternative strategy for studying adverse events in medical care. **Lancet**, Londres, v. 349, p. 309-313, 1997.

ANVISA, 2006. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/notifica/informe_oleomineral.pdf

Acesso em 12 de Novembro de 2009.

APARASU, R.; BAER, R.; APARASU, A. Clinically important potential drug-drug interactions in outpatient settings. **Res. S. Admin. Pharm.**, Tulsa, v.3, p.426-437, 2007.

ARIZONA CENTER FOR EDUCATION AND RESEARCH ON THERAPEUTICS. QT drug list risk groups. Disponível em:
<http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>. Acesso em: 10 de dezembro de 2009.

AUCHEWSKI, L. et al. Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 26, n. 1, p. 24-31, 2004.

BAKER, G.R. et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. **CMAJ**, Ottawa, v. 170, n. 11, p. 1678-1686, 2004.

- BARRETO, S.M.; PASSOS, V.M.A.; CARDOSO, A.R.A.; LIMA-COSTA, M.F. Quantifying the risk of coronary artery disease in a community: the Bambuí project. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 81, n. 6, p. 549-61, 2003.
- BATES, D.W. et al. Reducing the frequency of errors in medicine using information technology. **JAMA**, Chicago, v. 8, n. 4, p. 299-308, 2001.
- BATES, D.W. et al. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. **JAMA**, Chicago, v. 277, n. 4, p. 307-311, 1997.
- BEARD, K. Adverse reactions as cause of hospital admission in the aged. **Drugs Aging**, Auckland, v. 2, p. 356-367, 1992.
- BECKER, M.L. et al. Hospitalizations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. **Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.**, Bethesda, v. 16, p. 641-651, 2007.
- BEERS, M.H.; STORRIE, M.; LEE, G. Potential adverse drug interactions in the emergency room. An issue in the quality of care. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, v. 112, p. 61-64, 1990.
- BERGK, V. et al. Drug interactions in primary care: Impact of a new algorithm on risk determination. **Clin. Pharmacol. Ther.**, Basingstoke, v.76, p. 85-96, 2004.
- BERMEJO, V.T.; PÉREZ, M.C.C. Aplicación de las nuevas tecnologías a la farmacia hospitalaria em España. **Farm. Hosp.**, Salamanca, v.31, p. 17-22, 2007.
- BERO, L.A. et al. Characterization of geriatric drug-related hospital readmissions. **Med. Care**, Washington, v. 29, p. 989-1003, 1991.

BJERRUM, L. et al. Exposure to potential drug interactions in primary health care. **Scand. J. Prim. Health Care**, Odense, v.21, n.3, p.153-158, 2003.

BJORKMAN, I.K.; FASTBOM, J.; SCHMIDT, I.K.; BERNSTEN, C.B. Drug-drug interactions in the elderly. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v. 36, n. 11, p. 1675-1681, 2002.

BOECHAT, N.S. Interações medicamentosas em idosos. **J. Bras. Med.**, São Paulo, v. 60, n. 4, p. 75-78, 1991.

BOLETIM CEINFO, 2008. Disponível em:
[HTTP://www2.prefeitura.sp.gov.br/secretaria/saude/publicacoes/0004/#ceinfo](http://www2.prefeitura.sp.gov.br/secretaria/saude/publicacoes/0004/#ceinfo).

Acesso em: 18 de abril de 2009.

BONETTI, P.O. et al. Potential drug interactions and number of prescription drugs with special instructions at hospital discharge. **Schweiz Rundsch Med Prax.**, v. 89, n. 5, p. 182-189, 2000. [Abstract/Medline]

CADWALLADER, D.E. **Biopharmaceutics and Drug Interactions**. 1 ed. New York: Raven Press, 1985.

CALABRESE, A.T. Pharmacist involvement in a multidisciplinary inpatient medication education program. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, Bethesda, v.60, p.1012-1018, 2003.

CAMARGO, A.L.; FERREIRA, M.B.C.; HEINECK, I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Heidelberg, v. 62, p. 143-149, 2006.

CARVALHO, M., VIEIRA, A.A. Erro médico em pacientes hospitalizados. **J. Ped.**, Rio de Janeiro, v.78, n.4, p.261-268, 2002.

CARVALHO, P.R.A.; CARVALHO, C.G.; ALIEVI, P.T.; MARTINBIANCHO, J.; TROTTA, E.A. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. **J. Ped.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 5, p.397-402, 2003.

CARVALHO-FILHO et al. Iatrogenia em pacientes idosos hospitalizados. **Rev. Saúde Públ.**, São Paulo, v. 3, n.1, p.36-42, 1998.

CASTRO, M.S. et al. Sistema de distribuição de medicamentos por prescrição individualizada e erros de medicação. In: Vilchis JFR e Eds REMS, organizadores. **Políticas farmacéuticas y estudios de actualización de medicamentos em Latinoamérica**. México: Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa; 2003. p 105-19.

CHANG, C.M. et al. Use of Beers criteria to predict adverse drug reactions among first-visit elderly outpatients. **Pharmacoth.**, Boston, v. 25, p. 831-838, 2005.

Chui MA, Rupp MT. Evaluation of online prospective DUR programs in community pharmacy practice. **J Manag Care Pharm.** v.6, p.27-32, 2000.

CIPOLLE, R.J.; STRAND, L.M.; MORLEY, P.C. **El ejercicio de la atención farmacéutica**. Salamanca: McGraw-Hill/Interamericana de España, 2000. 352p.

CLASSEN D.C. et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. **JAMA**, Chicago, v. 277, p. 301-306, 1997.

COMMITTEE OF EXPERTS ON MANAGEMENT OF SAFETY AND QUALITY IN HEALTH CARE (SP-SQS). Expert group on safe medication practices.

Glossary of terms related to patient and medication safety. World Health Organization, 2005. Disponível em: http://www.who.int/patientsafety/highlights/coe_patient_and_medication_safety_gl.pdf. Acesso em: 04 de janeiro de 2007.

CORRÊA, E.M.C.; ANDRADE, E.D.; RANALI, J. Efeito dos antimicrobianos sobre a eficácia dos contraceptivos orais. **Rev. Odontol. Univ.**, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 237-240, 1998.

COSTA, A.J. Potential drug interactions in an ambulatory geriatric population. **Fam. Pract.**, Oxford, v. 8, p. 234-236, 1991.

CRUCIOL-SOUZA, J.M. **Prevalência de interações medicamentosas e fatores associados em prescrições do Hospital Universitário da Universidade de Londrina, no período de janeiro a abril de 2004.** [Tese] - Centro de Ciências da Saúde - Universidade Estadual de Londrina. 2006.

2006. 163f. Tese (Doutorado em Medicina e Ciências da Saúde) –

CRUCIOL-SOUZA, J.M.; THOMSON, J.C. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a brazilian teaching hospital. **J. Pharm. Pharm. Sci.**, Edmonton, v. 9, n. 3, p. 427-433, 2006.

DASTA, J.F. Drug prescribing issues in the intensive care unit: finding answers to common questions. **Crit. Care Med.**, Hagerstown, v.22, n.6, p.909-912, 1994.

DATASUS, 2008. Ministério da Saúde. Informações de Saúde. Disponível em: <HTTP://tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm>. Acesso em 21 de Dezembro de 2009.

DEAN, B. et al. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. **Qual. Saf. Health Care**, v.11, n.4, p. 340-344, 2002.

DIAS, M. F. **Interações medicamentosas potenciais em ambiente hospitalar** [Dissertação] - Universidade Estadual de Campinas 2001.

DOUCET, J. et al. Drug-drug interactions related to hospital admissions in older adults: a prospective study of 1000 patients. **J. Am. Geriatric Soc.**, New York, v.44, p. 944-948, 1996.

DRUGDEX system. Thomsom Reuters (Healthcare). Inc. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com>. Acesso em: 15 de outubro de 2009.

Du SOUICH, P. In human therapy, is the drug-drug interaction or the adverse drug reaction the issue? **Can. J. Clin. Pharmacol.**, Oakville, v.8, n.3, p.153-160, 2001.

DURRENCE, C.W. et al. Potential drug interactions in surgical patients. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, Bethesda, v. 42, p. 1553-1555, 1985.

EGGER, S.S.; DREWE, J.; SCHLIENGER, R.G. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients of hospital discharge. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Heidelberg, v. 58, p. 773-778, 2003.

EINARSON, T.R. Drug-related hospital admissions. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, 1993, .27, p. 832-840.

FICK, D.M. et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: Results of US consensus panel of experts. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 163, p. 2716-2724, 2003. Correção em: FICK, D.M. et al. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v.164, p. 298, 2004.

FIELD, T.S. et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. **J. Am. Geriatric Soc.**, New York, v. 52, p. 1349-1354, 2004.

FONSECA, A. L. **Interações medicamentosas**. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas, 2001. 516p.

FONSECA, M.R.C.C., FONSECA, E., BERGSTEN-MENDES, G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. **Rev. Saúde Públ.**, São Paulo, v. 36, n. 2, p.205-212, 2002.

FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica**: fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 678p.

FUHR, U. Improvement in the handling of drug-drug interactions. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Heidelberg, v. 64, p.167-171, 2008.

GLASSMAN, P.A. et al. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. **Med. Care.**, Washington, v. 40, n. 12, p. 1161-1171, 2002.

GLINTBORG, B.; ANDERSEN, S.E.; DLHOFF, K. Drug-drug interactions among recently hospitalized patients – frequent but mostly clinically insignificant. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Heidelberg, v. 61, n. 9, p. 675-681, 2005.

GOSNEY, M.; TALLIS, R. Prescription of contraindicated and interacting drugs in elderly patients admitted to hospital. **Lancet**, Londres, v. 2, p. 564-567, 1984.

GRAHAME-SMITH, D.G.; ARONSON, J.K. Interações medicamentosas. In: GRAHAME-SMITH, D.G.; ARONSON, J.K. **Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 98-109.

GRIZZLE, A.M. et al. Reasons provided by prescribers when overriding drug-drug interaction alerts. **Am. J. Manag. Care**, Plainsboro, v.13, n.10, p. 573-580, 2007.

GRÖNROSS, P.E. et al. A medication database – a tool for detecting drug interactions in hospital. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Heidelberg, v. 53, p. 13-17, 1997.

GUASTALDI, R.B.F. Interações medicamentosas potenciais: um estudo dos antimicrobianos utilizados em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. [Dissertação]. São Paulo (SP): Escola de Enfermagem da USP; 2006.

GUILLÉN, D. G. et al. História do Medicamento. 1ed. Rio de Janeiro: Glaxo do Brasil S.A., 1993.

GURWITZ et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. **JAMA**, Chicago, v. 289, p. 1107-1016, 2003.

HAMILTON, R.A.; BRICELAND, L.L.; ANDRIZ, M.H. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population. **Pharmacother.**, New Jersey, v.18, n. 5, p. 1112-1120, 1998.

HAMMES, J.A. et al. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. **Rev. Bras. Ter, Intensiva**, Rio de Janeiro, v.20, n.4, p.349-354, 2008.

HANLON, J.T. et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. **J. Am. Geriatric. Soc.**, New York, v. 45, p. 945-948, 1997.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G. **Goodman & Gilman**: As bases farmacológicas da terapêutica. México: McGraw Hill, 1996, p.31-54.

HEININGER-ROTHBUCHER, D. et al. Incidence and risk of potential adverse drug interactions in the emergency room. **Resuscitation**, New York, v. 49, p. 283-288, 2001.

- HERR, R.D. et al. Prospective evaluation of adverse drug interactions in the emergency department. **Ann. Emerg. Med.**, Dallas, v. 21, p. 1331-1336, 1992.
- HOHL, C.M. et AL. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency departament. **Ann. Emerg. Med.**, Dallas, v.38, n.6, p.666-671, 2001.
- HSIEH, T.C. et al. Characteristics and consequences of drug allergy alert overrides in a computerized physician order entry system. **J. Am. Med. Assoc.**, Washington, v. 11, p. 482-491, 2004.
- HUANG, S-M; LESKO, L.J.; WILLIAMS, M.D. Assessment of the quality and quantity of drug-drug interaction studies in recent NDA submissions: study design and data analysis issues. **J. Clin. Pharmacol.**, Thousand Oaks, 1999, v. 39, p. 1006-1014.
- HUANG, S-M; TEMPLE, R; THROCKMORTON, D.C.; LESKO, L.J. Drug Interaction studies: Study design, data analysis , and implications for dosing and labeling. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 81, n.2, p. 298-304, 2007.
- IBANEZ; A. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. **Farm. Hosp.**, Salamanca, v.32, n.5, p.293-297, 2008.
- JANCHAWEE, B. et al. Pharmacoepidemiology study of potential drug interactions in outpatients of a University Hosptal in Thailand. **J. Clin. Pharm. Ther.**, Thousand Oaks, v.30, p.13-20, 2005.
- JOHNSON, J. ; BOOTMAN, J. Drug-related morbidity and mortality: A cost-of-illness model. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v. 155, p.1949-1956, 1995.

JYH, J.H. Avaliação do conhecimento farmacoterápico em médicos e graduando em medicina humana. Tese (Doutorado). 2005. São Paulo: Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista.

KASSAM, R. et al. A pharmaceutical care research and education project: pharmacist's interventions. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v. 41, n.3, p.401-410, 2001.

KAWANO, D. F.; PEREIRA, L. R. L.; UETA, J. M.; FREITAS, O. Acidentes com medicamentos: como minimizá-los? **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, São Paulo, v. 42, p. 487-495, 2006.

KELLOGG, V.A.; HAVENS, D.A. Adverse events in acute care: an integrative literature review. **Res. in Nurs. & Health.**, New Jersey, v. 26, p. 398-408, 2003.

KENDALL, E.M. Improving patient care with collaborative roundas. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, Bethesda, v.60, p. 132-135, 2003.

KOHLER, G.I. et al. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.**, Rödermark, v. 38, n. 11, p. 504-513, 2000.

KOHN, L. T. et al. **To Error is human: building a safer health system.** Washington: Committee on Quality of Health Care in America, National Academy of Institute of Medicine, 2001.

KUHLMANN, J.; MUCK, W. Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development. **Drug Saf.**, Dallas, v.24, p.715-725, 2001.

LACY, C. et al. Drug information handbook: a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals. 15ed. Hudson: Lexi-Comp, 2007. 2148p.

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROZENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: HUCITEC-ABRASCO, 1989, 246p.

LAROCHE. M. et al. Impact of hospitalization in an acute medical geriatric unit on potentially inappropriate medication use. **Drugs Aging**, Auckland, v. 23, n. 1, p. 49-59, 2006.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. Incidence of adverse reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA**, Chicago, v. 279, n. 15, p. 1200-1205, 1998.

LEAPE, L.L. et al. Pharmacist participation on physicians rounds and adverse drug events in the intensive care unit. **JAMA**, Chicago, v. 282, p. 267-270, 1999.

LEAPE, L.L. et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. **JAMA**, Chicago, v. 274, p. 35-43, 1995.

LEAPE, L.L. et al. The nature of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study II. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 324, n. 6, p. 377-384, 1991.

LESOURD, F. et al. Avoidable hospital drug prescription in the elderly. A review of the literature. **Ann. Med. Interne**, Paris, v.153, n.1, p.13-20, 2002.

LIMA, R.E.F; CASSIANI, S.H.B. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. **Rev. Lat. Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.17, n.2, p.222-227, 2009.

LISBOA, S.M.L. Interações e incompatibilidade medicamentosas. In: GOMES, MJ.V.M.; REIS, A.M.M. **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001. p.147-163.

LIU, G.G.; CHRISTENSEN, D.B. The continuing challenge of inappropriate prescribing in elderly: an update of the evidence. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v. 42, p. 847-857, 2002.

MAGALHÃES, S.M.S.; CARVALHO, W.S. Reações adversas a medicamentos. In: GOMES, M.S.U.M.; REIS, A.M.M. **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em Farmácia Hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2000, p. 125-145.

MAIO, V. et al.. Potentially inappropriate medication prescribing for elderly outpatients in Emila Romagna, Italy. **Drugs Aging**, Auckland, v. 23, n. 11, p. 915-924, 2006.

MALONE D.C. et al. Identification of serious drug-drug interactions: results of the partnership to prevent drug-drug interactions. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v. 44, n. 2, p. 847-857, 2004.

MANCHON, N.D. et al. Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population agée: étude prospective concernant 639 malades. **Rev. Med. Interne.**, Marseille, v. 10, p. 521-525, 1989.

MARCOLIN, M.A.; CANTARELLI, M.G.; GARCIA JUNIOR, M Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Rev. Psiquiatr. Clín.**, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 70-81, 2004.

MARIN, N., LUIZA, V.L., CASTRO, C.G.O., SANTOS, S.M., org. **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS-OMS, 2003. 373p.

MARTIN, M.T. et al. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. **Med. Clin.**, Barcelona, v. 118, p. 205-210, 2002.

MEINERS M.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 47, p.332-337, 2003.

MENDES JUNIOR, W.V. Avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospital no Brasil. 2007. 112f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2007.

MENESES, A.; MONTEIRO, H.S. Prevalência de interações medicamentosas “droga-droga” potenciais em duas UTIs (pública x privada) de Fortaleza, Brasil. **Rev. Bras. Ter. Intens.**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, p. 4-7, 2000.

MIASSO, A.L. et al. Erros de medicação: tipos, fatores causais e providências tomadas em quatro hospitais brasileiros. **Rev. Esc. Enferm. USP**, São Paulo, v.40, n.4, p.524-532, 2006.

MIDROMEDEX HEALTHCARE SERIES: Interactions. Disponível em: https://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/PFDefaultActionId/pf.LoginAction/ssl/true?login.password_index_0=v87o9b42e7&login.username_index_0=C7A0P7E7S&ND_CPR=Login. Acesso entre 01 de maio e 30 de junho de 2009.

MINH, V.L.; McCART, G.M.; TSOUUROUNIS, C. An assessment of free online drug-drug interactions screening programs (DSPs). **Hosp. Pharm.**, Salamanca, v.38, p. 662-668, 2003.

MITCHELL, G.W.; STANASZEK, W.F.; NICHOLS, N.B. Documenting drug-drug interactions in ambulatory patients. **AJHP**, Bethesda, v. 36, p. 653-657, 1979.

MIYASAKA, L.S.; ATALLAH, A.N. Risk of drug interaction: combination of antidepressants and other drugs. **Rev. Saúde Públ.**, São Paulo, v. 37, n. 2, p. 212-215, 2003.

MORI, A. L. P.M. **Orientação educacional do paciente hipertenso: efeito sobre a adesão ao tratamento.** São Paulo, 2002. 194p. (Tese de Doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.

MORRISON, A.; WERTHEIMER, A.I. Evaluation of studies investigating the effectiveness of pharmacist's clinical services. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, Bethesda, v. 58, p.569-577, 2001.

NCCMERP. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Taxonomy of medication error. In: OTERO-LÓPEZ, M. J. et al. Acontecimentos adversos por medicamentos: uma patologia emergente. **Farm. Hosp.**, Salamanca, v.24, n.4, p.258-266, 2000.

OLIVIER, P. et al. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department. **Drugs Aging.**, Auckland, v. 26, n. 6, p. 475-482, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Tradução do centro colaborador da OMS para a classificação de doenças em português (CBCD). Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde – CID – 10. Disponível em: [HTTP://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm](http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm). Acesso em: 22 de Novembro de 2008.

OTERO LÓPEZ, M. J. et al. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. **Med. Clin.** , Barcelona, v. 126, n. 3, p. 81-87, 2006.

OTERO LÓPEZ, M. J. et al. Errores de medicación: Estandatización de La terminología y clasificación. **Farm. Hosp.**, Salamanca, v.27, p.137-149, 2003.

PAGE, R.L.; RUSCIN, J.M. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use. **Am. J. Geriatr. Pharmacother.**, New Jersey, v. 4, n. 4, p. 297-305, 2006.

PAREJO, M.E.B. *Problemas relacionados con los medicamentos como causa de consulta en el servicio de urgencias del hospital universitario virgen de lãs nieves de Granada*. Granada, 2003. 308p. Tese de doctorado, Universidade de Granada. In: CORRER, C.J. et al. Riscos de problemas relacionados com medicamentos em pacientes de uma instituição geriátrica. **Rev. Bras. Ciênc. Farmac.**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 55-62, 2007.

PASSARELLI, M.C.G.; JACOB-FILHO, W.; FIGUERAS, A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population. **Drugs Aging**, Auckland, v. 22, n. 9, p. 767-777, 2005.

PENG, C.C. et al. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. **J. Manag. Care Pharm.**, Plainsboro, v. 9, n. 6, p.513-522, 2003.

PERAL AGUIRREGOITIA, J et al. Evaluación prospectiva de interacciones entre medicamentos em pacientes ingresados mediante una aplicación informática. **Farm. Hosp.**, Salamanca, v. 31, n. 2, p. 93-100, 2007.

PEREIRA, M.G. **Epidemiologia** – Teoria e Prática. . Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. 596p.

PEREZ, M.D.N., et al. Análisis de los problemas, relacionados con medicamentos, detectados en un hospital general. *Rev. Cal. Assist*, Madrid, v. 22, n.2, p. 61-66, 2007.

PETERSON, J.F.; BATES, D.W. Preventable medication errors: identifying and eliminating serious drug interactions. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, v.41, n.2, p.161-165, 2001.

PETH JR, H.A. Medication errors in the emergency department: a systems approach to minimizing risk. **Emerg. Med. Clin. North Am.**, Orlando, v. 21, n. 1, p. 141-158, 2003.

PFaffenbach, G.; CARVALHO, O.M.; BERGESTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 48, p. 237-241, 2002.

PHILLIPS, J. et al. Retrospective analysis of mortalities associated with medication errors. **AJHP**, Bethesda, v.58, n.1, p.1835-1841, 2001.

PRIMOHAIED, M., et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. **BMJ**, Londres, v. 329, p.15-19, 2004.

RASCHETTI, R. et al. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. **Eur. J. Clin. Pharm.**, Heidelberg, v. 54, p. 959-963, 1999.

REIS, A.M.M. **Fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos em uma unidade de**

terapia intensiva. [Tese] - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo. 2009. 154p.

RODRIGUES-TEROL, A. et AL. Calidad estructural de lãs bases de datos de interacciones. **Farm. Hosp.**, Salamanca, v. 33, n.3, p.134-146, 2009.

ROMANO-LIEBER, N.S. Eventos adversos a medicamentos em crianças demandando atendimento na emergência hospitalar. [Tese] - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. 2009. 118 p.

ROSA, M.B. **Erros de medicação em um hospital de referência de Minas Gerais.** 2002. 94p. Dissertação (Mestrado) - Escola Veterinária. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2002.

ROSA, M.B., PERINI, E. Erros de medicação: quem foi? **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, 2003, 49: 335-341.

SANO, Y. P. et al. Avaliação do nível de compreensão da prescrição pediátrica. **J. Ped.**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 2, p. 140-145, 2002.

SAVERNO, K.R. et al. Pharmacy students” ability to identify potential drug-drug interactions. **Amer. J. Pharm. Educat.**, Tucson, v. 73, n.2, p.1-8, 2009.

SCHMADER et al. Appropriateness of medication prescribing in ambulatory elderly patients. **J Am. Geriatr. Soc.**, New York, 1994;42:1241-7.

SCHNEIDER, J.K.; MION, L.C.; FRENGLEY, J.D. Adverse drug reactions in an elderly outpatient population. **AJHP**, Bethesda, v. 49, p. 90-96, 1992.

SCHUMOCK, GT.; THORTON, J.P. Focusing on preventability of adverse drug reactions. In: OTERO LÓPEZ, M.J. , DOMINGUEZ GIL. Acontecimentos adversos por medicamentos: uma patologia emergente. **Farm. Hosp.**, Salamanca, v.24, n.4, p.258-266, 2000.

- SENST, B.L. et al. Practical approach to determining cost and frequency of adverse drug events in a health care network. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, Bethesda, v. 58, p.1126-1132, 2001.
- SEYMOUR, R.M.; ROUTLEDGE, P.A. Important drug-drug interactions in the elderly. **Drugs Aging**, Auckland, v.12, p. 485-494, 1998.
- SHINN, A.F.; SHEWSBURY, R.P.; ANDERSON, K.W. Development of a computerized drug interaction database (MEDICOM) for use in a patient specific environment. **Drug. Inf. J.**, Horsham, v. 17, p. 205-210, 1983.
- SJÖQVIST, F. A new classification system for drug interactions. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, Heidelberg, v. 52 (S), p. 327a, 1997.
- SOUZA, E. M. **Atenção farmacêutica a pacientes XX de trombose venosa profunda (TVP) no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.** São Paulo, 2004. 154p. (Tese de Mestrado- Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo).
- SOUZA, L.; FIGUEIREDO, D. (In)dependência na população idosa – um estudo exploratório na população portuguesa. **Psychologica**, v.33, p.109-122, 2003.
- SPRIET, I. et al. **Mini-series: II. Clinical aspects. Clinically relevant CYP450-mediated drug-interactions in the ICU.** Intensive Care Med. New York, v.35, n.4, p. 603-612, 2009.
- STANASZEK, N.B.; NICHOLS, N.B. Documenting drug-drug interactions in ambulatory patients. **Am. J. Health Syst. Pharm.**, Bethesda, v. 36, p. 653-657, 1979.

STEINMAN, M.A., et al. Polypharmacy and prescribing quality in older people.

JAGS, New York, v.54, p. 1516-1523, 2006.

STERGACHIS, A.; HAZLET, T.K. **Pharmacoepidemiology**. In: DIPIRO J, et al. **Pharmacotherapy**. Mc Graw-Hill, 5ed, p.94. 2002.

STOCKLEY, I.H. Drug interactions. **Nottingham: Pharmaceutical Press, 2002. p. 1-15.**

STORPIRTIS, S. et al. (Org.). **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Kogaan, 2008. 1. 489 p.

STORPIRTIS, S; RIBEIRO, E; MARCOLONGO, R. **Novas diretrizes para assistência farmacêutica hospitalar: atenção farmacêutica/farmácia clínica**. In: GOMES, M.J.V.M; REIS, A.M.M. **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2000. 559p.

SUCAR, D.D. D. Interação medicamentosa de venlafaxina com captopril. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 134-137, 2000.

SUCAR, D.D.; SOUGEY, E.B.; BRANDÃO NETO, J. Surto psicótico pela possível interação medicamentosa de sibutramina com finasterida. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 30-33, 2002.

TATRO, D.S. **Drug interactions facts**. Saint Louis: Facts and Comparisons, 2008. 1499p.

THOMSEN, L. et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. **Ann. Pharmacother.**, Cincinnati, v.41, p.1411-26, 2007.

UNGER, T. KASCHINA, E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. **Drug Saf.**, Dallas, v.26, p.707 – 720, 2003.

United Nations: Economics and Social Affairs. World Population Prospects. The 2004 Revision. Disponível em http://www.un.org.esa/population/publications/WPP2004/2004Highlights_finalrevised.pdf. Acesso em 21 de Dezembro de 2009.

van der Hooft, C.S.; et al. Adverse drug reaction-related hospitalizations: a nationwide study in Netherlands. **Drug. Saf.**, v. 29, n.2, p. 161-168, 2006.

VON LAUE, N.C.; SCHWAPPACH, D.L.; KOECH, C.M. The epidemiology of preventable adverse events: a review literature. **Wien Klin Wochenschr.**, Vienna, v. 115, n. 12, p. 407-415, 2003. [Abstract - Medline].

VONBACK, P. et al. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. **Pharm. World. Sci.**, Dordrecht, v.30, n.4, p.367-374, 2008.

WEINGART, S.N. et al. Physicians' decisions to override computerized drug alerts in primary care. **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v.163, p. 2625-263, 2003.

WIESNER, C. et al. Drug safety after hospital discharge. **Pharm. World. Sci.**, Leicestershire, v. 22, p. A18, 1999.

WILTINK, E.H. Medication control in hospitals: a practical approach to the problem of drug-drug interactions. **Pharm. World Sci.**, Leicestershire, v. 20, p. 173-177, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **A programme-oriented teaching and training unit on the essential drug concept: National Drug Policy and Rational Drug Use. A model curriculum.** 1 ed. Geneva: WHO; 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **ATC/DDD Index 2009**. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase>. Acesso em 30 de março de 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **International drug monitoring: the role of the hospital**. Geneva: WHO; 1969.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Promoting rational drug use – a CD-ROM training program**. In: Program of Essential Drugs. Geneva: WHO; 2002.

ZHAN, C. et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: Findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. **JAMA**, Chicago, v. 286, p. 2823-2829, 2001.

ZHOU, S.F. et al. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cythochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. **Ther. Drug. Monit.**, New York, v.29, n.6, p.687-710, 2007.

APÊNDICES

A

Acompanhamento Farmacoterapêutico

IDENTIFICAÇÃO:

NOME

RH _____ ATEND _____ SEXO: () M () F IDADE _____

DATA DE ADMISSÃO	DATA DA ALTA
------------------	--------------

STATUS	DIAS DE INTERN	CID
1	1	1
2	2	2
3	3	3
4	4	4
5	5	5
6	6	6
7	7	7
8	8	8
9	9	9
10	10	10
11	11	11
12	12	12
13	13	13
14	14	14
15	15	15
16	16	16
17	17	17
18	18	18
19	19	19
20	20	20
21	21	21
22	22	22
23	23	23
24	24	24
25	25	25
26	26	26
27	27	27
28	28	28
29	29	29
30	30	30
31	31	31
32	32	32
33	33	33
34	34	34
35	35	35
36	36	36
37	37	37
38	38	38
39	39	39
40	40	40
41	41	41
42	42	42
43	43	43
44	44	44
45	45	45
46	46	46
47	47	47
48	48	48
49	49	49
50	50	50
51	51	51
52	52	52
53	53	53
54	54	54
55	55	55
56	56	56
57	57	57
58	58	58
59	59	59
60	60	60
61	61	61
62	62	62
63	63	63
64	64	64
65	65	65
66	66	66
67	67	67
68	68	68
69	69	69
70	70	70
71	71	71
72	72	72
73	73	73
74	74	74
75	75	75
76	76	76
77	77	77
78	78	78
79	79	79
80	80	80
81	81	81
82	82	82
83	83	83
84	84	84
85	85	85
86	86	86
87	87	87
88	88	88
89	89	89
90	90	90
91	91	91
92	92	92
93	93	93
94	94	94
95	95	95
96	96	96
97	97	97
98	98	98
99	99	99
100	100	100

EVOLUÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO:

[illegible]

UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS:

[illegible]

B

INSTRUMENTO EDUCATIVO

FÁRMACOS		INÍCIO	RISCO	MECANISMO PROVÁVEL	MANEJO
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO	FLUOXETINA	NÃO ESPECIFICADO	Hemorragia, sangramentos.	Desconhecido	Quando um inibidor seletivo da recaptação de serotonina e um antiagregante plaquetário são administrados concomitantemente, monitorar sinais de sangramento aumentado ¹ .
ACIDO ACETILSALICILICO	HEPARINA	RÁPIDO	Hemorragia, sangramentos	Função plaquetária reduzida	Só devem ser usados concomitantemente, quando o benefício potencial supera o risco significativo de sangramento. Se usado, acompanhar de perto o tempo de tromboplastina parcial. Paracetamol, que não afeta a função plaquetária, é uma alternativa viável para analgesia leve e controle da febre.

ACIDO ACETILSALICILICO	VARFARINA	DEMORADO	Hemorragia, sangramentos	Função plaquetária reduzida	O uso de salicilatos e varfarina não é contra-indicado absolutamente, mas deve ser evitado sempre que possível. Se houver necessidade de utilizar ácido acetilsalicílico e varfarina em conjunto, acompanhar atentamente o tempo de protrombina (PT) ou a INR e assistir o paciente para sinais de hemorragia. Salicilatos não-acetilados ou paracetamol são alternativas para analgesia.
ALOPURINOL	CAPTOPRIL	DEMORADO	Reações de hipersensibilidade (síndrome de Stevens-Johnson, erupções de pele).	Desconhecido	Se utilizados em conjunto, monitorar para reações de hipersensibilidade.
AMINOFILINA	CIPROFLOXACINO	DEMORADO	Toxicidade por aminofilina (náuseas, vômitos, palpitações, convulsões).	Redução da depuração da aminofilina.	Se o uso concomitante não puder ser evitado, os níveis séricos de teofilina devem ser monitorados e realizados ajustes de dose, de modo adequado.
AMIODARONA	ANLODIPINO	RÁPIDO	Bradicardia, bloqueio atrioventricular e	Atividade aditiva dos bloqueadores	Aconselha-se precaução no uso concomitante de amiodarona e um bloqueador dos canais de cálcio.

			parada sinusal.	dos canais de cálcio devido à inibição do metabolismo de um ou outro agente mediada por CYP3A4.	Evitar o uso concomitante de amiodarona e bloqueadores dos canais de cálcio em pacientes com síndrome do nódulo sinusal ou bloqueio atrioventricular parcial.
AMIODARONA	ATENOLOL	RÁPIDO	Hipotensão, bradicardia ou parada cardíaca.	Efeitos cardíacos aditivos. Possível inibição do metabolismo do beta-bloqueador mediado por CYP2C9.	O uso concomitante de amiodarona e um bloqueador beta-adrenérgico pode resultar em efeitos cardíacos aditivos. Portanto, monitorar a função cardíaca e observar cuidadosamente o paciente para sinais de bradicardia ou bloqueio cardíaco. A amiodarona deve ser empregada com precaução em pacientes que receberam um bloqueador beta-adrenérgicos, particularmente se houver suspeita de disfunção de base do nó sinusal, como bradicardia ou síndrome do seio doente, ou se houver bloqueio atrioventricular parcial.

AMIODARONA	CARVEDILOL	RÁPIDO	Hipotensão, bradicardia ou parada cardíaca.	Efeitos cardíacos aditivos. Possível inibição do metabolismo do beta-bloqueador mediado por CYP2C9.	O uso concomitante de amiodarona e um bloqueador beta-adrenérgico pode resultar em efeitos cardíacos aditivos. Portanto, monitorar a função cardíaca e observar cuidadosamente o paciente para sinais de bradicardia ou bloqueio cardíaco. A amiodarona deve ser empregada com precaução em pacientes que receberam um bloqueador beta-adrenérgicos, particularmente se houver suspeita de disfunção de base do nó sinusal, como bradicardia ou síndrome do seio doente, ou se houver bloqueio atrioventricular parcial.
AMIODARONA	DIGOXINA	DEMORADO	Intoxicação digitálica (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas).	Inibição da glicoproteína-P pela amiodarona e redução da depuração da digoxina.	Quando a amiodarona é administrada a pacientes que tomam digoxina, considerar a descontinuação da digoxina, ou reduzir a dose de digoxina em aproximadamente 50%. Se a digoxina for mantida, acompanhar de perto os níveis séricos de digoxina e evidência clínica de toxicidade.

AMIODARONA	DILTIAZEM	RÁPIDO	Bradicardia, bloqueio atrioventricular e parada sinusal.	Atividade aditiva dos bloqueadores dos canais de cálcio devido à inibição do metabolismo de um ou outro agente mediada por CYP3A4.	Aconselha-se precaução no uso concomitante de amiodarona e um bloqueador dos canais de cálcio. Evitar o uso concomitante de amiodarona e bloqueadores dos canais de cálcio em pacientes com síndrome do nódulo sinusal ou bloqueio atrioventricular parcial.
AMIODARONA	LEVOFLOXACINO	NÃO ESPECIFICADO	Cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, parada cardíaca).	Efeitos aditivos na prolongação do intervalo QT.	Devido ao potencial para efeitos aditivos sobre o intervalo QT, a administração concomitante deve ser evitada ² .
AMIODARONA	PROPRANOLOL	RÁPIDO	Hipotensão, bradicardia ou parada cardíaca.	Efeitos cardíacos aditivos. Possível inibição do metabolismo do beta-bloqueador mediado por CYP2C9.	O uso concomitante de amiodarona e um bloqueador beta-adrenérgico pode resultar em efeitos cardíacos aditivos. Portanto, monitorar a função cardíaca e observar cuidadosamente o paciente para sinais de bradicardia ou bloqueio cardíaco. A amiodarona deve ser empregada com precaução em pacientes que receberam um bloqueador beta-adrenérgicos,

					particularmente se houver suspeita de disfunção de base do nó sinusal, como bradicardia ou síndrome do seio doente, ou se houver bloqueio atrioventricular parcial.
AMIODARONA	SINVASTATINA	DEMORADO	Miopatia ou rabdomiólise.	Inibição pela amiodarona do metabolismo de sinvastatina medicado por CYP3A4.	A dose de sinvastatina não deve exceder 20 mg por dia em doentes que recebam terapêutica concomitante com amiodarona comprimidos ³ . Se o uso concomitante for necessário, acompanhar o paciente para sinais e sintomas de miopatia ou rabdomiólise (dores musculares, sensibilidade ou fraqueza). Monitorar creatina quinase (CK) e interromper o uso se os níveis de CK mostrarem um aumento significativo, ou se for diagnosticado ou suspeitado de miopatia ou rabdomiólise. Os estudos de caso indicam que a suspensão da amiodarona, sinvastatina ou ambos os fármacos podem travar e, possivelmente, reverter a progressão de rabdomiólise, se identificados precocemente. Como

					alternativa, considere substituir a sinvastatina com outro inibidor da HMG-CoA redutase ^{4,5} .
AMIODARONA	TIMOLOL	RÁPIDO	Hipotensão, bradicardia ou parada cardíaca.	Efeitos cardíacos aditivos. Possível inibição do metabolismo do beta-bloqueador mediado por CYP2C9.	<p>O uso concomitante de amiodarona e um bloqueador beta-adrenérgico pode resultar em efeitos cardíacos aditivos. Portanto, monitorar a função cardíaca e observar cuidadosamente o paciente para sinais de bradicardia ou bloqueio cardíaco. A amiodarona deve ser empregada com precaução em pacientes que receberam um bloqueador beta-adrenérgicos, particularmente se houver suspeita de disfunção de base do nó sinusal, como bradicardia ou síndrome do seio doente, ou se houver bloqueio atrioventricular parcial.</p>

AMIODARONA	VARFARINA	DEMORADO	Hemorragia, sangramentos	Redução do metabolismo da varfarina.	<p>O uso concomitante de amiodarona e varfarina pode resultar em hemorragias graves ou fatais. Se o uso conjunto for necessário, reduzir a dose de varfarina em um terço à metade e monitorar o tempo de protrombina como a administração concomitante de varfarina e amiodarona aumenta o tempo de protrombina de 100% após 3 a 4 dias⁶. Nos pacientes em terapia anticoagulante oral com varfarina, uma redução profilática de 35% a 65% na dose varfarina é recomendada no início da terapêutica com amiodarona. INR superior a 5 ocorreu mais comumente nas primeiras 12 semanas de terapêutica concomitante de varfarina e amiodarona. Monitoramento intensivo durante este período é recomendado⁷. O INR deve também ser acompanhado de perto com a retirada da amiodarona, e reavaliação periódica durante a terapêutica concomitante.</p>
------------	-----------	----------	-----------------------------	--	---

AMITRIPTILINA	FLUCONAZOL	DEMORADO	Toxicidade por amitriptilina e um risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, parada cardíaca).	Inibição do metabolismo hepático da amitriptilina por isoenzimas do citocromo P450; efeitos aditivos no prolongamento do intervalo QT (teoria).	Aconselha-se precaução se o fluconazol e amitriptilina forem usados concomitantemente.
ATENOLOL	CLONIDINA	DEMORADO	Resposta exagerada a retirada clonidina (hipertensão aguda).	Efeito alfa sem oposição.	Quando a clonidina precisar ser retirada da terapêutica concomitante com um bloqueador beta, descontinuar o bloqueador beta primeiro, e monitorar a pressão arterial com cuidado. Bloqueadores alfa (por exemplo, prazosina, doxazosina) podem prevenir a hipertensão rebote.

CÁLCIO	DIGOXINA	RÁPIDO	Sério risco de arritmia e colapso cardiovascular.	Efeitos cardíacos aditivos ou sinérgicos.	<p>Cálcio, especialmente se administrado intravenoso rápido em pacientes tratados com digoxina pode produzir arritmias graves⁷ (Prod Info cápsulas Lanoxicaps ® oral, 2005), e casos têm sido relatados após administração em bolus de cálcio IV^{8,9}. Utilização de compostos de cálcio em pacientes digitalizados IV é recomendada apenas se for claramente indicado¹⁰. Tome cuidado se o uso concomitante de cálcio IV for justificado, administrar lentamente durante várias horas, e acompanhar o paciente de perto.</p> <p>Devido ao risco de desenvolvimento de hipercalcemia e arritmias cardíacas, co-administração de acetato de cálcio por via oral não é recomendada em pacientes recebendo digitálicos¹¹.</p>
CAPTOPRIL	ESPIRONOLACTONA	DEMORADO	Hipercalcemia	Aumento da retenção de potássio secundária à redução dos níveis de	Embora tais aumentos sejam geralmente transitórios, monitorar os níveis séricos de potássio e elevações persistentes em pacientes sob esta combinação, especialmente em pacientes com

				aldosterona	disfunção renal ou de diabetes e os idosos. Arritmias graves e morte foram relatadas de hiperpotassemia com tais combinações. Os pacientes em terapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) devem ser alertados para o perigo potencial de potássio excessivo na dieta.
CAPTOPRIL	KCL	DEMORADO	Hipercalemia.	Níveis reduzidos de aldosterona	Embora tais aumentos sejam geralmente transitórios, monitorar os níveis séricos de potássio e elevações persistentes em pacientes sob esta combinação, especialmente naqueles pacientes com disfunção renal, ou idosos. Os pacientes em terapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) devem ser alertados para o perigo potencial de potássio excessivo na dieta.
CARBAMAZEPINA	TRAMADOL	NÃO ESPECIFICADO	Redução da eficácia tramadol e risco aumentado de convulsão.	Indução do metabolismo do tramadol mediado por CYP3A4, pela carbamazepin	A administração concomitante de carbamazepina e tramadol não é recomendada, como a carbamazepina pode reduzir a eficácia do tramadol e o tramadol pode aumentar o risco de

				a.	convulsão.
CIPROFLOXACINO	INSULINA	RÁPIDO	Alteração dos níveis séricos de glicose resultando em hipo ou hiperglicemia	Desconhecido	Se o uso concomitante de uma fluoroquinolona e um hipoglicemiante é necessário, acompanhar de perto o nível de glicose no sangue e ajustar a dose do hipoglicemiante, conforme indicado; ajuste da dose pode ser necessário após a interrupção de uma fluoroquinolona. Se uma reação de hipoglicemia ocorre, o paciente deve iniciar o tratamento apropriado imediatamente, interromper a fluoroquinolona e procurar um médico.
CIPROFLOXACINO	SINVASTATINA	NÃO ESPECIFICADO	Miopatia ou rabdomiólise.	Inibição do metabolismo da sinvastatina	O uso concomitante pode resultar em miopatia ou rabdomiólise ¹² . Se a terapêutica concomitante for necessária, acompanhar o paciente para sinais e sintomas de miopatia ou rabdomiólise (dores musculares, sensibilidade ou fraqueza). Monitorar os níveis de CK e interromper o uso se houver aumento significativo, ou se for diagnosticado ou suspeitado de

					miopatia ou rabdomiólise.
CLARITROMICINA	DIGOXINA	DEMORADO	Intoxicação digitálica (náuseas, vômitos, arritmias).	Inativação do metabolismo da digoxina pelas bactérias no intestino grosso, resultando em intoxicação digitálica.	Se possível, os antibióticos que inibem a conversão de digoxina a metabólitos inativos (claritromicina, eritromicina, tetraciclina) devem ser evitados em pacientes em uso de digoxina. Outra alternativa seria administrar digoxina por via parenteral, uma vez que esta interação não é esperada quando o intestino é ignorado. Nos casos em que a claritromicina precisa ser administrada com digoxina oral, uma redução temporária da dose de digoxina deve ser considerada. Monitoração cuidadosa dos níveis séricos de digoxina é recomendada.
CLARITROMICINA	FENTANIL	DEMORADO	Aumento ou prolongação dos efeitos do opióide (depressão do SNC, depressão respiratória).	Inibição do metabolismo do fentanil mediado pelo citocromo P450 3A4.	Monitorar cuidadosamente os pacientes que receberam fentanil e claritromicina quanto aos sinais e sintomas de toxicidade por opióide. Ajuste da dose de fentanil pode ser necessário.

CLARITROMICINA	FLUCONAZOL	NÃO ESPECIFICADO	Aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, parada cardíaca).	Efeitos aditivos na prolongação do intervalo QT.	Aconselha-se precaução se fluconazol e claritromicina forem utilizados concomitantemente.
CLARITROMICINA	FLUOXETINA		Delírio e psicose.	Toxicidade da fluoxetina devido ao metabolismo diminuído.	A claritromicina deve ser evitada em pacientes tratados com fluoxetina.
CLARITROMICINA	SINVASTATINA	DEMORADO	Miopatia e rabdomiólise	Claritromicina inibe o metabolismo de sinvastatina mediado pelo citocromo p450 3A4	Se a administração de claritromicina for inevitável, a terapêutica com sinvastatina deve ser suspensa durante o curso do tratamento
CLONIDINA	PROPRANOLOL	DEMORADO	Resposta exagerada a retirada da clonidina (hipertensão aguda).	Efeito alfa sem oposição.	Quando a clonidina precisar ser retirada da terapêutica concomitante com um bloqueador beta, descontinuar o bloqueador beta primeiro, e monitorar a pressão arterial com cuidado. Bloqueadores alfa (por exemplo, prazosina, doxazosina) podem prevenir a hipertensão rebote.

CLOPIDOGREL	FLUOXETINA	NÃO ESPECIFICADO	Redução da eficácia clínica de clopidogrel.	Inibição do metabolismo de clopidogrel mediado por CYP2C19.	O uso concomitante de clopidogrel e fluoxetina é desencorajado ¹³ .
CLOPIDOGREL	OMEPRAZOL	DEMORADO	Trombose	Redução do efeito inibitório plaquetário do clopidogrel	A administração concomitante de clopidogrel e inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, pode diminuir o efeito do clopidogrel na inibição das plaquetas. O uso concomitante resultou em um aumento significativo do risco de um composto de interação por ataque cardíaco, derrame, angina instável ou revascularização em pacientes após implante de <i>stent</i> coronário. Até que mais pesquisas sejam conduzidas, considere o uso de um anti-histamínico (H2) ou antiácido no lugar de um inibidor de bomba de prótons nos pacientes em terapia antiplaquetária dupla incluindo o clopidogrel ¹⁴ .

CLOPIDOGREL	VARFARINA	NÃO ESPECIFICADO	Hemorragia, sangramento.	Efeito anticoagulante aditivo	O uso concomitante de varfarina e anticoagulantes pode aumentar o risco de hemorragias graves ¹⁵ , exigindo cuidado ¹⁶ . Se a combinação for necessária, observar o paciente para sangramento externo e ficar alerta para os sinais e sintomas de hemorragia interna. Aconselha-se a monitorização clínica e laboratorial, incluindo testes de anticoagulação adequada e os tempos de protrombina ¹⁷ .
CODEINA	DIAZEPAM	NÃO ESPECIFICADO	Depressão respiratória aditiva.	Depressão do sistema nervoso central.	Monitorar a depressão respiratória quando estes fármacos são utilizados em combinação. A redução da dose de um ou ambos os fármacos pode ser necessária.
DIAZEPAM	FENOBARBITAL	NÃO ESPECIFICADO	Efeitos aditivos de depressão respiratória e do sistema nervoso central.	Depressão do sistema nervoso central	Monitorar a depressão respiratória quando estes fármacos são utilizados em combinação. A redução da dose de uma ou ambos os fármacos pode ser necessária.
DIAZEPAM	MORFINA	NÃO ESPECIFICADO	Efeito aditivo de depressão respiratória.	Depressão do sistema nervoso	Monitorar a depressão respiratória quando estes fármacos são utilizados em combinação. A redução da dose de uma ou

				central	ambos os fármacos pode ser necessária.
DICLOFENACO	ENOXAPARINA	RÁPIDO	Hemorragia, sangramento.	Redução da função plaquetária, diminuição da coagulação.	Os pacientes que recebem heparina de baixo peso molecular e um agente antiinflamatório não esteroideal (AINE) concomitantemente, devem ser cuidadosamente monitorados para sangramentos, que podem ser graves. Hemorragia gastrointestinal é uma preocupação especial com esta combinação. A terapia com AINEs deve ser descontinuada vários dias antes de cirurgia. Os clínicos devem estar cientes de que o aumento do risco de sangramento com esta combinação não será totalmente refletido pelo tempo de tromboplastina parcial. Em pacientes que necessitam de analgesia, sem ação antiinflamatória, paracetamol ou um analgésico opióide seria preferível.

DIGOXINA	ESPIRONOLACTONA	DEMORADO	Intoxicação digitálica (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas).	Inibição da secreção tubular ativa de digoxina.	Durante o uso concomitante, monitorar a resposta clínica e os níveis séricos de digoxina para ajustar a dose de digoxina; redução de dose pode ser necessária. Falsa elevação dos níveis de digoxina podem ocorrer com alguns métodos de ensaio.
DIGOXINA	HIDROCLOROTIAZIDA	DEMORADO	Intoxicação digitálica (náusea, vômitos, arritmias).	A hipocalemia e hipomagnese mia induzidas pelo diurético pode reforçar a atividade da Na-K-ATPase por glicosídeos cardíacos.	Paciente deve ser orientado a adicionar ricas fontes de potássio à sua dieta ou introduzir suplementos de potássio, embora o seu nível de potássio sérico seja normal. O uso da combinação de potássio e diuréticos poupadores de potássio que destroem também é uma abordagem racional.
ENALAPRIL	ESPIRONOLACTONA	DEMORADO	Hipercalemia.	Aumento da retenção de potássio secundária à redução dos níveis de aldosterona	Embora tais aumentos sejam geralmente transitórios, monitorar os níveis séricos de potássio e elevações persistentes em pacientes sob esta combinação, especialmente em pacientes com disfunção renal ou de diabetes e os idosos. Arritmias graves e morte foram relatados de hiperpotassemia com tais

					combinações. Os pacientes em terapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) devem ser alertados para o perigo potencial de potássio excessivo na dieta.
ENALAPRIL	KCL	DEMORADO	Hipercalcemia.	Níveis reduzidos de aldosterona	Embora tais aumentos sejam geralmente transitórios, monitorar os níveis séricos de potássio e elevações persistentes em pacientes sob esta combinação, especialmente naqueles pacientes com disfunção renal concorrente, ou idosos. Os pacientes em terapia com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) devem ser alertados para o perigo potencial de potássio excessivo na dieta.
ENOXAPARINA	NAPROXENO	RÁPIDO	Hemorragia, sangramento.	Redução da função plaquetária, diminuição da coagulação.	Os pacientes que recebem heparina de baixo peso molecular e um agente antiinflamatório não esteroideal (AINE) concomitantemente, devem ser cuidadosamente monitorados para sangramentos, que podem ser graves. Hemorragia gastrointestinal é uma

					preocupação especial com esta combinação. A terapia com AINEs deve ser descontinuada vários dias antes de cirurgia. Os clínicos devem estar cientes de que o aumento do risco de sangramento com esta combinação não será totalmente refletido pelo tempo de tromboplastina parcial. Em pacientes que necessitam de analgesia, sem ação antiinflamatória, paracetamol ou um analgésico opióide seria preferível.
ENOXAPARINA	SERTRALINA	DEMORADO	Hemorragia, sangramento.	Desconhecido	Quando a sertralina e um anticoagulante são administrados concomitantemente, monitorar sinais de sangramento aumentado. Os pacientes em uso de anticoagulante devem ser cuidadosamente monitorados para alterações de efeitos anticoagulantes, incluindo aumento de hemorragia, quando a terapia com a sertralina for iniciada ou interrompida ¹⁸ .

FENITOINA	LIDOCAINA	RÁPIDO	Efeitos aditivos depressivos e cardíacos, redução da concentração sérica de lidocaína.	Indução de enzimas hepáticas e do metabolismo da lidocaína; efeitos farmacológicos aditivos.	Esta combinação deve ser administrada com precaução. Monitorar o estado clínico dos pacientes cardíacos. Se possível, evite dar essa combinação para pacientes com doença cardíaca conhecida.
FENITOINA	LOPINAVIR	DEMORADO	Redução da exposição ao lopinavir.	Indução do metabolismo do lopinavir mediado por CYP3A.	O uso concomitante de lopinavir/ritonavir e fenitoína pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas de lopinavir e pode causar uma diminuição da concentração de fenitoína em estado estacionário. Portanto, é necessário ter cuidado e monitorar os níveis de fenitoína quando coadministrar lopinavir / ritonavir e fenitoína. Não administrar um regime de uma dose diária de lopinavir / ritonavir, em combinação com fenitoína ¹⁹ .
FENITOINA	RITONAVIR	DEMORADO	Redução da concentração sérica de fenitoína.	Indução do metabolismo da fenitoína.	Pode ser necessário monitorar a concentração sérica de fenitoína. Além disso, os pacientes podem apresentar sinais de diminuição da eficácia de fenitoína, incluindo convulsão.

FENTANIL	MIDAZOLAM	NÃO ESPECIFICADO	Depressão respiratória aditiva.	Depressão do sistema nervoso central.	Monitorar a depressão respiratória quando estes fármacos são utilizados em combinação. A redução da dose de uma ou ambas os fármacos pode ser necessária.
FENTANIL	MORFINA	NÃO ESPECIFICADO	Depressão respiratória aditiva.	Depressão do sistema nervoso central.	Monitorar depressão respiratória quando estes fármacos são utilizados em combinação. A redução da dose de um ou ambos os fármacos pode ser necessária.
FLUCONAZOL	LEVOFLOXACINO	DEMORADO	Aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e torsades de pointes.	Efeito aditivo sobre o prolongamento do intervalo QT.	Torsades de pointes, posterior ao prolongamento do intervalo QT aumentado, foi observado no caso de um paciente, com prolongamento QT basal, recebeu fluconazol e levofloxacina concomitantemente. Recomenda-se, portanto que o uso concomitante destes agentes ser evitado quando possível, especialmente em pacientes com prolongamento QT basal. No entanto, se o uso concomitante for considerado necessário, use com cautela e acompanhe o paciente para a dose do fármaco, ECG e eletrólitos ^{20,21} .

FLUCONAZOL	NEVIRAPINA	RÁPIDO	Aumento na exposição à nevirapina.	Desconhecido.	A co-administração de nevirapina e fluconazol não é recomendada. Deve haver precaução na administração concomitante e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para efeitos adversos a nevirapina.
FLUCONAZOL	SINVASTATINA	DEMORADO	Miopatia ou rabdomiólise.	inibição do metabolismo de sinvastatina mediado pelo citocromo P450 3A4.	Se a terapêutica concomitante for necessária, acompanhar o paciente para sinais e sintomas de miopatia ou rabdomiólise (dores musculares, sensibilidade ou fraqueza). Monitorar creatina quinase (CK) e interromper o uso se os níveis de CK mostrarem um aumento significativo, ou se for diagnosticado ou suspeitado de miopatia ou rabdomiólise.
FLUCONAZOL	VARFARINA	DEMORADO	Hemorragia, sangramento.	Metabolismo de varfarina reduzido.	Nos pacientes que recebem terapia anticoagulante oral com varfarina, o tempo de protrombina (PT) ou a relação normalizada internacional (INR) deve ser acompanhada de perto com a adição e retirada de fluconazol, e devem ser reavaliados periodicamente durante a terapêutica concomitante. Ajustes

					da dose de varfarina podem ser necessários para manter o nível desejado de anticoagulação.
FLUOXETINA	HALOPERIDOL	DEMORADO	Toxicidade pelo haloperidol (pseudoparkinsonismo, acatisia, rigidez da língua) e risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, parada cardíaca).	Inibição do metabolismo do haloperidol; teóricos efeitos aditivos no prolongamento do intervalo QT	A administração concomitante de fluoxetina e haloperidol não é recomendada.
FLUOXETINA	HEPARINA	DEMORADO	Hemorragia, sangramento.	Desconhecido	Quando forem administrados concomitantemente, monitorar sinais de sangramento aumentado. Pacientes que estão em uso de varfarina devem ser cuidadosamente monitorados para alterações de efeitos anticoagulantes, incluindo aumento de hemorragia, quando o tratamento com a fluoxetina é iniciado ou interrompido ¹ .

FLUOXETINA	TRAMADOL	RÁPIDO	Convulsões e síndrome da serotonina (hipertensão, hipertermia, mioclonia, alterações do estado mental); aumento das concentrações de tramadol e diminuição das concentrações do metabólito ativo tramadol, M1.	Concentração de serotonina no sistema nervoso central e periférico aumentada, inibição do metabolismo mediado por CYP2D6 do metabólito ativo do tramadol, M1.	Deve-se ter cuidado se tramadol for administrado a pacientes recebendo fluoxetina. Se possível, evitar esta combinação, especialmente em pacientes com condições subjacentes que possam predispor a convulsões. Observar o paciente cuidadosamente para sinais e sintomas da síndrome da serotonina. Além disso, monitorar os pacientes para os sinais e sintomas de sedação extrema e depressão respiratória, bem como a diminuição do efeito analgésico de tramadol.
FLUOXETINA	VARFARINA		Hemorragia, sangramento.	Desconhecido.	Quando forem administrados concomitantemente, monitorar sinais de sangramento aumentado. Pacientes que estão em uso de varfarina devem ser cuidadosamente monitorados para alterações de efeitos anticoagulantes, incluindo aumento de hemorragia, quando o tratamento com a fluoxetina é iniciado ou interrompido ¹ .

HALOPERIDOL	PROPRANOLOL	RÁPIDO	Hipotensão e parada cardíaca.	Desconhecido	O uso concomitante de haloperidol e propranolol pode aumentar o risco de hipotensão e parada cardíaca. Aconselha-se precaução quando é feita a co-administração de haloperidol e propranolol e outros beta-bloqueadores ²² . Monitorar o paciente para sinais de hipotensão.
HEPARINA	SERTRALINA	DEMORADO	Hemorragia, sangramento.	Desconhecido.	Quando a sertralina e um anticoagulante são administrados concomitantemente, monitorar sinais de sangramento aumentado. Os pacientes em uso de anticoagulante devem ser cuidadosamente monitorados para alterações de efeitos anticoagulantes, incluindo aumento de hemorragia, quando a terapia com a sertralina for iniciada ou interrompida ¹⁸ .
HEPARINA	VARFARINA	NÃO ESPECIFICADO	Hemorragia, sangramento.	Efeito anticoagulante aditivo	O uso concomitante de varfarina e um anticoagulante pode aumentar o risco de hemorragias graves ¹⁵ , exigindo cuidado ¹⁶ . Se o uso concomitante for necessário, observar o paciente por sangramento externo e estar

					alerta para os sinais e sintomas de hemorragia interna. Aconselha-se proceder a monitorização clínica e laboratorial, incluindo testes de anticoagulação e os tempos de protrombina ¹⁷ .
INSULINA	LEVOFLOXACINO	RÁPIDO	Alteração dos níveis séricos de glicose resultando em hipo ou hiperglicemia	Desconhecido	Se o uso concomitante de uma fluoroquinolona e um hipoglicemiante é necessário, acompanhar de perto o nível de glicose no sangue e ajustar a dose do hipoglicemiante, conforme indicado; ajuste da dose pode ser necessário após a interrupção de uma fluoroquinolona. Se uma reação de hipoglicemia ocorre, o paciente deve iniciar o tratamento apropriado imediatamente, interromper a fluoroquinolona e procurar um médico.
INSULINA	NORFLOXACINO	RÁPIDO	Alteração dos níveis séricos de glicose resultando em hipo ou hiperglicemia	Desconhecido	Se o uso concomitante de uma fluoroquinolona e um hipoglicemiante é necessário, acompanhar de perto o nível de glicose no sangue e ajustar a dose do hipoglicemiante, conforme indicado; ajuste da dose pode ser necessário após a interrupção de

					uma fluoroquinolona. Se uma reação de hipoglicemia ocorre, o paciente deve iniciar o tratamento apropriado imediatamente, interromper a fluoroquinolona e procurar um médico.
ISONIAZIDA	RIFAMPICINA	DEMORADO	Hepatotoxicidade.	Aumento do metabolismo da isoniazida	Isoniazida e rifampicina são comumente usadas em conjunto para o tratamento da tuberculose. Toxicidade hepática é possível com um ou outro agente e o risco pode aumentar quando isoniazida e rifampicina são utilizados concomitantemente. Para os doentes em simultâneo isoniazida e rifampicina, acompanhar os testes de função hepática, especialmente em crianças e em adultos com fatores de risco. Monitorar o paciente para os sintomas clínicos de toxicidade hepática.
LEVOFLOXACINO	VARFARINA	DEMORADO	Hemorragia, sangramento	Desconhecido	Tenha cuidado ao prescrever levofloxacina para pacientes que já estão sendo tratados com varfarina, pois o uso concomitante tem sido associado com aumento do INR ou tempo de protrombina e

					episódios clínicos de hemorragia durante a utilização pós-comercialização. Acompanhar de perto INR e testes anticoagulante e monitorar os pacientes para os episódios de sangramento durante o uso concomitante ² . Nenhuma redução de dose é necessária ²³ .
LIDOCAINA	LOPINAVIR	DEMORADO	Concentrações séricas de lidocaína aumentadas e toxicidade potencial (hipotensão, arritmias cardíacas).	Inibição do metabolismo de lidocaína pelo citocromo P450 3A4	Se a terapêutica concomitante com lopinavir / ritonavir e lidocaína é inevitável, as concentrações plasmáticas da lidocaína devem ser cuidadosamente monitorizados e os ajustes de dose efectuados em conformidade. Também monitorar os pacientes para os sinais e sintomas de toxicidade da lidocaína, incluindo hipotensão, arritmias cardíacas, confusão, obstipação, náuseas e vômitos.
LIDOCAINA	PROPRANOLOL	DEMORADO	Toxicidade pela lidocaína (ansiedade, depressão do miocárdio, parada cardíaca).	Depuração de lidocaína reduzida.	Terapêutica concomitante com beta-bloqueador, monitorar os níveis de lidocaína com maior cuidado (pelo menos a cada 24 horas) e ajustar as taxas de infusão de lidocaína adequadamente.

METRONIDAZOL	VARFARINA	DEMORADO	Hemorragia, sangramento.	Redução do metabolismo da varfarina.	<p>O uso concomitante de varfarina e metronidazol pode resultar em risco aumentado de hemorragia devido à inibição do metabolismo da varfarina pelo metronidazol²⁴.</p> <p>Nos pacientes que recebem terapia anticoagulante oral com varfarina, a relação tempo de protrombina ou INR (relação normalizada internacional) deve ser acompanhada de perto com a adição e retirada do tratamento com metronidazol, e devem ser reavaliados periodicamente durante a terapêutica concomitante. Monitorar sinais e sintomas de hemorragia, incluindo feridas incomuns ou excesso de contusões, que não curam e sangue nas fezes ou urina.</p>
MIDAZOLAM	MORFINA	NÃO ESPECIFICADO	Efeito aditivo de depressão respiratória.	Depressão do sistema nervoso central	Monitorar a depressão respiratória quando estes fármacos são utilizados em combinação. A redução da dose de uma ou ambos os fármacos pode ser necessária.
MORFINA	OXICODONA	NÃO ESPECIFICADO	Depressão respiratória aditiva	Depressão do sistema	Monitorar para depressão respiratória quando esses

				nervoso central	fármacos forem utilizados concomitantemente. Uma redução de dose de um ou dos dois fármacos pode ser necessária.
PIRIMETAMINA	SULFAMETOXAZOL	NÃO ESPECIFICADO	O uso concomitante de cotrimoxazol e pirimetamina pode resultar em aumento do risco de anemia megaloblástica e pancitopenia.	Inibição aditiva da enzima dihidrofolato redutase.	Evite dar cotrimoxazol (sulfametoxazol / trimetoprim), um agente antifólico, e pirimetamina concomitantemente. Caso se torne clinicamente necessária a co-administração destes agentes, acompanhar hemograma e observar o paciente para hematomas e sangramento excessivo. Considere a adição de leucovorina (ácido folínico) à terapia.
SINVASTATINA	VARFARINA	DEMORADO	Hemorragia, sangramento e rabdomiólise	Concorrência para o metabolismo mediado pelo citocromo P450 3A4.	Nos pacientes que recebem terapia anticoagulante oral com varfarina, a relação tempo de protrombina ou INR deve ser acompanhada de perto com a adição, alteração da dose ou retirada da sinvastatina e devem ser reavaliados periodicamente durante a terapêutica concomitante. Ajustes da dose de varfarina podem ser necessárias para manter o nível desejado de

					<p>anticoagulação. Também monitorar o paciente para sinais e sintomas de miopatia ou rabdomiólise (dores musculares, sensibilidade ou fraqueza). Monitorar creatina quinase (CK) e interromper o uso se os níveis de CK mostram um aumento significativo, ou se miopatia ou rabdomiólise for diagnosticada ou suspeitada.</p>
--	--	--	--	--	---

REFERÊNCIAS:

1. *Product Information: PROZAC(R) oral pulvules, solution, delayed-release capsules, fluoxetine hydrochloride oral pulvules, solution, delayed-release capsules.* Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, 2009
2. *Product Information: LEVAQUIN(R) oral tablets, solution, IV injection, 5% dextrose IV injection, levofloxacin oral tablets, oral solution, IV injection, 5% dextrose IV injection.* Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc, Raritan, NJ, Dec 1, 2007.
3. *Product Information: simvastatin oral tablets, simvastatin oral tablets.* Mallinckrodt, Inc, St. Louis, MO, Nov 1, 2006.
4. *US Food and Drug Administration: FDA Drug Safety Newsletter.* US Food and Drug Administration, Rockville, MD, Jan 1, 2008. Available at: http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_summer/postmarketing.htm.
5. Ricaurte B, Guirguis A, Taylor HC et al: *Simvastatin-amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity.* *Ann Pharmacother* 04/00/2006; 40(4):753-757.
6. *Product Information: CORDARONE(R) oral tablets, amiodarone hcl oral tablets.* Wyeth Pharmaceuticals Inc, Philadelphia, PA, Apr 1, 2008.
7. *Product Information: LANOXICAPS(R) oral capsules, digoxin oral capsules.* GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, 06/00/2005.
8. Shrager MW: *Digitalis intoxication: a review and report of forty cases, with emphasis on etiology.* *Arch Intern Med* 1957; 100:881-893.

9. Bower JO & Mengle HAK: *The additive effects of calcium and digitalis: a warning with a report of two deaths.* JAMA 1936; 106:1151-1153.
10. Product Information: calcium gluconate IV injection, 10%, calcium gluconate IV injection, 10%. American Regent Laboratories, Inc, Shirley, NY, Feb 1, 2000.
11. Product Information: PHOSLO(R) oral gelcaps, calcium acetate oral gelcaps. Fresenius Medical Care NA, Waltham, MA, Oct 1, 2006.
12. Sawant R: *Rhabdomyolysis Due to an Uncommon Interaction of Ciprofloxacin with Simvastatin.* Can J Clin Pharmacol 2009; 16(1):e78-e79.
13. Product Information: PLAVIX(R) oral tablets, clopidogrel bisulfate oral tablets. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership, Bridgewater, NJ, Oct, 2009.
14. The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions: *A National Study of the Effect of Individual Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Patients Treated with Clopidogrel Following Coronary Stenting: The Clopidogrel Medco Outcomes Study.* The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Washington, DC, May 6, 2009. Available at: <http://www.scai.org/pdf/20090506Medcoabstract.pdf>.
15. Product Information: ANGIOMAX(R) IV injection, bivalirudin IV injection. The Medicines Company, Parsippany, NJ, Dec 1, 2005.
16. Product Information: COUMADIN(R) oral tablets, IV injection, warfarin sodium oral tablets, IV injection. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, Aug 1, 2007.
17. Product Information: Iprivask(TM), desirudin for injection. Aventis Pharmaceuticals Inc., Bridgewater, NJ, 2003.
18. Product Information: ZOLOFT(R) oral tablets, concentrate, sertraline hcl oral tablets, concentrate. Pfizer, New York, NY, Jan 1, 2008.
19. Product Information: Kaletra(R) oral film coated tablet, solution, lopinavir ritonavir oral film coated tablet, solution. Abbott Laboratories, North Chicago, IL, Jun 20, 2008.
20. Gandhi PJ, Menezes PA, Vu HT et al: *Erratum: Fluconazole- and levofloxacin-induced torsades de pointes in an intensive care unit patient.* Am J Health Syst Pharm Jan 1, 2004; 61(2):141-.
21. Gandhi PJ, Menezes PA, Vu HT et al: *Fluconazole- and levofloxacin-induced torsades de pointes in an intensive care unit patient.* Am J Health Syst Pharm Dec 1, 2003; 60(23):2479-2483.
22. Alexander HE: *Hypotension and cardiopulmonary arrest associated with concurrent haloperidol and propranolol therapy.* JAMA Jul 6, 1984; 252(1):87-88.

23. Ahmed A, Stephens JC, Kaus CA et al: *Impact of preemptive warfarin dose reduction on anticoagulation after initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole or levofloxacin. J Thromb Thrombolysis Aug 1, 2008; 26(1):44-48.*
24. Howard-Thompson A, Hurdle AC, Arnold LB et al: *Intracerebral hemorrhage secondary to a warfarin-metronidazole interaction. Am J Geriatr Pharmacother Mar 1, 2008; 6(1):33-36.*

ANEXOS

A

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Ofício CEP nº 131/2007

São Paulo, 01 de outubro de 2007.

Ilmo(a). Sr(a).
Daniela Oliveira de Melo
Orientador Profa. Silvia Storpirtis
FBF

Prezado(a) Senhor(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 27 de agosto de 2007, **APROVOU** o projeto "Avaliação da prescrição de medicamentos considerados de uso inapropriados em idosos e interação medicamentosa potencial em pacientes internados na Clínica Médica no Hospital Universitário da USP." (Protocolo CEP nº 438) apresentado por Vossa Senhoria.

Lembramos que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

Prof. Dra. Elvira Maria Guerra Shinohara
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
FCF/USP

B

São Paulo, 9 de novembro de 2007.

$I^{mo(a)}, S^{(a)}$.

Profa. Dra. Silvia Storpirtis

Divisão de Farmácia e Laboratório Clínico

Hospital Universitário

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Avaliação da prescrição de medicamentos considerados de uso inapropriado em idosos e interação medicamentosa potencial em pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário da USP” - **Co-Autor(es)**: Daniela Oliveira de Melo e Eliane Ribeiro - **CEP-HU/USP**: 757/07 – **SISNEP CAAE**: 0024.0.198.018-07

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 9 de novembro de 2007, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, item IX.2 letra c.

O primeiro relatório está previsto para 9 de novembro de 2008.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP