



Universidade Federal do Rio de Janeiro

CAMPUS UFRJ-MACAÉ

Curso de Farmácia



MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS:
INVESTIGAÇÃO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DE
MAIOR GRAVIDADE EM PEDIATRIA

AUTOR (A): TAMILLIS FIGUEIREDO DE OLIVEIRA

MACAÉ

JUNHO DE 2013

FICHA CATALOGRÁFICA

De Oliveira, Tamillis Figueiredo.

Medicamentos Potencialmente Perigosos: investigação das interações medicamentosas de maior gravidade em pediatria / Tamillis Figueiredo de Oliveira – Rio de Janeiro: UFRJ / Macaé, 2013.

Orientadora: Elisangela da Costa Lima Dellamora

Trabalho de Conclusão de Curso UFRJ / Macaé – Faculdade de Farmácia, 2013.

Referências bibliográficas: f. 38 - 45

1. Interação medicamentosa
2. Medicamentos Potencialmente Perigosos
3. Crianças

TAMILLIS FIGUEIREDO DE OLIVEIRA

TÍTULO: MEDICAMENTOS
POTENCIALMENTE PERIGOSOS:
INVESTIGAÇÃO DAS
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
DE MAIOR GRAVIDADE EM
PEDIATRIA

MONOGRAFIA APRESENTADA AO
CURSO DE FARMÁCIA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO
DE JANEIRO COMO REQUISITO
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
FARMACÊUTICO

ORIENTADOR (A): ELISANGELA
DA COSTA LIMA DELLAMORA

MACAÉ

JUNHO DE 2013

Medicamentos Potencialmente Perigosos: investigação das interações
medicamentosas de maior gravidade em pediatria

Tamillis Figueiredo de Oliveira

Orientadora: Elisangela Lima da Costa Dellamora

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio
de Janeiro – UFRJ como um dos requisitos necessários para a obtenção do
título de farmacêutico.

Aprovada por:



Presidente, Prof.^a Dra. Elisangela da Costa Lima Dellamora



Prof.^a Dra. Paula Alvarez Abreu



Prof.^a. Msc. Thaisa Amorim Nogueira

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo cuidado e conforto em todos os momentos da minha vida. Obrigada Senhor pelas alegrias e tristezas que me fizeram crescer. A Deus toda honra e toda glória, por todas as bênçãos na minha vida.

A minha família, que me apoiou e sustentou durante todos esses anos. Agradeço pelos conselhos nos momentos de indecisão e pela preocupação. Esses que sempre estiveram ao meu lado em qualquer momento.

Aos amigos de classe, que compartilharam das aflições e vitórias durante a faculdade. Amigos que levarei na lembrança. Juntos, aprendemos e ensinamos, dividimos parte da nossa vida e cuidamos um dos outros.

A minha querida professora e orientadora Elisangela da Costa Lima Dellamora, por toda dedicação e amizade. Não poderia ter escolhido orientadora mais admirável. Hoje, considero e admiro como pessoa e profissional.

As pessoas especiais, que fizeram dos meus dias mais alegres e emocionantes. Uns vão ficar somente na lembrança, outros levarei para a vida toda.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Classificação ATC da metformina.

Quadro 2 – Medicamentos definidos como potencialmente perigosos segundo a literatura (2009-2012).

Quadro 3 – MPPs previstos na Rename e indicados para crianças segundo a OMS (2011).

Quadro 4 – Informações de alguns medicamentos potencialmente perigosos essenciais indicados para criança (Brasil, 2010).

Quadro 5 – Cuidados no monitoramento farmacoterapêutico para minimização das interações em pacientes pediátricos.

Quadro 6 – Detalhamento das interações graves dos MPPs essenciais indicados para crianças, por nome e Classificação ATC (2012).

LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa – Agência nacional de vigilância sanitária

ATC – Anatomical Therapeutic Chemical

AV – Átrio-ventricular

BNFC – *British National Formulary for Children*

CTI – Centro de Tratamento Intensivo

CYP – complexo Enzimático Citocromo P540

DCI – Denominação comum internacional

DDD – Dose diária definida

EAM – Eventos adversos a medicamentos

EUA – Estados Unidos da América

EMA – *European Medicines Agency*

FDA – *Food and Drug Administration*

FTN – Formulário Terapêutico Nacional

Gp-P – Glicoproteína P

HAS – Hipertensão Arterial

HC/UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HUPA – Hospital Universitário de Porto Alegre

IHI – *Institute of Health Care Improvement*

IMAO – Inibidores da Monoamina Oxidase

IMP – Interação medicamentosa potencial

INR – *International Normalized Ratios*

IOM – *Institute of Medicine* (Instituto de Medicina)

ISMP – *Institute for Safe Medication Practices* (Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos)

MPP – Medicamento Potencialmente Perigoso

MG – Minas Gerais

NCC MERP – Coordenação do Conselho Nacional para Relatórios erros de medicação e Prevenção

OMS – Organização Mundial da Saúde

RAM – Reação adversa a medicamento

Rename – Relação Nacional de Medicamentos essenciais

UFRGS – Universidade Federal do Rio grande do Sul

UTIP – Unidade Intensiva de Tratamento Pediátrico

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	1
1.2 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS.....	5
1.3 TERAPIA FARMACOLÓGICA EM PEDIATRIA	7
1.4 LISTAS E CLASSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	10
1.4.1 CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA TERAPÊUTICO QUÍMICA	10
1.4.2 RELAÇÃO DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS	11
1.4.3 LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS PARA CRIANÇAS	12
1.4.4 BASE DE DADOS DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS	12
2. JUSTIFICATIVA.....	14
3. OBJETIVOS	15
3.1 OBJETIVO GERAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
5.1 INTERAÇÕES ENTRE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS	18
5.2 POTENCIAIS CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS DAS INTERAÇÕES ENTRE MPP EM PACIENTES PEDIÁTRICOS	28
5.3 MEDICAMENTOS COM ELEVADO NÚMERO DE INTERAÇÕES GRAVES	29
5.3.1 DIGOXINA	29
5.3.2 FUROSEMIDA	31
5.3.3 HEPARINA.....	32
5.3.4 FENOBARBITAL.....	32
5.3.5 PROPRANOLOL.....	33
5.3.6 LIDOCAÍNA.....	34
5.3.7 EPINEFRINA	34
5.4 MECANISMOS E PREVENÇÃO DE IMP EM PEDIATRIA	35
6. CONCLUSÃO	37
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
APÊNDICE	46

RESUMO

Interação medicamentosa é um fenômeno que ocorre quando os efeitos de um fármaco são modificados devido à administração simultânea de outro medicamento. Interações entre medicamentos potencialmente perigosos (MPP) são de grande importância, pois os MPPs apresentam segurança reduzida e, assim, elevada susceptibilidade de causar dano. Eles apresentam risco inerente de lesar o paciente quando existe falha no processo de utilização. Pacientes pediátricos tem risco alto de reações adversas, necessitando de maior atenção em seu tratamento. O objetivo desse trabalho é descrever as interações de MPPs de alta gravidade em crianças e, a partir desta, elaborar uma ferramenta para auxiliar o farmacêutico na terapêutica medicamentosa. Foram analisados os medicamentos classificados como MPPs na literatura, quanto sua presença na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais brasileira e na Lista Modelo de Medicamentos Essenciais para crianças, da Organização Mundial de Saúde. Após este cotejamento, buscou-se as interações medicamentosas dos MPPs recomendados para crianças na base de dados MICROMEDEX e Formulário Terapêutico Nacional. Setenta e cinco MPPs foram identificados, sendo 26 medicamentos essenciais indicados para crianças. Desses, 22 tiveram suas interações investigadas: amoxicilina, ampicilina, cálcio, cefalexina; cefotaxima; ceftazidime; digoxina; dopamina; epinefrina; fenobarbital; furosemida; gentamicina; heparina; imipenem + cilastatina; insulina; lidocaína; midazolam; morfina; penicilina G; propofol; propranolol e sulfametaxazol + trimetoprima. Muitos medicamentos possuíram um número elevado de interações, justificando a necessidade de monitoramento do uso desses.

Palavras-chaves: interação medicamentosa, medicamentos potencialmente perigosos e crianças.

1. INTRODUÇÃO

1.1 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A Interação medicamentosa é *um fenômeno que ocorre quando os efeitos de um fármaco são modificados devido à administração simultânea de outro medicamento* (HARTSHORN, 2006 p.116). Outros autores, como OGA (2008 p.78), definem o termo de forma mais simplificada, como *ações recíprocas dos componentes ativos dos medicamentos*. Denomina-se interação medicamentosa potencial a possibilidade de um fármaco alterar a intensidade dos efeitos farmacológicos do outro, quando administrados simultaneamente (HARDMAN *et al*, 1996).

Interações medicamentosas podem ocorrer por (i) adição quando tem efeito e mecanismo de ação semelhantes, (ii) por somação quando o efeito é semelhante, mas o mecanismo de ação é diferente, (iii) por potencialização quando resulta em efeito maior, e ainda por (iv) antagonismo quando apresenta redução do efeito de um fármaco causado por outro (OGA, 2008).

As interações podem ainda ser classificadas de acordo com a intensidade dos efeitos, período de latência e mecanismo de ação. Os efeitos podem ter intensidade leve, moderada ou grave, e o período de latência, que é a velocidade de aparecimento dos efeitos, pode ser rápido ou lento (OGA, 2008).

Segundo o mecanismo de ação, as interações medicamentosas podem ser físico-químicas, farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. Considera-se interação físico-química ou interação farmacêutica quando dois ou mais medicamentos interagem entre si, por mecanismos puramente físico-químicos. Ocorre pela administração na mesma solução ou misturados no mesmo recipiente, bem como a adaptação de dispositivos com múltiplas vias para infusão em cateteres de via única e o produto obtido inviabiliza o tratamento. Acontecem fora do organismo e frequentemente resultam em precipitação ou turvação da solução, mudança de coloração do medicamento ou inativação do princípio ativo (LIMA e CASSIANE, 2009; SECOLI, 2001).

As interações farmacodinâmicas ocorrem nos sítios de ação dos fármacos, não sendo necessariamente no mesmo receptor, mas envolvem os mesmos mecanismos pelos quais os efeitos desejados se processam. A resposta do fármaco principal é alterada por outro fármaco (HARDMAN *et al*, 1996). Essas interações podem resultar em adição do efeito, quando dois fármacos ativam vias complementares (LIMA e CASSIANE, 2009). Um exemplo de adição resultando em efeito biológico exagerado é a co-administração de sildenafil e nitroglicerina. O sildenafil inibe a fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), prolongando a ação do GMP cíclico (GMPc), e a nitroglicerina estimula a guanilil ciclase a aumentar os níveis de GMPc no músculo liso vascular. A administração desses dois fármacos aumenta o GMPc em grau ainda maior, aumentando o risco de hipotensão grave (GOLAN, 2009).

As interações farmacodinâmicas podem ainda provocar antagonismo dos fármacos. Um exemplo é a associação indevida entre o propranolol (bloqueador de receptores β) e do salbutamol (agonistas de receptores β), que apresentam ações contrárias (SECOLI, 2001).

Uma interação farmacocinética ocorre quando um dos fármacos é capaz de modificar a absorção, distribuição, biotransformação e eliminação do outro fármaco, provocando alteração na liberação deste no seu local de ação (LIMA e CASSIANE, 2009; HARDMAN *et al*, 1996). Podem resultar na redução ou aumento da liberação do fármaco para o seu local de ação (LIMA e CASSIANE, 2009). Um exemplo da primeira situação é o agente antifúngico cetoconazol, uma base fraca que se torna solúvel apenas em pH ácido. Os fármacos que inibem a acidez gástrica, como os inibidores da bomba de prótons e antagonistas do receptor H_2 histamínico, dificultam a dissolução e absorção do cetoconazol. O aumento da liberação pode ser exemplificado pelos fármacos cuja eliminação depende da biotransformação. A inibição de uma enzima metabolizadora provoca a redução da depuração, prolonga o $t_{1/2}$ (tempo de meia vida) e resulta na acumulação dos fármacos durante o tratamento de manutenção (HARDMAN *et al*, 1996).

O uso de vários medicamentos simultaneamente é comum na prática clínica e está intrinsecamente relacionado ao risco de ocorrência das interações medicamentosas (MOURA *et al.*, 2007). Esta prática tem sido caracterizada como polifarmácia, tema bem discutido e documentado nos EUA e países da Europa (BJERRUM L. *et al.*, 1998 *apud* SLABAUGH *et al.*, 2011). Embora não exista

consenso sobre a quantidade de medicamentos que expressa a polifarmácia, a definição mais frequentemente usada é o uso simultâneo de cinco ou mais medicamentos (BAGATINI *et al.*, 2011). A polifarmácia está associada ao aumento do risco e da gravidade das reações adversas, pode precipitar interações medicamentosas, causar toxicidade cumulativa, provocar erros durante a administração da medicação e reduzir a adesão ao tratamento (BAGATINI *et al.*, 2011).

A polifarmácia é justificada quando permite obter efeito terapêutico sinérgico, aumentando, portanto, a eficácia do tratamento; para a terapia de doenças coexistentes; e para diminuir as doses terapêuticas (MOURA *et al.*, 2007; ASTRAND *et al.*, 2006). Ela é útil no controle de reações medicamentosas indesejadas (MARCOLIN *et al.*, 2004) e no tratamento de doenças cardiovasculares, onde alguns pacientes fazem uso de anti-hipertensivos, diuréticos, digitálicos e anticoagulantes concomitantemente (SLABAUGH *et al.*, 2011).

Em um estudo no departamento de emergência da Universidade do Sul da Califórnia (EUA), o risco de uma interação medicamentosa potencial (IMP) aumentou de 13% em pacientes utilizando dois medicamentos para 82% para aqueles com sete medicamentos ou mais (GOLDBERG *et al.*, 1996). Yunes e colaboradores (2011), procurando conhecer o perfil de interações medicamentosas das prescrições da Unidade de Terapia Intensiva de Adulto de um hospital de Minas Gerais, observou a oscilação da incidência das interações medicamentosas entre 3% e 5% nos pacientes que receberam poucos medicamentos e de até 20% nos pacientes que receberam de 10 a 20 fármacos.

Estima-se que cerca de 3% a 8% das internações em enfermarias estejam relacionadas a reações adversas a medicamentos, contudo nas diferentes especialidades médicas, e dependendo da forma como essas reações são analisadas, a frequência dessas interações como causa de admissão hospitalar pode variar de 3% a 40%. A Organização Mundial de Saúde define reação adversa a medicamento (RAM) como sendo qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso de um medicamento, utilizado com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica, em doses normalmente recomendadas (PFAFFENBACH *et al.*, 2002 p. 237).

Fatores de risco relacionados ao paciente, ao medicamento e à prescrição médica favorecem a ocorrência das interações medicamentosas. Alguns pacientes são mais vulneráveis às interações medicamentosas, tais como os idosos, crianças e pacientes imunodeprimidos, submetidos a procedimentos cirúrgicos ou em unidades de terapia intensiva, sendo o estado desses pacientes considerados fatores de risco (LIMA e CASSIANE, 2009).

Interações medicamentosas são de imensa importância, pois muitas vezes também são as causas de eventos adversos evitáveis. Esses eventos evitáveis são classificados como eventos adversos a medicamentos (EAM). EAM é definido como situações evitáveis ou não, onde ocorre dano ao paciente, sendo esse leve ou fatal (LÓPEZ *et al.*, 2003). Estima-se que as interações entre medicamentos são responsáveis por cerca de 20% a 30% dos eventos adversos a medicamentos (EAM). Muitos estudos comprovam tal relação entre as interações e os eventos adversos (MELO, 2010).

Erros de prescrição são frequentes e são considerados eventos adversos evitáveis, sendo definidos como qualquer incidente evitável que pode causar dano ao paciente ou dar lugar a utilização inapropriada de medicamentos, quando esses estão sob cuidados dos profissionais sanitários, pacientes ou consumidor (NCCMERP, 2001).

Um trabalho espanhol analisou 1859 eventos adversos em pacientes internados e observou que 29% foram consequências de interações medicamentosas (PEREZ *et al.*, 2007).

Um estudo realizado na Holanda estimou que 17% de todos os eventos adversos a medicamentos em pacientes hospitalizados são causados por interação medicamentosa e que aproximadamente 1% dos pacientes experimentarão um evento adverso de fármacos durante a hospitalização devido a uma interação (RIJKOM *et al.*, 2009).

Na Cidade do México observou-se que a frequência de potenciais interações medicamentosas em prescrições de clínicas de cuidados primários foi quase 80%. Esta frequência é maior que o registrado na Europa (46%) e nos Estados Unidos (25%) para pacientes ambulatoriais com mais de 59 anos de idade (DUBOVA *et al.*, 2007).

Os valores de frequência de interação em hospitais foram variados em cada estudo, mas todos indicaram a interação como um problema. De acordo com Indermitte e colaboradores (2007), interações medicamentosas são responsáveis por até 3,8% das internações hospitalares, já para Dubova e colaboradores (2007) o valor de é de 4,8%.

Bates e colaboradores (1997) estimaram um custo adicional anual associado aos pacientes hospitalizados com eventos adversos a medicamentos evitáveis de US \$ 2,8 milhões para um hospital de ensino de 700 leitos.

As interações medicamentosas indesejadas podem desencadear problemas como falha no tratamento e as reações adversas a medicamentos (MOURA *et al.*, 2007), o que contribui para aumento dos custos assistenciais que incluem os medicamentos e repercussões advindas do uso (BAGATINI *et al.*, 2011).

Segundo o *Institute of Health Care Improvement* (IHI), cerca de, 58% dos danos causados pelos medicamentos, em hospitais, são causados pelos medicamentos potencialmente perigosos (MPPs) (MEISEL e MEISEL, 2007). A Coordenação do Conselho Nacional para notificação e prevenção de erros de medicação (NCC MERP) define dano como comprometimento da função física, emocional ou psicológico ou estrutura do corpo e/ou dor daí resultante (NCC MERP, 1998).

Na maioria dos casos, as interações medicamentosas não são detectadas por profissionais de saúde, por não apresentar um preparo para determiná-las, inclusive dos que trabalham em hospitais, onde são mais comuns (GLASSMAN, 2002). Para Melo (2010), a detecção e reconhecimento das interações são vitais na prevenção de resultados adversos devido às interações. Isso pode ser feito de forma integrada por farmacêuticos, enfermeiros e médicos, de forma a ter uma prescrição e monitoramento apropriados.

1.2 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS

Medicamentos potencialmente perigosos apresentam segurança reduzida e, assim, elevada susceptibilidade de causar dano, tais como reações adversas leves a graves provocadas pelo uso indevido de medicamentos (ISMP, 2012).

A maioria dos medicamentos possui margem terapêutica segura e todos eles, quando usados indevidamente, podem ter um impacto adverso sobre os pacientes. Os *high-alert medications*, descritor na língua inglesa, tem aumentado as possibilidades de dano ao paciente significativamente, por ter risco inerente de lesar o paciente quando existe falha no processo de utilização (ROSA, 2009).

Alguns autores definem MPP como aqueles medicamentos com o maior risco de causar lesões quando mal utilizado, por apresentarem uma janela terapêutica estreita ou por terem tido eventos adversos graves relatados no passado. Estes medicamentos não são os medicamentos que mais frequentemente levam a eventos adversos, mas quando mal utilizados, estes têm consequências mais graves (FRANKE *et al.*, 2009).

O ISMP fornece periodicamente aos profissionais de saúde uma lista atualizada de classes de medicamentos de alto risco (ROSA, 2002). Muitos MPPs têm alto volume de uso. Usando qualquer um destes fármacos, a probabilidade do paciente sofrer eventos adversos é maior (RASHIDEE *et al.*, 2009). Devido a isso, torna-se imprescindível o estudo de interações medicamentosas entre MPPs, já que estes são os maiores responsáveis por danos ao paciente.

Santos (2009) analisou 342 prescrições e observou que do total de itens prescritos (2026), 126 (6,2%) foram classificados como potencialmente perigosos. Neste mesmo estudo foi observado que para crianças, a chance do uso de medicamentos potencialmente perigosos é menor em pacientes expostos a um número menor de fármacos, logo a polifarmácia favorece o uso de MPP, aumentando assim o risco de reações adversas (SANTOS, 2009).

Outro estudo registrou 680 interações medicamentosas relacionadas a MPP, sendo essas, concentradas nos seguintes medicamentos: digoxina (24,71%), pancurônio (24,26%), varfarina (15,15%) e heparina (12,35%). As interações de maior gravidade foram provenientes, em mais de 80% dos casos, do Centro de Tratamento Intensivo (CTI), clínica médica e neurologia. As interações com MPP neste estudo não foram consideradas erros de prescrição porque não foi feita uma avaliação clínica dos casos, não sendo possível saber se o prescritor conhecia a interação e se havia alternativa terapêutica para o caso (ROSA, 2002).

Em estudo feito na América do Norte, foram pesquisados eventos adversos a medicamentos (EAM) associados ao uso de MPP em pacientes hospitalizados e

essa associação foi comprovada em 13,6% dos que utilizaram heparina, 8,2% dos que usaram varfarina, 10,7% tratados com insulina/hipoglicemiantes e 0,5% que fez uso da digoxina. Os pacientes que tiveram EAMs associados aos MPPs apresentaram maior tempo de permanência hospitalar e a mortalidade, exceto aqueles em uso de heparina e antimicrobianos. Foram estimados 888.000 EAMs relacionados ao uso dos MPPs (CLASSEN *et al.*, 2010 *apud* ROSA, 2011).

Os MPPs não foram definidos especificamente para pacientes pediátricos (BATES *et al.*, 1995 *apud* FRANKE *et al.*, 2009).

1.3 TERAPIA FARMACOLÓGICA EM PEDIATRIA

A população pediátrica possui características específicas, inerentes ao seu desenvolvimento, como variação nas características fisiológicas, especialmente até os 10 anos de idade, com mudanças no funcionamento de cada órgão. Estas particularidades fazem com que a farmacocinética e farmacodinâmica se modifiquem ao longo do seu crescimento, acarretando alguma vulnerabilidade quanto à utilização de medicamentos (LIBERATO *et al.*, 2008; KIMLAND *et al.*, 2007).

Na infância, a disposição dos fármacos não varia linearmente com o peso ou superfície corporal, não existindo fórmulas confiáveis e amplamente aplicáveis para converter as doses dos fármacos utilizados nos adultos em valores seguros e eficazes para crianças. Isso ocorre, pois a maioria dos fármacos é estudada em adultos, sendo escassas as informações referentes à sua utilização nas crianças. Quando existem recomendações posológicas para crianças, elas são específicas para cada fármaco e faixa etária (HARDMAN *et al.*, 1996).

Em relação à farmacocinética, muitas enzimas que metabolizam fármacos estão presentes em concentrações baixas ao nascer. Como exemplo, temos o CYP2A1 que não é expresso antes de um a três meses de vida (HARDMAN *et al.*, 1996). Outro exemplo a ser citado é a reação de glicuronidação que estão reduzidas no recém-nascido, o que gera uma incapacidade de glicuronizar o cloranfenicol. Esse efeito é responsável pela “síndrome do bebê cinzento”. Além disso, é visto que a eliminação renal dos fármacos também se mostra reduzida no período neonatal. Por essa razão, os esquemas posológicos neonatais de alguns fármacos devem ser reduzidos para evitar a acumulação tóxica dos fármacos (HARDMAN *et al.*, 1996).

Como exemplos de alteração farmacológica têm-se os anti-histamínicos e barbitúricos que em adultos tem efeito sedativo, enquanto que em crianças podem ser excitatórios (HARDMAN *et al*, 1996).

Desta forma, vê-se que a prescrição pediátrica deve ser precisa, segura e eficaz. Isso pode ser difícil, pois não há suficientes evidências para fundamentá-la, o que pode provocar risco para a criança. Conseqüentemente ocorre o uso de medicamentos registrados para outras indicações ou não licenciados (*off label*). Em geral, os médicos provêm tratamento com base em sua experiência e julgamento, decidindo sobre indicações, dosagens e formulações (CHALUMEAU *et al.*, 2000).

O uso *off label* é comum em pacientes pediátricos devido a ausência de produtos licenciados para esta população, carência de apresentações farmacológicas de uso mais flexível e prevalência elevada de medicamentos comercializados sem informação sobre a dose para crianças (LIBERATO *et al.*, 2008). Essas dificuldades tornam o uso de medicamentos em crianças menos seguro e com resultados menos previsíveis e confiáveis do que aquele que ocorre em adultos. Essa é uma realidade mundial (STEPHENSON *et al.*, 2006)

Recentemente o problema desses medicamentos para crianças começou a receber a atenção das autoridades sanitárias. Nos EUA, medidas regulatórias da *Food and Drug Administration* (FDA) vêm buscando, desde a década de 90, incentivar economicamente a indústria farmacêutica a suprir as carências de medicamentos necessários e adequados para uso em crianças (STEPHENSON *et al.*, 2006)

A *European Medicines Agency* (EMA) estabeleceu, no início de 2007, uma regulação específica para o registro de medicamentos de uso na infância e incentivos à pesquisa clínica e ao desenvolvimento de medicamentos de uso pediátrico (FINNEY, 2011).

No Reino Unido, também tem sido adotada pelas autoridades sanitárias uma política específica, com o objetivo de estruturação de uma rede de pesquisa sobre medicamentos para crianças e desenvolvimento de um formulário terapêutico especializado, o *British National Formulary for Children*, BNFC (FINNEY, 2011).

Em 2007, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou a primeira lista de medicamentos essenciais para crianças, com um levantamento das necessidades

de pesquisa nessa área. O slogan da campanha era ¹*Make Medicine Child Size*, chamou a atenção mundial para esse assunto (FINNEY, 2011).

O Brasil ainda não tem uma regulação específica para registro e uso de medicamentos em crianças, e necessita de uma política de estímulo à pesquisa clínica em pediatria. É possível que a carência de produtos adequados para uso em crianças seja um importante fator de risco de reações adversas e intoxicações medicamentosas no país, tal como ocorre em outras localidades (SANTOS e COELHO, 2006; COSTA *et al.*, 2009).

Costa e colaboradores (2009), em um estudo para identificar medicamentos que apresentam dificuldades no seu uso pediátrico no Brasil., contataram que cerca de 80% dos medicamentos perigosos para pediatria, encontrados na literatura internacional são comercializados no Brasil.

A prevalência de reações adversas a medicamentos em crianças varia de 0,16 a 15,7% e são responsáveis por 0,6 a 4,1% das internações desses pacientes, geralmente associadas a fármacos antimicrobianos (SANTOS, 2009). Nos casos de reações adversas confirmadas, de 7 a 20% são consideradas graves podendo causar prejuízos irreversíveis a criança (WEISS *et al.*, 2002).

Na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP), esses pacientes tem um risco alto de eventos adversos e erros de medicação, por terem necessidades médicas especiais, e serem dependente de tecnologia. Muitas vezes, apresentam disfunções do sistema multiorgânicas que alteram a farmacocinética do fármaco. Esses pacientes necessitam de múltiplos medicamentos, aumentando ainda mais o risco de um evento adverso do medicamento (CULLEN *et al.*, 1997; FRANKE *et al.*, 2009).

Alguns fatores dificultam o acesso das crianças a medicamentos essenciais como: inadequada seleção, segurança, eficácia, qualidade, desenvolvimento e uso de medicamentos em crianças. Três motivos mais comuns são: a falta de evidências científicas sobre eficácia e segurança dos fármacos em crianças, a falta de desenvolvimento de medicamentos adequados, devido a falhas de mercado associadas; e a falta de conhecimento e informação de prescrição para a saúde. Muitos medicamentos, por exemplo, não foram devidamente testados em crianças

¹ Termo traduzido como “faça medicamentos do tamanho da criança”.

para a segurança e eficácia, o que torna difícil para as autoridades regulatórias nacionais de medicamentos para aprovar a sua utilização por crianças (FINNEY, 2011).

HARRY SHIRKEY (1999) definiu as crianças como *órfãos terapêuticos* por não participarem de ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos fármacos. A falta de incentivo à pesquisa clínica envolvendo crianças, por motivos legais, éticos e econômicos, faz com que fármacos aprovados para uso em adultos sejam utilizados em crianças, através da extrapolação de doses, indicações e modificações de formas farmacêuticas (MEADOWS, 2004)

Mediante a situação da terapia medicamentosa em pacientes pediátricos e o risco dos MPPs, recomenda-se que os médicos pediatras possuam uma lista de medicamentos de MPP do Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP) atualizada para pacientes em geral. Sabe-se que os erros de medicação na população pediátrica são observados três vezes mais que na população adulta. Pacientes neonatais e pediátricos estão em risco de erro de medicação, principalmente atribuível a dose incorreta (FRANKE *et al.*, 2009).

1.4 LISTAS E CLASSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS

1.4.1 CLASSIFICAÇÃO ANATÔMICA TERAPÊUTICO QUÍMICA

A classificação Anatômica Terapêutico Química, do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), desde 1996 passou a ser reconhecido pela Organização Mundial de Saúde como padrão internacional para os estudos de utilização de fármacos (ANVISA, 2013).

No sistema de classificação ATC, os fármacos são divididos em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema no qual eles atuam e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Os fármacos são divididos em cinco níveis diferentes, sendo o primeiro dividido em 14 grupos principais, com um subgrupo farmacológico/terapêutico, sendo o segundo nível. Os terceiro e quarto níveis correspondem a subgrupos químicos/farmacológicos/terapêuticos, e o quinto nível, à substância química (WHOCC, 2013).

Segue um exemplo para ilustrar a sistemática de classificação do código ATC (Quadro 1).

Quadro 1 – Classificação ATC da metformina.

Nível	Sigla ATC	Significado
1° - Grupo anatômico principal	A	Trato alimentar e metabolismo
2° - Subgrupo terapêutico	A10	Fármacos usados em diabetes
3° - Subgrupo farmacológico	A10B	Fármacos de uso oral para redução da glicose sanguínea
4° - Subgrupo químico	A10BA	Biguanidas
5° - Substância química	A10BA02	Metformina

1.4.2 RELAÇÃO DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS

A Relação de Medicamentos Essenciais (Rename) é uma publicação do Ministério da Saúde, sendo composta de medicamentos efetivamente adequados a realidade epidemiológica do Brasil, e atende a orientação da Organização Mundial da Saúde. Esta está na sétima edição, publicada em 2010 (BRASIL, 2010).

A OMS define medicamentos essenciais como os que satisfazem às necessidades prioritárias de saúde da população, sendo selecionados de acordo com sua pertinência para a saúde pública, a existência de evidências sobre sua eficácia, segurança e sua eficácia comparada aos custos (WHO, 2002).

Os critérios para seleção dos medicamentos que nela constam foram: comprovada eficácia, definida segurança, conveniência posológica, disponibilidade no mercado e menor custo, que atendem a quadros epidemiológicos prevalentes no país e prioridades de saúde pública, respeitando as indicações dos Programas do Ministério (BRASIL, 2010).

Esta relação de medicamentos serve de instrumento básico para a elaboração das listas estaduais e municipais de medicamentos, de acordo com sua situação epidemiológica. Ela orienta a prescrição médica, direciona a produção farmacêutica e o desenvolvimento científico e tecnológico (BRASIL, 2010).

O Formulário Terapêutico Nacional contém informações científicas, com base em evidências, sobre os fármacos constantes da Rename 2010, visando auxiliar os profissionais de saúde na prescrição, dispensação e uso dos medicamentos indispensáveis a nosologia prevalente (BRASIL, 2010). Este formulário está dividido em quatro partes: I – capítulos gerais, II – seções com os capítulos introdutórios, III – monografias dos medicamentos essenciais e IV – apêndices. O FTN está disponível na página do Ministério da Saúde (BRASIL, 2010).

1.4.3 LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS PARA CRIANÇAS

WHO Model List of Essential Medicines for Children é uma lista modelo de medicamentos essenciais para crianças de até 12 anos de idade, elaborada pela OMS (WHO, 2011).

A lista principal apresenta as necessidades mínimas de medicamentos para um sistema de saúde básico, listando os medicamentos mais eficazes, seguros e de baixo custo para as condições prioritárias. Condições prioritárias são selecionadas com base na atual e estimada relevância para a saúde pública futura e potencial de tratamento seguro e rentável (WHO, 2011).

A lista complementar apresenta medicamentos essenciais para doenças prioritárias, para as quais instalações especializadas de diagnóstico ou de vigilância, atendimento médico especializado e/ou formação especializada são necessários (WHO, 2011).

1.4.4 BASE DE DADOS DE INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS

Micromedex[®] é uma base de dados com informações sustentadas em revisões sistemáticas acerca de medicamentos. Possui conteúdo confiável, inovador e fácil de usar. A versão mais atual é a Micromedex[®] 2.0, que foi reformulado para facilitar a localização de informações sobre medicamentos com base em evidências clínicas e respostas muito mais rápidas e fáceis. Disponível no Portal Periódicos Capes, possui informações gerais dos medicamentos, bem como as interações medicamentosas (THOMSON, 2009).

As informações das interações medicamentosas são dispostas por classificação de gravidade e documentação. Quanto à classificação da gravidade, a interação pode ser desconhecida, secundária, moderada, importante/grave ou contraindicada. Quanto à documentação, a interação pode ser desconhecida, razoável, boa ou excelente (MICROMEDEX, 2013).

2. JUSTIFICATIVA

Três argumentos justificam este trabalho. O primeiro é a comprovada frequência elevada de interações medicamentosas e seus graves efeitos na terapia medicamentosa. Muitos estudos relatando a alta frequência de interações medicamentosas são encontrados na literatura. Nesses trabalhos, é possível encontrar diversos efeitos provenientes deste tipo de interação (YUNES *et al.*, 2011; LIMA E CASSIANE, 2009).

Outro ponto importante são os medicamentos potencialmente perigosos, que tornam a interação medicamentosa mais preocupante. Esses medicamentos são de grande relevância, devido ao seu risco potencial de causar danos ao paciente. Sabe-se que poucos trabalhos são encontrados sobre esses medicamentos, o que torna este estudo relevante (MEISEL E MEISEL, 2007; FRANKE *et al.*, 2009).

Por fim, têm-se a complexidade da terapia pediátrica, já que se trata do tratamento de pacientes com diferenças. Podemos citar a carência ou menores quantidades de enzimas envolvidas no processo de metabolização. Outro exemplo são as variações fisiológicas que comprometem o adequado funcionamento dos órgãos e assim compromete a farmacologia do medicamento (LIBERATO *et al.*, 2008).

Tomando como base esses argumentos, é notória a necessidade de um estudo aprofundado das interações dos MPP.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as interações dos medicamentos potencialmente perigosos de alta gravidade indicados para uso em crianças.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Buscar os medicamentos potencialmente perigosos (MPP) na literatura.

Identificar aqueles que (a) constam na lista de medicamentos essenciais brasileira e (b) são recomendados para uso em crianças.

Investigar as interações medicamentosas dos medicamentos potencialmente perigosos indicados para crianças (MPPIP)

Elaborar uma ferramenta com a descrição de interações medicamentosas potenciais dos MPPIP para auxiliar o farmacêutico na terapêutica medicamentosa.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A primeira etapa do trabalho consistiu em realizar pesquisa bibliográfica relativa aos medicamentos definidos como potencialmente perigosos. Além da designação em português, foi ainda utilizado na busca o termo em inglês *high alert medications*. Foram considerados os trabalhos mais recentes sobre o tema, publicados por Rosa e colaboradores (2009), Franke e colaboradores (2009), bem como a lista preconizada, em 2012, pelo Instituto para práticas seguras no uso de medicamentos, fundado no Brasil em 2009 e filiado ao *Institute for Safe Medications Practice* dos EUA (ISMP-BRASIL, 2013). No caso da referência definir a classe farmacológica como potencialmente perigosa, foram considerados todos os medicamentos da referida classe.

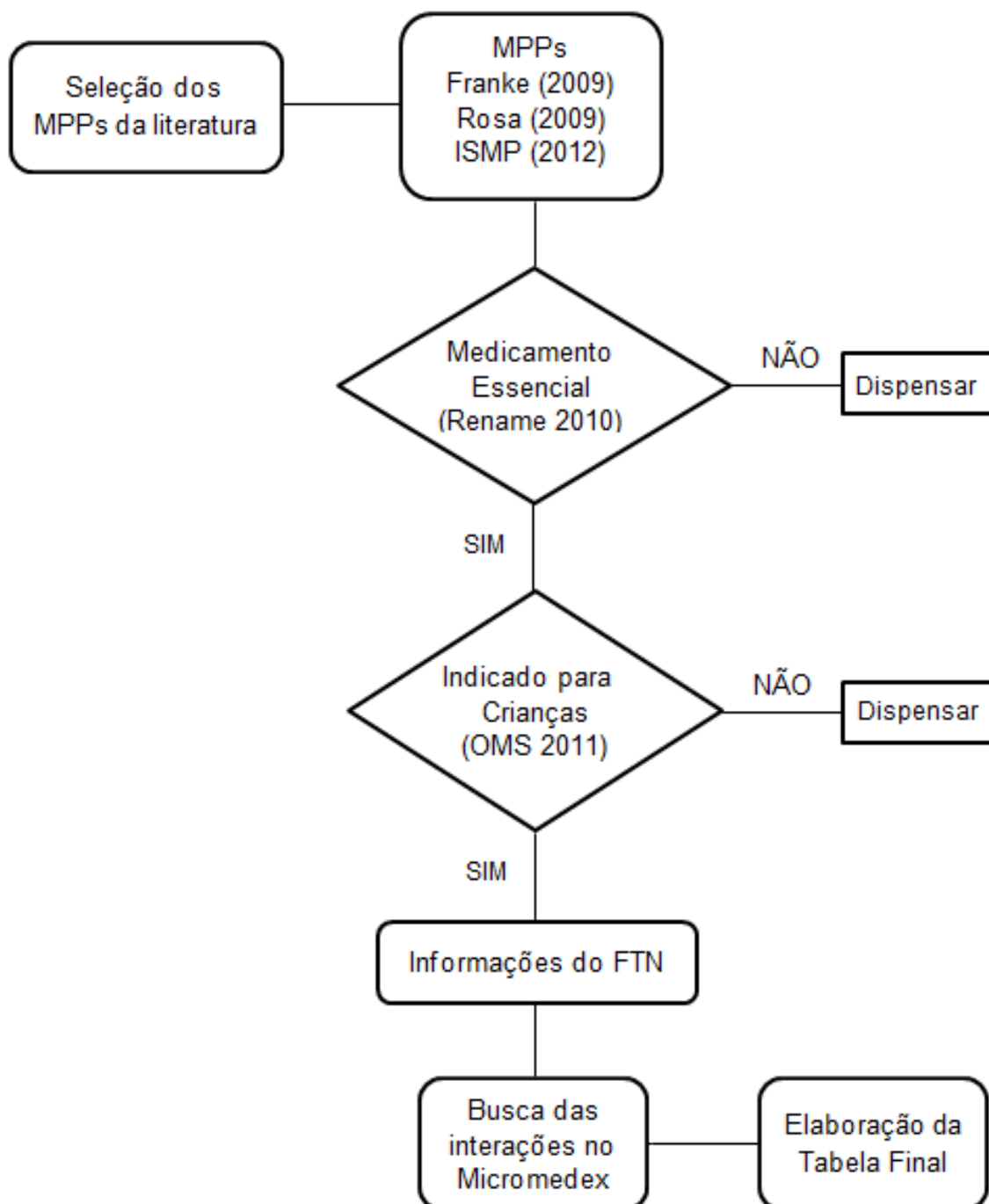
Os MPPs incluídos neste estudo, para análise das interações medicamentosas, foram selecionados segundo dois critérios: (a) presença do MPP na lista brasileira de medicamentos essenciais (RENAME, 2010) e indicação do medicamento para uso em crianças segundo a lista modelo da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2011). Sendo assim, todos os medicamentos, das 3 fontes consideradas, foram pesquisados conforme sua presença na RENAME 2010 e na Lista de medicamentos essenciais para crianças da OMS de 2011. Os medicamentos contidos em ambas as listas foram objetos de pesquisa a partir desta etapa.

Foi realizada uma pesquisa, para cada medicamento, das informações específicas do uso dos medicamentos para pacientes pediátricos no FTN 2010.

Os MPPs presentes em ambas as listas (RENAME e OMS) foram investigados quanto às interações medicamentosas na base de dados Micromedex®, considerando o nível de evidência da documentação sobre a interação e a gravidade. Para este trabalho foram consideradas somente interações de boa a excelente documentação e de alta gravidade, denominada pelo Micromedex® como importante ou grave. O micromedex classifica a interação como: boa, aquela que sugere com veemência a existência da interação, mas faltam estudos controlados realizados de forma adequada, e excelente quando os estudos controlados estabeleceram claramente a existência da interação. E por fim, as interações graves podem representar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves.

Os medicamentos foram organizados, inicialmente em um banco de dados, contendo o nome do medicamento, a classificação ATC (WHOCC, 2013), as informações do FTN, as interações medicamentosas com nível de documentação e observações sobre as consequências das interações. A partir deste banco, os resultados foram analisados e discutidos segundo a literatura e estão apresentados em tabelas.

As etapas do trabalho estão indicadas no fluxograma abaixo.



5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 INTERAÇÕES ENTRE MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS

Setenta e cinco medicamentos foram identificados como MPP por um ou mais dos três autores pesquisados (Rosa *et al.*, 2009; Franke *et al.*, 2009; ISMP, 2012) (Quadro 2). Digoxina, dobutamina, dopamina, epinefrina, fentanil, heparina, insulina, midazolam, morfina, norepinefrina, pancurônio e vecurônio são considerados MPPs pelas três fontes.

Quadro 2: Medicamentos definidos como potencialmente perigosos segundo a literatura (2009-2012).

Autor	Medicamentos Potencialmente Perigosos
Rosa <i>et al</i> (2009)	Atracúrio, cloreto de potássio, digoxina, dobutamina, dopamina, epinefrina, fentanil, fosfato ácido de potássio, gluconato de cálcio, heparina, insulina nph e regular, midazolam, morfina, nalbufina, norepinefrina, pancurônio, petidina, suxametônio, tramadol, varfarina, vecurônio
Franke <i>et al</i> (2009)	Acetaminofen, adenosina, aminoglicosídeos, amiodarona, ampicilina, anfotericina, sulfametaxazol + trimetoprima, betalactâmicos, bumetanida, cálcio, ciclosporina, clonazepam, clonidina, cloreto de sódio, digoxina, dobutamina, dopamina, epinefrina, fenilefrina, fenitoína, fenobarbital, fentanil, fosfenitoína, furosemida, gentamicina, heparina, insulina, magnésio, midazolam, morfina, norepinefrina, nicardipina, pancurônio, pentobarbital, propofol, propranolol, potássio, rocurônio, sulfonamidas, tacrolimo, vancomicina, vasopressina, vecurônio.
ISMP (2012)	Adenosina, alteplase, amiodarona, argatrobana, bivalirudina, cetamina, clonazepam, digoxina, dexmedetomidina, dobutamina, dopamina, epinefrina, epoprostenol, eptifibatida, etexilato de dabigatran, fentanil, fondaparinux, fosfato de potássio, heparina, hidrato de cloral, insulina, labetalol, lepirudina, lidocaína, metoprolol, metotrexato, midazolam, milrinona, morfina, nitroprussiato de sódio, norepinefrina, ocitocina, pancurônio, prometazina, propofol, cloreto de sódio, propranolol, reteplase, rocurônio, succinilcolina, tenecteplase, vasopressina, vecurônio.

Elaboração Própria.

Dentre os MPPs identificados, apenas 26 são considerados medicamentos essenciais no Brasil (RENAME, 2010) e são indicados para tratamento pediátrico (WHO, 2011) (Quadro 3).

Quadro 3: MPPs previstos na RENAME e indicados para crianças segundo a OMS (2011).

MPP	Medicamento essencial (Rename, 2010)	Indicado para crianças (OMS, 2011)
Acetaminofem	X	
Alteplase	X	
Amicacina	X	
Amiodarona	X	
Amoxicilina	X	X
Amoxicilina + Clavulanato de potássio	X	
Amoxicilina + ácido clavulânico		X
Ampicilina	X	X
Anfotericina	X	X
Atracúrio	X	
Benzilpenicilina	X	X
Cálcio	X	X
Cefalexina	X	X
Cefazolina	X	X
Cefotaxima	X	X
Ceftazidima	X	X
Ceftriaxona	X	X
Cetamina	X	
Clonazepam	X	
Cloreto de potássio	X	
Cloreto de sódio	X	
Cloxacilina		X
Fenoximetilpenicilina		X
Procainabenzilpenicilina		X
Digoxina	X	X
Dobutamina	X	
Dopamina	X	X
Epinefrina	X	X
Fenobarbital	X	X
Fentanil	X	
Fosfato de potássio	X	
Furosemida	X	X
Gentamicina	X	X
Heparina	X	X
Imipenem + Cilastatina	X	X
Insulina	X	X
Lidocaína	X	X

MPP	Medicamento essencial (Rename, 2010)	Indicado para crianças (OMS, 2011)
Magnésio	X	
Metoprolol	X	
Metotrexato	X	
Midazolam	X	X
Morfina	X	X
Norepinefrina	X	
Ocitocina	X	
Pancurônio	X	
Procaína + Benzilpenicilina	X	
Prometazina	X	
Propofol	X	X
Propranolol	X	X
Sulfadiazina	X	
Sulfametoxazol + Trimetoprima	X	X
Vancomicina	X	X

Os 26 medicamentos essenciais e potencialmente perigosos indicados para crianças tiveram suas interações medicamentosas graves pesquisadas, exceto dois (cefazolina e ceftriaxona) que não tiveram interações graves encontradas e no caso da vancomicina e anfotericina foram encontradas somente interações graves de menor nível de evidência. A benzilpenicilina encontra-se no Micromedex como penicilina G. Deste modo, o produto da análise traz a descrição das interações medicamentosas de maior gravidade de 22 MPPs.

Uma interação medicamentosa é classificada como grave quando coloca em risco a vida dos pacientes ou pode promover o surgimento de danos permanentes (SEHN *et al.*, 2003)

Para alguns medicamentos, foram encontradas informações importantes no FTN, que devem ser consideradas no uso desses medicamentos (Quadro 4).

Quadro 4: Informações de alguns medicamentos potencialmente perigosos essenciais indicados para criança (Brasil, 2010).

MEDICAMENTO	INFORMAÇÃO
Sulfametoxazol/Trimetoprima	O uso não é recomendado para crianças com menos de seis semanas de vida.

MEDICAMENTO	INFORMAÇÃO
Cefalexina	Possui dose máxima diária de 4 g.
Cefotaxima	Uso restrito a infecções por microrganismos resistentes em neonatos.
Digoxina	Crianças com mais de um mês de idade normalmente necessitam de doses proporcionalmente maiores, com base no peso corporal e área de superfície corporal.
Dopamina	Ter cuidado ao usar em crianças, sob risco de desenvolver hipertensão pulmonar (pode ocorrer aumento da pressão arterial pulmonar, após cirurgia cardíaca, e em prematuros com hipotensão). Menores de dois anos podem ter uma depuração duas vezes maior que os pacientes pediátricos mais velhos. A maior extensão de depuração de dopamina foi observada em pacientes pediátricos com disfunção hepática e renal.
Fenobarbital	Cuidado ao usar em crianças e pacientes enfraquecidos, devido ao risco de hipercinesia.
Gentamicina	Cuidado ao usar, pois possui meia-vida aumentada. Deve-se ajustar a dose e monitorar a concentração plasmática, função renal e auditiva.
Imipenem/Cilastatina	Ao ser administrado em crianças com peso inferior a 30 kg, insuficiência renal e infecções no SNC pode provocar risco de convulsões. A via intramuscular não é recomendada para crianças.
Insulina	Ter cuidado ao fazer uso em crianças com cardiopatias, por possuir risco de hipoventilação e de apneia.
Morfina	Não é recomendada para crianças com menos de 6 anos de idade.
Propofol	Uso pediátrico é aprovado para pacientes acima de três anos de idade (indução anestésica) e acima de dois meses (manutenção anestésica). Usar com cuidado em pacientes com idade inferior a 16 anos (sedação não é indicada).
Propranolol	A meia-vida é aumentada em recém-nascidos.

O número de interações envolvendo estes 22 MPPs foi bastante relevante. Considerando as interações moderadas e graves, foram encontradas 11 interações com amoxicilina, nove com ampicilina, 41 com formulações contendo cálcio, quatro com a cefalexina; quatro com cefotaxima; quatro com ceftazidime; 88 com digoxina;

oito com dopamina; 24 com epinefrina; 160 com fenobarbital; 46 com furosemida; 20 com gentamicina; 27 com heparina; seis com imipenem + cilastatina; 21 com insulina; 31 com lidocaína; 38 com midazolam; 13 com morfina; duas com penicilina G; 12 com propofol; 76 com propranolol e duas com sulfametaxazol + trimetoprima.

Somente as interações graves, a classificação dos medicamentos envolvidos segundo a ATC e as observações consideradas pertinentes, estão dispostas (Quadro 6).

Quadro 6 – Detalhamento das interações graves dos MPPs essenciais indicados para crianças, por nome e Classificação ATC (2012).

MPP (ATC – 6º. nível)	Medicamento ou Classe	Observações
Amoxicilina (J01CA04)	Metotrexato (L01BA01 /L04AX03)	Aumento da toxicidade do metotrexato
	Venlafaxina (N06AX16)	Aumento do risco de síndrome da serotonina
	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia
Ampicilina (J01CA01 / S01AA19)	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia.
Cálcio (A12AA)	Eltrombopag (B02BX05)	Redução da concentração plasmática do eltrombopag
	Digoxina (C01AA05)	Sério risco de arritmia e colapso cardiovascular
Cefalexina (J01DB01)	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia
Cefotaxima (J01DD01)	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia
Ceftazidima (J01DD02)	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia
Digoxina (C01AA05)	Eritromicina (J01FA01 / S01AA17 / D10AF02)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Amiodarona (C01BD01)	Toxicidade da digoxina (náusea, vômito, arritmias).
	Saquinavir (J05AE01)	Aumento da exposição e concentração de digoxina no plasma.
	Telaprevir (J05AE11)	Aumento da concentração de digoxina no plasma.
	Cobicistat (V03AX03)	Aumento da exposição à digoxina.
	Verapamil (C08DA01)	Aumento da concentração sérica da digoxina e risco de toxicidade por digitálicos.
	Quinidina (C01BA01)	Aumento da concentração de digoxina no plasma.

MPP (ATC – 6º. nível)	Medicamento ou Classe	Observações
	Clarithromicina (J01FA09)	Toxicidade da digoxina (náusea, vômito, arritmias).
	Diuréticos tiazídicos (C03AA)	Toxicidade dos digitálicos (náusea, vômito, arritmias).
	Mifepristone (G03XB01)	Aumento da exposição e da concentração plasmática da digoxina.
	Indometacina	Aumento do risco de toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas).
	Ritonavir (J05AE03)	Aumento da concentração plasmática e do risco de toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
	Carbonato de cálcio (A02AC01 / A12AA04)	Sério risco de arritmia e colapso cardiovascular.
	Extrato de erva de São João	Redução da eficácia da digoxina
	Alprazolam (N05BA12)	Toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
	Propantelina (A03AB05)	Aumento dos níveis de digoxina no soro.
	Conivaptan (C03XA02)	Aumento da concentração plasmática e do risco de toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
	Espironolactona (C03DA01)	Toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
	Lapatinib (L01XE07)	Aumento da exposição à digoxina.
	Itraconazol (J02AC02)	Aumento do risco de toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
	Tetraciclina (J01AA07 / D06AA04 / S01AA09 / S02AA08 / S03AA02)	Aumento dos níveis de digoxina e de toxicidade (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas).
	Propafenona (C01BC03)	Toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
Dopamina (C01CA04)	Ergonovina	Gangrena das extremidades.
	Pargilina (C02KC01)	Crise hipertensiva (cefaleias, hiperpirexia, hipertensão).
Epinefrina (C01CA24)	Propranolol (C07AA05)	Hipertensão, bradicardia, a resistência a epinefrina em anafilaxia.
	Nadolol (C07AA12)	Hipertensão, bradicardia, resistência a epinefrina em anafilaxia.
	Timolol (C07AA06 / S01ED01)	Hipertensão, bradicardia, resistência a epinefrina em anafilaxia.
	Carvedilol (C07AG02)	Hipertensão, bradicardia, resistência a epinefrina em anafilaxia.
	Antidepressivos tricíclicos (N06AX)	Hipertensão arterial, arritmias cardíacas, e taquicardia.

MPP (ATC – 6º. nível)	Medicamento ou Classe	Observações
	Entacapone (N04BX02)	Aumento do risco de taquicardia, hipertensão e arritmias.
	Halotano (N01AB01)	Toxicidade ventricular (arritmia ventricular).
Fenobarbital (N03AA02)	Dicumarol (B01AA01)	Redução da eficácia anticoagulante
	Quetiapina (N05AH04)	Redução das concentrações séricas de quetiapina
	Delavirdina (J05AG02)	Redução da concentração plasmática delavirdina
	Benzodiazepínicos	Depressão respiratória aditiva
	Nimodipine (C08CA06)	Concentração no plasma e eficácia da nimodipina reduzidas
	Analgésicos opióides (N02A)	Depressão respiratória aditiva
	Acenocumarol (B01AA07)	Redução da eficácia anticoagulante
	Lopinavir (J05AR10)	Redução da exposição do lopinavir
	Metoxiflurano (N02BG09)	Nefrotoxicidade
	Teniposido (L01CB02)	Aumento do clearance do teniposide
	Irinotecano (L01XX19)	Exposição substancialmente diminuída para irinotecano e do seu metabolito ativo SN-38, e pode diminuir a eficácia do irinotecan.
	Tacrolimo (D11AH01 / L04AD02)	Redução da eficácia do tacrolimus
Furosemida (C03CA01)	Lítio (N05AN01)	Concentrações aumentadas de lítio e toxicidade de lítio (fraqueza, tremores, sede excessiva, confusão).
	Tobramicina (J01GB01 / S01AA12)	Aumento da concentração de tobramicina no plasma e tecido, e ototoxicidade aditiva e/ou nefrotoxicidade.
	Bepridil (C08EA02)	Hipocalemia e subsequente cardiotoxicidade (torsades de pointes).
	Gentamicina (J01GB03 / S01AA11 / S02AA14 / S03AA06 / D06AX07)	Aumento da concentração de gentamicina no plasma e no tecido e ototoxicidade aditiva e/ou nefrotoxicidade.
	Digitoxina (C01AA04)	Toxicidade da digitoxina (náusea, vômito, arritmias).
	Sotalol (C07AA07)	Aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do QT, torsades de pointes, parada cardíaca).
	Metolazona (C03BA08)	Aumento do risco de desequilíbrio de fluidos e eletrólitos.

MPP (ATC – 6º. nível)	Medicamento ou Classe	Observações
	Hidrato de cloral (N05CC01)	Toxicidade cardiovascular (hipertensão, taquicardia).
Gentamicina (J01GB03 / S01AA11 / S02AA14 / S03AA06 / D06AX07)	Bloqueador neuromuscular	Maior e/ou prolongado bloqueio neuromuscular, que pode conduzir a depressão respiratória e paralisia.
	Ácido etacrínico (C03CC01)	Aumento da concentração de gentamicina no plasma e no tecido e ototoxicidade aditiva e/ou nefrotoxicidade.
	Furosemida (C03CA01)	Aumento da concentração de gentamicina no plasma e no tecido e ototoxicidade aditiva e/ou nefrotoxicidade.
Heparina (B01AB01 / C05BA03)	Ácido acetil salicílico (A01AD05 / B01AC06 / N02BA01)	Aumentar o risco de hemorragia.
	Indometacina (C01EB03 / M01AB01 / M02AA23 / S01BC01)	Eficiência reduzida da indometacina para o tratamento da persistência de canal arterial.
	Fluvoxamina (N06AB08)	Aumento do risco de hemorragia
	Sertralina (N06AB06)	Aumento do risco de hemorragia
	Fluoxetina (N06AB03)	Aumento do risco de hemorragia
	Ginkgo Biloba (N06DX02)	Aumento do risco de hemorragia
	Milnacipram (N06AX17)	Aumento do risco de hemorragia
	Desvenlafaxina (N06AX23)	Aumento do risco de hemorragia
	Citalopram (N06AB04)	Aumento do risco de hemorragia
	Paroxetina (N06AB05)	Aumento do risco de hemorragia
	Alprostadil (C01EA01 / G04BE01)	Aumento do risco de hemorragia
	Venlafaxina (N06AX16)	Aumento do risco de hemorragia
	Escitalopram (N06AB10)	Aumento do risco de hemorragia
	Erva de São João	Redução da concentração plasmática de varfarina que conduzem a redução da eficácia anticoagulante.
Imipenem + cilastatina (J01DH51)	Ácido valpróico (N03AG01)	Redução das concentrações de ácido valpróico no plasma e perda de efeito anticonvulsivante.
	Ganciclovir (J05AB06 / S01AD09)	Toxicidade no SNC (convulsões).

MPP (ATC – 6º. nível)	Medicamento ou Classe	Observações
Insulina (A10AC01 / A10AB01)	Fluoroquinolona (J01MA / S01AE)	Alterações nos níveis de glucose no sangue e aumento do risco de hipoglicemia ou de hiperglicemia.
Midazolam (N05CD08)	Cetoconazol (D01AC08 / G01AF11 / J02AB02)	Aumento da concentração do midazolam, e aumento potencial da sua toxicidade (excessiva sedação e prolongamento do efeito hipnótico).
	Posaconazol (J02AC04)	Aumento da exposição do midazolam.
	Nilotinibe (L01XE08)	Aumento da exposição do midazolam
	Barbitúricos (N01AF / N05CA)	Depressão respiratória aditiva.
Morfina (N02AA01)	Barbitúricos (N01AF / N05CA)	Depressão respiratória aditiva.
	Relaxante muscular de ação central (M03B)	Depressão respiratória aditiva.
	Cimetidina (A02BA01)	Toxicidade da morfina (depressão do SNC, depressão respiratória).
	Analgésicos opióides (N02A)	Depressão respiratória aditiva.
	Agonistas/antagonistas opióides	Sintomas de abstinência (cólicas abdominais, náuseas, vômitos, lacrimejamento, rinorréia, ansiedade, inquietação, elevação da temperatura ou piloereção).
Penicilina G	Metrotexato (L01BA01 /L04AX03)	Aumento do risco de toxicidade do metrotexato.
	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia.
Propofol (N01AX10)	Lidocaina (C01BB01 / N01BB02)	Aumento do efeito hipnótico do propofol.
	Bupivacaina (N01BB01)	Aumento do efeito hipnótico do propofol.
	Erva de São João	Aumento do risco de colapso cardiovascular e / ou o aparecimento Tardio da anestesia.
Propranolol (C07AA05)	Clozapina (N05AH02)	Aumento da exposição da clozapina e do risco de efeitos adversos.
	Epinefrina (C01CA24)	Hipertensão, bradicardia, a resistência a epinefrina em anafilaxia.
	Amiodarona (C01BD01)	Hipotensão, bradicardia, ou parada cardíaca.
	Lidocaína (C01BB01 / N01BB02)	Aumento da toxicidade da lidocaína.
	Mefloquina (P01BC02)	Aumento do risco de anomalias no ECG e parada cardíaca.

MPP (ATC – 6º. nível)	Medicamento ou Classe	Observações
	Bupivacaína (N01BB01)	Aumento da toxicidade da bupivacaína.
	Haloperidol (N05AD01)	Aumento do risco de hipotensão e parada cardíaca.
	Dronedarona (C01BD07)	Aumento da incidência de bradicardia.
	Diltiazem (C08DB01)	Aumento do risco de hipotensão, bradicardia, distúrbios da condução AV.
	Verapamil (C08DA01)	Hipotensão e bradicardia
Lidocaína (C01BB01 /N01BB02)	Lopinavir (J05AR10)	Aumento das concentrações séricas da lidocaína e da sua toxicidade potencial (hipotensão, arritmias cardíacas).
	Propofol (N01AX10)	Aumento do efeito hipnótico do propofol.
	Propranolol (C07AA05)	Aumento da toxicidade da lidocaína
	Fenitoína (N03AB02)	Efeitos aditivos cardíacos depressivos e redução da concentração sérica de lidocaína.
	Erva de São João	Aumento do risco de colapso cardiovascular e/ou aparecimento tardio da anestesia.
	Succinilcolina	Toxicidade da succinilcolina (depressão respiratória, apneia).
	Nadolol (C07AA12)	Toxicidade da lidocaína (ansiedade, depressão do miocárdio, parada cardíaca).
	Atazanavir (J05AE08)	Aumento da concentração plasmática da lidocaína e um risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, parada cardíaca).
	Amiodarona (C01BD01)	Toxicidade da lidocaína (arritmia cardíaca, convulsões, coma).
	Fumarato de metoprolol (C07AB02)	Toxicidade da lidocaína (ansiedade, depressão do miocárdio, parada cardíaca).
Sulfametoxazol + trimetoprima (J01EE01)	Espironolactona (C03DA01)	Aumento do risco de hipercalemia.

Elaboração Própria. Fonte Micromedex® (2013)

5.2 POTENCIAIS CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS DAS INTERAÇÕES ENTRE MPP EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Alguns medicamentos apresentaram elevado número de interações graves, sendo: Digoxina com 22, epinefrina com sete, fenobarbital com 12, furosemida com oito, heparina com 14, propranolol com 10 e lidocaína com 10 interações.

Para outros, não foram encontradas um importante número de interações, mas ainda merecem cuidado no uso. Quando esses medicamentos são administrados sozinhos, eles já possuem um risco e quando associado esse risco aumenta. É o caso da gentamicina que, como todos os aminoglicosídeos, possui risco de causar ototoxicidade, e quando administrado com furosemida e ácido etacrínico o efeito dela é aumentado e conseqüentemente o risco de provocar ototoxicidade é maior.

Em relação aos outros medicamentos, alguns são amplamente usados na terapia pediátrica, devendo dar atenção mesmo não havendo um número elevado de interações. MIYAKE e colaboradores (1998) relacionam dois medicamentos aqui citados, são esses: propofol e morfina. A experiência do propofol em crianças ainda é pequena, porém seu uso vem crescendo, sobretudo nas unidades de terapia intensiva pediátricas, para sedação em procedimentos de curta duração. A morfina é considerada a droga padrão entre os opióides e pode causar convulsões em recém-nascidos (MIYAKE *et al.*, 1998).

O uso de morfina, por exemplo, é restrito em crianças menores de seis anos (BRASIL, 2010). Silva (2008), ao analisar prescrições do Hospital Universitário de Porto Alegre (HUPA), observou que, do total de medicamentos prescritos, 120 (5,9%) eram MPP. Dentre os 120 MPP, o mais prescrito foi a morfina com frequência de 25,8%.

O midazolam é outro medicamento sem muitas interações, mas é o benzodiazepínico de escolha para sedação de curta duração em crianças (MIYAKE *et al.*, 1998). Lima e Cassiani (2009) ao analisar potenciais interações medicamentosas em pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital do Ceará, verificaram que das 311 potenciais interações medicamentosas encontradas, os medicamentos do sistema nervoso representaram 40%. Dentre esses, o midazolam foi o medicamento que apresentou maior frequência (65-28%) de potenciais interações medicamentosas (LIMA e CASSIANI, 2009).

Além de restrições de uso, esses medicamentos apresentaram também relevâncias farmacocinéticas, eventos adversos, casos de ajuste de dose e dose terapêutica máxima (BRASIL, 2010).

É interessante ressaltar a falta de informações específicas para determinados medicamentos que apresentaram grande número de interações, como é o caso da lidocaína (BRASIL, 2010).

Um efeito importante que é visto na coadministração do anticoagulante heparina com vários medicamentos como fluoxetina e aspirina é o aumento do risco de hemorragia. Este risco também é aumentado na associação da varfarina com os betalactâmicos cefalexina, ampicilina, amoxicilina e cefotaxima, ceftazidima. Este efeito é considerado um evento adverso grave para crianças mais jovens têm um curso clínico muito mais complicado, sendo a idade a variável mais importante que influencia a terapia com varfarina na infância (STREIF *et al.*, 1999).

A interação da varfarina com os fármacos corticosteróides, carbamazepina, fenobarbital, aspirina, e os antibióticos são conhecidas. No estudo de Streif e colaboradores (1999) o tratamento com corticosteróides resultou em menores valores *International Normalized Ratios* (INR) dentro do intervalo alvo e valores significativamente maiores que o intervalo alvo. O mecanismo pode estar relacionado com a regulação da produção hepática de proteínas de coagulação.

A interação com anticonvulsivantes (carbamazepina e fenobarbital) tornou necessária doses crescentes de varfarina para manter sua meta INR. O mecanismo responsável é a atividade induzida de oxidases hepáticas, que aceleram o metabolismo de anticonvulsivantes.

Os medicamentos mais associados à ocorrência de efeitos perigosos quando sua ação é significativamente alterada são aqueles com baixo índice terapêutico, que é o caso da digoxina (BRASIL, 2010).

5.3 MEDICAMENTOS COM ELEVADO NÚMERO DE INTERAÇÕES GRAVES

5.3.1 DIGOXINA

Usada no tratamento de insuficiência cardíaca (IC), a digoxina é um medicamento com ação inotrópica positiva, relacionada à inibição da atividade

enzimática das proteínas de membrana Na⁺/K⁺ ATPase. Ela compete pelo sítio de ligação do K⁺ na bomba, cuja principal ação é trocar o Na⁺ intracelular pelo K⁺ extracelular. O Na⁺ extracelular também é trocado pelo Ca⁺⁺ intracelular. Portanto, se a bomba de Na⁺/K⁺ ATPase é inibida, o Na⁺ intracelular aumenta, inibindo o gradiente de concentração que guia o mecanismo de troca de Na⁺ por Ca⁺⁺. Em resumo, isso resulta num aumento do Ca⁺⁺ intracelular, e este Ca⁺⁺ pode então ser usado direta ou indiretamente no mecanismo de excitação/contração, prolongando a contração das fibras miocárdicas (ROCHA *et al.*, 2006).

A digoxina ainda exerce efeitos neuro-hormonais e tem pouca atividade inotrópica. O efeito neuro-hormonal está relacionado a redução dos níveis séricos de norepinefrina. A ação excessiva desses mecanismos também pode resultar em bloqueios cardíacos de diversos graus, que é uma das características da intoxicação digitálica. Seus efeitos tóxicos são bloqueio átrio-ventricular (AV) e arritmias ventriculares (ROCHA *et al.*, 2006).

Trata-se de um medicamento no qual seus efeitos tóxicos já são frequentes, mesmo quando administrado isoladamente (MONSEGUI *et al.*, 1999).

Um estudo com o objetivo de avaliar a prevalência e as características dos problemas relacionados a medicamentos (PRM) detectados em pacientes hospitalizados, observou que interações medicamentosas representaram 29% dos PRMs e a digoxina era responsável pela maioria das interações (PÉREZ *et al.*, 2007).

Sehn e colaboradores (2003) mostraram que a digoxina é o medicamento mais frequentemente envolvido em interações medicamentosas potenciais (79%). Das 4 interações classificadas como grave, a digoxina estava presente em 2 delas. Essas são Digoxina/Amiodarona e Digoxina/Verapamil, interações essas também encontradas em nossa pesquisa no MICROMEDEX[®].

O mecanismo da interação com a amiodarona é a inibição da glicoproteína P (Gp-P), que é uma proteína de efluxo, que leva ao aumento da absorção da digoxina. Com o verapamil, ocorre redução da secreção tubular da digoxina por inibição da Gp-P (MONTEIRO *et al.*, 2007).

A interação entre a digoxina e o verapamil já possui informações detalhadas na literatura. Sabe-se que este desloca a digoxina dos seus locais de ligação, enquanto reduz simultaneamente sua excreção renal e aumenta sua meia-vida. Além disso, o

verapamil possui ação aditiva à digoxina podendo desencadear bradicardia sintomática, bloqueios de condução e arritmias graves (BOMBIG e PÓVOA, 2009).

Mais interações envolvendo a digoxina foram relatadas por Monteiro e colaboradores (2007). A interação com a claritromicina, provoca inibição da Gp-P que determina um aumento da absorção e uma redução da excreção da digoxina, bem como o comprometimento do metabolismo via CYP 3A4. Ocorre também com diuréticos de alça e tiazídicos, no qual a hipocalcemia e hipomagnesemia induzida pelos diuréticos potencializa a inibição da Na-K-ATPase promovida pela digoxina. Já com bloqueadores β , ocorre prolongamento aditivo do tempo de condução AV (MONTEIRO *et al.*, 2007).

Conhecendo seu mecanismo de ação e seu risco potencial, conclui-se que a digoxina deveria receber atenção especial dos profissionais, para reduzirem as interações medicamentosas em hospitais (SEHN *et al.*, 2003).

5.3.2 FUROSEMIDA

A furosemida é um diurético de alça frequentemente usado nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) (FARIA e CASSIANI, 2011). É utilizada no tratamento de patologias como hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, edema e ascite proveniente da cirrose hepática, entre outras (MARCOLIN *et al.*, 2004). Sua ação é bloquear o transporte de Na^+ K^+ 2Cl^- no ramo ascendente da alça de Henle (HARDMAN, 1996).

Moura e colaboradores (2007), estudando as prescrições no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) em 2001, observou que a furosemida estava entre os dez fármacos mais prescritos neste hospital.

É sabido que o uso de furosemida juntamente com o lítio pode elevar os níveis deste último, causando sinais de intoxicação por redução de sua eliminação. Apesar disso, parece um diurético seguro para ser associado ao lítio (SAFFER, 1983 *apud* MARCOLIN *et al.*, 2004).

De acordo com a literatura, o uso simultâneo de furosemida e gentamicina pode resultar em um efeito aditivo, aumentando o risco de causar nefrotoxicidade e ototoxicidade no paciente, além de alterar o nível plasmático da gentamicina, dados

também encontrados neste estudo. Recomenda-se o monitoramento dos sinais e sintomas de ototoxicidade e nefrotoxicidade (FARIA e CASSIANI, 2011).

5.3.3 HEPARINA

Heparina é utilizada para tratamento e prevenção de doenças tromboembólicas. Não é absorvida pela mucosa gastrointestinal sendo administrada por via parenteral. As complicações vêm da possibilidade de sangramentos (MARCOLIN *et al.*, 2004). Seu mecanismo de ação é através da ligação com a anti-trombina III, modificando sua estrutura química e aumentando a afinidade pela trombina (fator IIa) e, em menor grau, pelo fator X ativado (fator Xa) (GARCÉS *et al.*, 2007).

Por se tratar de um medicamento com baixo índice terapêutico, assim como a digoxina, apresenta alta probabilidade de participar de interações clinicamente relevantes (KAWANO *et al.*, 2006).

Pivatto Júnior e colaboradores (2009), com o objetivo de descrever a prevalência de interações medicamentosas potenciais entre os fármacos prescritos aos pacientes internados nas enfermarias clínicas e cirúrgicas de um hospital-escola de Porto Alegre, observaram que a interação entre a heparina e aspirina, estava entre as dez interações medicamentosas potenciais mais frequentes (22,5%) nas fichas de prescrição analisadas. Este estudo fundamenta a interação também encontrada neste estudo.

Outra interação já descrita na literatura é a heparina com o citalopram, tais medicamentos têm ação antidepressiva e anticoagulante e quando administrados simultaneamente aumentam o risco de sangramento do paciente. Recomenda-se verificar sinais de hemorragia, tais como: epistaxe, equimoses, hematomas, petéquias e hemorragias fatais (FARIA e CASSIANI, 2011).

5.3.4 FENOBARBITAL

Um estudo que teve como objetivo avaliar o perfil das interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas de pacientes internados em um hospital universitário de grande porte de Belo Horizonte (MG), observou que o

Fenobarbital e Propranolol estavam entre os dez fármacos mais envolvidos em interações medicamentosas potenciais neste hospital (MOURA *et al.*, 2007).

O fenobarbital atua como depressor não seletivo do sistema nervoso central promovendo a ligação a receptores inibitórios GABA. É indicado para convulsão febril (em especial em crianças), epilepsia e, em alguns casos, como sedativo. Também está indicado nas crises convulsivas do período neonatal e em crianças. Outra indicação é a síndrome de abstinência em crianças nascidas de mães adeptas de opiáceos (PASTORE *et al.*, 2007).

5.3.5 PROPRANOLOL

Propranolol é um beta-bloqueador não seletivo, usado no manejo da hipertensão, angina, enfarte do miocárdio e arritmia cardíaca. Usado na prevenção da fibrilação atrial após ponte de artéria coronária, quando associado a amiodarona e no tratamento sintomático da síndrome da taquicardia postural ortostática. Foi mantido na Renome 2010 para tratamento de Hipertensão arterial (HAS) em crianças (BRASIL, 2010).

O propranolol causa diminuição do fluxo sanguíneo hepático, o que determina a diminuição do metabolismo dos fármacos que são eliminados do organismo pelo mecanismo da primeira passagem pelo fígado, como é o caso da lidocaína (CAVALCANTI, 2004).

Formighieri (2008) em seu trabalho realizou uma pesquisa sobre as interações medicamentosas entre os medicamentos disponíveis na Farmácia Popular do Brasil/ Farmácia Escola – Universidade Federal do Rio grande do Sul (UFRGS) identificou algumas interações, envolvendo o propranolol, também descritas no presente trabalho. As interações são: amiodarona/propranolol, verapamil/ propranolol, haloperidol/ Propranolol.

Como consequência da interação entre amiodarona e propranolol, pode ocorrer hipotensão, bradicardia ou detenção cardíaca. Suspeita-se que o mecanismo seja pelo decréscimo do metabolismo hepático e diminuição do efeito de primeira passagem, com aumento da biodisponibilidade dos beta-bloqueadores (FORMIGHIERI, 2008; MONTEIRO *et al.*, 2007).

Na interação entre verapamil e propranolol também pode ocorrer hipotensão e bradicardia, podendo ser potencializado o efeito de ambos. Há a possibilidade do mecanismo por sinergismo ou adição de efeito. O verapamil pode inibir o metabolismo oxidativo de alguns beta-bloqueadores. Recomenda-se a diminuição das doses para evitar os efeitos (FORMIGHIERI, 2008).

No caso da interação entre haloperidol e propranolol o efeito de ambos os fármacos podem ser aumentados. Ocorre sinergismo de efeito. Deve-se evitar a associação ou diminuir a dose de um ou ambos (FORMIGHIERI, 2008).

5.3.6 LIDOCAÍNA

A lidocaína é um anestésico local, da classe das amino-amidas. Fármaco comumente empregado na prática clínica em anestesia peridural associada à anestesia geral. Por via venosa, a lidocaína é usada durante a indução anestésica para atenuar as respostas reflexas desencadeadas pelas manobras de laringoscopia e intubação traqueal e como droga auxiliar no tratamento de disritmias cardíacas no intra-operatório (LOYOLA *et al.*, 2006).

Há evidências de que os anestésicos locais diminuem a transmissão neuromuscular e exercem efeitos no neurônio motor e na fibra muscular. Essa ação justifica a interação encontrada entre a lidocaína e a succinilcolina. Estudos *in vitro* mostraram que a associação desse fármaco com um bloqueador neuromuscular resulta em potencialização do efeito bloqueador (CARDOSO *et al.*, 2005).

5.3.7 EPINEFRINA

A epinefrina possui ação simpaticomimética direta, e é um potente agonista de alfa e beta-adrenoreceptores. Os efeitos dela são do tipo dose-resposta. Os efeitos incluem o aumento da velocidade e força da contração cardíaca, na qual, baixas doses aumentam a pressão sistólica, e reduzem a pressão diastólica e a resistência periférica, enquanto altas doses aumentam a pressão sistólica e diastólica e a resistência periférica. Outro efeito é o aumento da circulação sanguínea em músculos esqueléticos, que é reduzida em altas doses. Ocorre também redução da circulação sanguínea nos rins, mucosa e pele; relaxamento da musculatura lisa

brônquica; hiperglicemia; e maior consumo de oxigênio pelos seus efeitos metabólicos. A epinefrina também é usada no manejo de reações alérgicas agudas e é indispensável em pacientes com anafilaxia e choque anafilático (BRASIL, 2010).

Os estudos sobre o mecanismo de ação dos antidepressivos mostram que praticamente todos esses fármacos (inibidores da monoamina oxidase - IMAO), inibidores seletivos da recaptação da serotonina e antidepressivos tricíclicos) resultam na regulação negativa dos receptores beta-adrenérgicos do sistema nervoso central em um curso de tempo que é paralelo ao início da ação antidepressiva. Essa regulação ocorre entre duas e três semanas, a partir de administração do antidepressivo (BROWN *et al.*, 2005).

5.4 MECANISMOS E PREVENÇÃO DE IMP EM PEDIATRIA

Um motivo predominante para a interação medicamentosa é o uso de medicamentos substratos das CYPs (Complexo enzimático citocromo P540). Quando dois medicamentos administrados são ambos metabolizados pela mesma CYP, eles competem pela ligação ao sítio ativo da enzima. Isto pode resultar na inibição do metabolismo de uma ou ambas os fármacos, conduzindo a elevados níveis plasmáticos. Se o fármaco apresentar índice terapêutico estreito, os níveis séricos elevados podem provocar toxicidade indesejada (KALRA, 2007).

Devido ao grande número de interações dos medicamentos citados, fazem-se necessárias estratégias para reduzir as interações medicamentosas. Sehn e colaboradores (2003) indicam procedimentos para evitar e lidar com as interações sugeridas na literatura. São estes: monitorização do paciente, ajuste de dose, troca ou suspensão de um dos medicamentos, mudança dos horários de administração, entre outros (SEHN *et al.*, 2003).

A monitorização atua de forma preventiva. A detecção de alterações na concentração plasmática dos medicamentos, por exemplo, direcionam para um ajuste de dose, substituição ou suspensão de fármacos ou outro procedimento para evitar prejuízos à saúde do paciente (SEHN *et al.*, 2003).

Adequar os horários de administração é, também, uma forma de lidar com as interações medicamentosas potenciais. Para a digoxina, quando associada a metoclopramida, é recomendada a prescrição de formas líquidas com a finalidade

de aumentar a velocidade de absorção e desta forma reduzir a influência da metoclopramida sobre sua absorção (SEHN *et al.*, 2003).

A monitorização atua de forma preventiva. Alguns cuidados relacionados a este monitoramento farmacoterapêutico para pacientes pediátricos estão resumidas no quadro 5 (Brasil, 2010).

Quadro 5: Cuidados no monitoramento farmacoterapêutico para minimização das interações em pacientes pediátricos.

Estratégias para minimização de interações medicamentosas em pediatria

1. Identificação de fatores de risco do paciente como idade, doenças, hábitos alimentares, entre outros.
2. Registro dos medicamentos usados pelo paciente, prescritos ou não prescritos.
3. Conhecimento do mecanismo de ação dos medicamentos e ajuste da posologia, quando este for indutor de interação dose-dependente.
4. Busca e análise de opções terapêuticas com indicação para crianças, substituindo por outro fármaco equivalente e com menor risco de interação.
5. Minimização de esquemas terapêuticos complexos, devido à peculiaridade do organismo dos pacientes pediátricos (ex.: evitar associações de fármacos com mesma ação farmacológica quando não houver prova suficiente do benefício para crianças, tais como anti-inflamatórios não-esteroides, analgésicos, etc.).
6. Orientação do responsável pela criança sobre os benefícios e riscos da terapia para auxílio no acompanhamento
7. Observação de mudanças no comportamento da criança
8. Individualização da terapia, considerando a variabilidade de resposta dos pacientes
9. Monitoramento da concentração dos MPP que possuam baixo índice terapêutico
10. Análise das alterações fisiológicas associadas aos pacientes pediátricos bem com a predisposição a reações adversas resultantes de interações

Adaptado do FTN.

6. CONCLUSÃO

Muitos estudos relatam a elevada frequência das interações medicamentosas e a gravidade dos seus efeitos. Como causa é indicada a polifarmácia, uma prática comum em hospitais. Interações provocam eventos adversos a medicamentos, gerando assim danos aos pacientes e aumento dos custos assistenciais. Quando se trata de interações envolvendo medicamentos potencialmente perigosos, aumentam-se os riscos de causar eventos adversos evitáveis. Isso ocorre devido ao risco inerente dos MPPs.

Na terapia pediátrica, as interações medicamentosas ganham importância devido às diferenças existentes no organismo desses pacientes. Crianças apresentam risco aumentado de sofrer EAMs e erros de medicação, dificultando sua terapia. Paralelamente, há uma falta de estudos que comprovam a indicação e que definam a dose adequada da maioria dos medicamentos.

Medicamentos potencialmente perigosos são muito utilizados em crianças, porém eles não foram definidos especificamente para tais pacientes. Os MPPs essenciais indicados para crianças possuem restrições de uso relevantes, que merecem atenção no decorrer do tratamento. Muitos dos medicamentos analisados apresentaram elevado número de interações. Destacando-se a digoxina, epinefrina, fenobarbital, furosemida, heparina, propranolol e a lidocaína.

Com base no estudo realizado, foi possível conhecer interações graves que envolvem os MPP utilizados em crianças. Deve-se ter atenção redobrada na prescrição e dispensação destes medicamentos, bem como nas possíveis consequências das interações, quando a associação for inevitável. A tabela elaborada poderá auxiliar neste processo, contribuindo para a segurança do paciente pediátrico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALI RASHIDEE M.D., JULIANA HART, JACK CHEN, SANJAYA KUMAR. Medicamentos potencialmente perigosos: a prevalência e gravidade de erro. **Segurança do paciente e qualidade da saúde**, 2009. Disponível em <<http://www.psqh.com/julyaugust-2009/164-data-trends-july-august-2009.html>>. Acesso em 2012.

ÅSTRAND B., ÅSTRAND E., ANTONOV K., PETERSSON G. Detection of potential drug interactions – a model for a national pharmacy register. **Eur J Clin Pharmacol**, 62: 749–756, 2006.

BAGATINI F., BLATT C.R., MALISKA G., TRESPASH G.V., PEREIRA I.A., ZIMMERMANN A.F., STORB B.H., FARIAS M.R. Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatóide. **Rev Bras Reumatol**, 51(1):20-39, 2011.

BATES D.W, BOYLE D.L, VANDER VLIET, *et al.* Relationship between medication errors and adverse drug events. **J Gen Int Med**, 10:199–205, 1995.

BATES, D.W.; SPELL, N.; CULLEN, D.J.; BURDICK, *et al.* The costs of adverse drug events in hospitalized patients. **J. Am. Med. Assoc**, v. 277, n. 4, p. 307-311, 1997.

BJERRUM L., SOGAARD J., HALLAS J., *et al.* Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. **Eur J Clin Pharmacol**, May; 54 (3): 197-202, 1998.

BOMBIG M.T.N., PÓVOA R. Interações e associações de medicamentos no tratamento anti-hipertensivo antagonistas dos canais de cálcio. **Rev Bras Hipertens** vol.16(4):226-230, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relação nacional de medicamentos essenciais: Rename. 7. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010.

BROWN R.S., RHODUS N.L. Epinephrine and local anesthesia revisited. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 100:401-8, 2005.

CARDOSO L.S.M., MARTINS C.R., TARDELLI M.A. Efeitos da Lidocaína por Via Venosa sobre a Farmacodinâmica do Rocurônio. **Rev Bras Anesthesiol**, 55: 4: 371-380, 2005.

CAVALCANTI I.L., CANTINHO F.A.F, VINAGRE R.C.O. Anestesia Venosa. Rio de Janeiro: **Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro**, 2004.

CHALUMEAU M., TRÉLUYER J.M., SALANAVE B., ASSATHIANY R., CHÉRON G., CROCHETON N., *et al.* Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. **Arch Dis Child**, 83:502-5, 2000.

CLASSEN, D.C.; JASER, L.; BUDNITZ, D.S. Adverse drug events among hospitalized medicare patients: epidemiology and national estimates from a new approach to surveillance. **Jt Comm J Qual Patient Saf**, v. 36, n. 1, p. 12-21, jan. 2010.

COHEN M. 'High-Alert' medications and patient safety. **International Journal for Quality in Health Care**, vol 13, number 4, 339-340, 2001.

Conselho Coordenador Nacional para Relatórios erros de medicação e Prevenção (NCC MERP). Índice para Categorização de Erros de Medicação, 2001. Disponível em <<http://www.nccmerp.org/pdf/indexColor2001-06-12.pdf>>. Acesso em 2012.

COSTA PQ, REY LC, COELHO HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. **J Pediatr (Rio J)**, 85(3):229-235, 2009.

CULLEN D.J., SWEITZER B.J., BATES D.W., *et al*: Preventable adverse drug events in hospitalized patients: A comparative study of intensive care and general care units. **Crit Care Med**, 25:1289–1297, 1997.

DOUBOVA (DUBOVA) S.V., REYES-MORALES H., TORRES-ARREOLA L.P., SUÁREZ-ORTEGA M. Potential drug-drug and drug-disease interactions in prescriptions for ambulatory patients over 50 years of age in family medicine clinics in Mexico City. **BMC Health Services Research**, 7:147, 2007.

FARIA LMP, CASSIANI SHB. Interação medicamentosa: conhecimento de enfermeiros das unidades de terapia intensiva. **Acta Paul Enferm**, 24(2):264-70, 2011.

FINNEY E. Children's medicines: A situational analysis. 2011. Disponível em <<http://www.who.int/childmedicines/en/index.html>>. Acesso em 2013.

FORMIGHIERI R.V. Interações relatadas para medicamentos que compõem a farmácia popular do Brasil. Porto Alegre, julho de 2008.

FRANKE H.A., WOODS D.M., HOLL J.L. High-alert medications in the pediatric intensive care unit. **Pediatr Crit Care Med**, Vol. 10, No. 1, p. 85-90, 2009.

GARCÉS E.O., VICTORINO J.A., VERONES F.V. Anticoagulação em terapias contínuas de substituição renal. **Rev Assoc Med Bras**, 53(5): 451-5, 2007.

GLASSMAN P.A., SIMON B., BELPERIO P., LANTO A. Improving Recognition of Drug Interactions: Benefits and Barriers to Using Automated Drug Alerts. **Med Care**. 40;1161–1171, 2002.

GOLAN, D.E. Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia, 2ª edição, Editora **GUANABARA KOOGAN S.A.**, 2009.

GOLDBERG RM, MABEE J, CHAN L, WONG S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ed: analysis of a high-risk population. **Am J Emerg Med** 14:447–450, 1996.

GRACE PFAFFENBACH, OLGA MARIA CARVALHO, GUN BERGSTEN-MENDES. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Revista Assoc. Med. Brasileira**. vol.48 n°.3 São Paulo Julho/Setembro. 2002.

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

HARRY SHIRKEY, M.D. Editorial Comment: Therapeutic Orphans. **Journal of Pediatrics**, Vol. 104, No. 3, September 1999.

HARTSHORN E.A. Drug Interaction. **Ann Pharmacother**, 40(1):112-3, 2006.

INDERMITTE J., ERBA L., BEUTLER M., BRUPPACHER R., HAEFELI W.E., HERSBERGER K.E. Management of potential drug interactions in community pharmacies: a questionnaire-based survey in switzerland. **Eur J Clin Pharmacol**, 63:297–305, 2007.

Institute for Safe Medication Practices (ISMP). List of high-alert medications, 2012. Disponível em <<http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>>. Acesso em 2012.

KALRA B.S. Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: an update. **Indian J Med Sci**, vol 61, nº 1, February 2007.

KAWANO D. F., PEREIRA L. R. L., UETA J. M., FREITAS O. Acidentes com os Medicamentos: como minimizá-los? **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 42, n. 4, out./dez., 2006.

KIMLAND E. and ODLIND V. Off-Label Drug Use in Pediatric Patients. **Clinical pharmacology & Therapeutics**, volume 91, number 5, may 2012.

LIBERATO E., MEDEIROS P.S., SILVEIRA C.A.N. E LOPES L.C. Fármacos em crianças. Formulário Terapêutico Nacional, 2008. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/multimedia/paginacartilha/docs/FTN.pdf>. Acesso em 2013.

LIMA REF, CASSIANI SHDB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. **Rev Latino-am Enfermagem**, 17(2), março-abril 2009.

LÓPEZ M. J. O., JANÉ C.C., ALONSO M.J.T, ENCIMAS M. P. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. **FARM HOSP (Madrid)** Vol. 27. N.º 3, pp. 137-149, 2003.

LOYOLA YCS, BRAGA AFA, POTÉRIO GMB, SOUSA SR, FERNANDES SCA, BRAGA FSS. Influência da Lidocaína no Bloqueio Neuromuscular Produzido pelo Rocurônio. Estudo em Preparação Nervo Frênico-Diafragma de Rato. **Rev Bras de Anestesiol**, 56: 2: 147 – 156, 2006.

MARCOLIN, M.A.; CANTARELLI, M.G.; GARCIA JUNIOR, M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Rev. Psiq. Clín.** 31 (2);70-81, 2004.

MEADOWS M. Preventing serious drug interactions. **FDA Consum**, 38(4): 12-7, Jul-Aug 2004.

MEISEL, S.; MEISEL, M. Best-practice protocols: reducing harm from high-alert medications. **Nursing management**, v. 38, n. 7, p. 31 – 9, 2007.

MELO D.O. Tese: Avaliação das interações medicamentosas potenciais para pacientes internados na clínica médica do hospital universitário da USP visando a

elaboração de instrumento para identificação de eventos adversos a medicamentos evitáveis, 2010.

MIYAKE R.S., REIS A.G., GRISI S.. Sedação e analgesia em crianças. **Rev Ass Med Brasil**, 44(1): 56-64, 1998.

MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. Disponível em <www.micromedexsolutions.com.ez24.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librilibra>. Acesso em 2013.

MONSEGUI G B G, Rozenfeld S, Veras R P, Vianna C M M. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. **Rev. Saúde Pública**, 33 (5), 1999.

MONTEIRO C., MARQUES F.B., RIBEIRO C.F. Interações medicamentosas como causa de iatrogenia evitável. **Rev Port Clin Geral**, 23:63-73, 2007.

MOURA C.S., RIBEIRO A.Q. & MAGALHÃES S.M.S. Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). **Latin American Journal of Pharmacy, Lat. Am. J. Pharm.** 26 (4): 596-601, 2007.

OGA S. Interações Medicamentosas. In: Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, p.78-85, 2008.

PASTORE M.E., OFUCHI A.S., NISHIYAMA P. Monitorização terapêutica de fenobarbital. **Maringá**, v. 29, n. 2, p. 125-131, 2007.

PÉREZ M.D.N., GARCÍA A.A., URRAB J.E.C, CEBRIÁN R.G., FERNÁNDEZA M.D.I, VILLARA J.L., LÓPEZA M.V., ANIORTE J.P. Análisis de los problemas, relacionados con medicamentos, detectados en un hospital general. **Rev Calidad Asistencial**, 22(2):61-6, 2007.

PIVATTO JÚNIOR *et al.* Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre Revista da AMRIGS, Porto Alegre, 53 (3): 251-256, jul.-set. 2009.

RIJKOM J.E.F.Z., UIJTENDAAL E.V., BERG M.J.T., SOLINGE W.W.V., EGBERTS A.C.G. Frequency and nature of drug–drug interactions in a dutch university hospital. Received January 22, 2009. **Br J Clin Pharmacol**, 68(2): 187–193, August 2009.

ROCHA R.M., FERREIRA A.G.M., GOUVEA E.P., BITTENCOURT M.I., ALBUQUERQUE D.Q. Revigorando os digitálicos. **Revista da SOCERJ** - mai/jun 2006.

ROSA M.B., PERINI E. ANACLETO T.A., NEIVA H.M., BOGUTCHI T. Erros na prescrição hospitalar de medicamentos potencialmente perigosos. **Rev Saúde Pública**, 43(3):490-8, 2009.

SAFFER, D.; COPPEN, A. Furosemide: a Safe Diuretic during Lithium Therapy? **J. Affective Disord** 5: 289-92, 1983.

SANTOS DB, COELHO HL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, 15:635-40, 2006.

SANTOS L. Dissertação: MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS, NÃO APROVADOS E DE USO OFF LABEL EM PRESCRIÇÕES PEDIÁTRICAS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO, 2009.

SECOLI, SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Rev Esc Enf USP**, v.35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.

SEHN R, CAMARGO AL, HEINECK I, FERREIRA MBC. Interações Medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. **Infarma**, 15(9-10):77-81, 2003.

SILVA M.M. Estudo de utilização de medicamento em unidades de internação pediátrica de um hospital universitário. **Porto Alegre**, julho de 2008.

SLABAUGH, S. LANE; MAIO, VITTORIO; TEMPLIN, MEGAN; AND ABOUZAIID, SAFIYA, "Prevalence and Risk of Polypharmacy among the Elderly in an Outpatient Setting: A Retrospective Cohort Study in the Emilia-Romagna Region, Italy" (2011). *School of Population Health Faculty Papers*. Paper 44. Disponível em <<http://jdc.jefferson.edu/healthpolicyfaculty/44>>. Acesso em 2013.

STEPHENSON T. The medicines for children agenda in the UK. **Br J Clin Pharmacol**, 61:716-9, 2006.

STREIF W., ANDREW M., MARZINOTTO V., MASSICOTTE P., CHAN A.K.C., JULIAN J.A., MITCHELL L. Analysis of Warfarin Therapy in Pediatric Patients: A Prospective Cohort Study of 319 Patients. **Blood**, Vol 94, No 9 (November 1), pp 3007-3014, 1999.

THOMSON HEALTHCARE. Manual Micromedex Healthcare Series da Thomson Healthcare. 2009.

WEISS, J., KREBS, S., HOFFMANN, C. *et al.* Survey of Adverse Drug Reactions on a Pediatrics Ward: A Strategy for Early and Detailed Detection. **Pediatrics**, v. 110, n. 2, p.254-7, 2002.

WHO Model List of Essential Medicines for Children, march 2011. Disponível em <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>>. Acesso em 2012.

WHO. World Health Organization. Disponível em <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/> Acesso em 2013.

YUNES L.P., COELHO T. A., ALMEIDA S.M.R. Principais interações medicamentosas em pacientes da uti-adulto de um hospital privado de minas gerais. **Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo** v.2 n.3 23-26 set./dez. 2011.

APÊNDICE

Quadro 6 – Detalhamento das interações graves dos MPPs essenciais indicados para crianças, por nome e Classificação ATC (2012).

MPP (ATC – 6º. nível)	Medicamento ou Classe	Observações
Amoxicilina (J01CA04)	Metotrexato (L01BA01 / L04AX03)	Aumento da toxicidade do metotrexato
	Venlafaxina (N06AX16)	Aumento do risco de síndrome da serotonina
	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia
Ampicilina (J01CA01 / S01AA19)	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia.
Cálcio (A12AA)	Eltrombopag (B02BX05)	Redução da concentração plasmática do eltrombopag
	Digoxina (C01AA05)	Sério risco de arritmia e colapso cardiovascular
Cefalexina (J01DB01)	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia
Cefotaxima (J01DD01)	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia
Ceftazidima (J01DD02)	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia
Digoxina (C01AA05)	Eritromicina (J01FA01 / S01AA17 / D10AF02)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Amiodarona (C01BD01)	Toxicidade da digoxina (náusea, vômito, arritmias).
	Saquinavir (J05AE01)	Aumento da exposição e concentração de digoxina no plasma.
	Telaprevir (J05AE11)	Aumento da concentração de digoxina no plasma.
	Cobicistat (V03AX03)	Aumento da exposição à digoxina.
	Verapamil (C08DA01)	Aumento da concentração sérica da digoxina e risco de toxicidade por digitálicos.
	Quinidina (C01BA01)	Aumento da concentração de digoxina no plasma.
	Claritromicina (J01FA09)	Toxicidade da digoxina (náusea, vômito, arritmias).
	Diuréticos tiazídicos (C03AA)	Toxicidade dos digitálicos (náusea, vômito, arritmias).
	Mifepristone (G03XB01)	Aumento da exposição e da concentração plasmática da digoxina.
	Indometacina	Aumento do risco de toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas).
	Ritonavir (J05AE03)	Aumento da concentração plasmática e do risco de toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
	Carbonato de cálcio (A02AC01 / A12AA04)	Sério risco de arritmia e colapso cardiovascular.
	Extrato de erva de São João	Redução da eficácia da digoxina
Alprazolam (N05BA12)	Toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).	

MPP (ATC – 6º. nível)	Medicamento ou Classe	Observações
	Propantelina (A03AB05)	Aumento dos níveis de digoxina no soro.
	Conivaptan (C03XA02)	Aumento da concentração plasmática e do risco de toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
	Espironolactona (C03DA01)	Toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
	Lapatinib (L01XE07)	Aumento da exposição à digoxina.
	Itraconazol (J02AC02)	Aumento do risco de toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
	Tetraciclina (J01AA07 / D06AA04 / S01AA09 / S02AA08 / S03AA02)	Aumento dos níveis de digoxina e de toxicidade (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas).
	Propafenona (C01BC03)	Toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
Dopamina (C01CA04)	Ergonovina	Gangrena das extremidades.
	Pargilina (C02KC01)	Crise hipertensiva (cefaleias, hiperpirexia, hipertensão).
Epinefrina (C01CA24)	Propranolol (C07AA05)	Hipertensão, bradicardia, a resistência a epinefrina em anafilaxia.
	Nadolol (C07AA12)	Hipertensão, bradicardia, resistência a epinefrina em anafilaxia.
	Timolol (C07AA06 / S01ED01)	Hipertensão, bradicardia, resistência a epinefrina em anafilaxia.
	Carvedilol (C07AG02)	Hipertensão, bradicardia, resistência a epinefrina em anafilaxia.
	Antidepressivos tricíclicos (N06AX)	Hipertensão arterial, arritmias cardíacas, e taquicardia.
	Entacapone (N04BX02)	Aumento do risco de taquicardia, hipertensão e arritmias.
	Halotano (N01AB01)	Toxicidade ventricular (arritmia ventricular).
Fenobarbital (N03AA02)	Dicumarol (B01AA01)	Redução da eficácia anticoagulante
	Quetiapina (N05AH04)	Redução das concentrações séricas de quetiapina
	Delavirdina (J05AG02)	Redução da concentração plasmática delavirdina
	Benzodiazepínicos	Depressão respiratória aditiva
	Nimodipine (C08CA06)	Concentração no plasma e eficácia da nimodipina reduzidas
	Analgésicos opióides (N02A)	Depressão respiratória aditiva
	Acenocumarol (B01AA07)	Redução da eficácia anticoagulante
	Lopinavir (J05AR10)	Redução da exposição do lopinavir
	Metoxiflurano (N02BG09)	Nefrotoxicidade
	Teniposido (L01CB02)	Aumento do clearance do teniposide
	Irinotecano (L01XX19)	Exposição substancialmente diminuída para irinotecano e do seu metabolito ativo SN-38, e pode diminuir a eficácia do irinotecano.

MPP (ATC – 6º. nível)	Medicamento ou Classe	Observações
	Tacrolimo (D11AH01 / L04AD02)	Redução da eficácia do tacrolimus
	Lítio (N05AN01)	Concentrações aumentadas de lítio e toxicidade de lítio (fraqueza, tremores, sede excessiva, confusão).
	Tobramicina (J01GB01 / S01AA12)	Aumento da concentração de tobramicina no plasma e tecido, e ototoxicidade aditiva e/ou nefrotoxicidade.
	Bepridil (C08EA02)	Hipocalemia e subsequente cardiotoxicidade (torsades de pointes).
Furosemida (C03CA01)	Gentamicina (J01GB03 / S01AA11 / S02AA14 / S03AA06 / D06AX07)	Aumento da concentração de gentamicina no plasma e no tecido e ototoxicidade aditiva e/ou nefrotoxicidade.
	Digitoxina (C01AA04)	Toxicidade da digitoxina (náusea, vômito, arritmias).
	Sotalol (C07AA07)	Aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongação do QT, torsades de pointes, parada cardíaca).
	Metolazona (C03BA08)	Aumento do risco de desequilíbrio de fluidos e electrólitos.
	Hidrato de cloral (N05CC01)	Toxicidade cardiovascular (hipertensão, taquicardia).
	Bloqueador neuromuscular	Maior e/ou prolongado bloqueio neuromuscular, que pode conduzir a depressão respiratória e paralisia.
Gentamicina (J01GB03 / S01AA11 / S02AA14 / S03AA06 / D06AX07)	Ácido etacrínico (C03CC01)	Aumento da concentração de gentamicina no plasma e no tecido e ototoxicidade aditiva e/ou nefrotoxicidade.
	Furosemida (C03CA01)	Aumento da concentração de gentamicina no plasma e no tecido e ototoxicidade aditiva e/ou nefrotoxicidade.
	Ácido acetil salicílico (A01AD05 / B01AC06 / N02BA01)	Aumentar o risco de hemorragia.
	Indometacina (C01EB03 / M01AB01 / M02AA23 / S01BC01)	Eficiência reduzida da indometacina para o tratamento da persistência de canal arterial.
	Fluvoxamina (N06AB08)	Aumento do risco de hemorragia
	Sertralina (N06AB06)	Aumento do risco de hemorragia
	Fluoxetina (N06AB03)	Aumento do risco de hemorragia
	Ginkgo (N06DX02)	Aumento do risco de hemorragia
Heparina (B01AB01 / C05BA03)	Milnacipram (N06AX17)	Aumento do risco de hemorragia
	Desvenlafaxina (N06AX23)	Aumento do risco de hemorragia
	Citalopram (N06AB04)	Aumento do risco de hemorragia
	Paroxetina (N06AB05)	Aumento do risco de hemorragia
	Alprostadil (C01EA01 / G04BE01)	Aumento do risco de hemorragia
	Venlafaxina (N06AX16)	Aumento do risco de hemorragia
	Escitalopram (N06AB10)	Aumento do risco de hemorragia
	Erva de São João	Redução da concentração plasmática de varfarina que conduzem a redução da eficácia anticoagulante.

MPP (ATC – 6º. nível)	Medicamento ou Classe	Observações
Imipenem + cilastatina (J01DH51)	Ácido valpróico (N03AG01)	Redução das concentrações de ácido valpróico no plasma e perda de efeito anticonvulsivante.
	Ganciclovir (J05AB06 / S01AD09)	Toxicidade no SNC (convulsões).
Insulina (A10AC01 / A10AB01)	Fluoroquinolona (J01MA / S01AE)	Alterações nos níveis de glicose no sangue e aumento do risco de hipoglicemia ou de hiperglicemia.
	Cetoconazol (D01AC08 / G01AF11 / J02AB02)	Aumento da concentração do midazolam, e aumento potencial da sua toxicidade (excessiva sedação e prolongamento do efeito hipnótico).
Midazolam (N05CD08)	Posaconazol (J02AC04)	Aumento da exposição do midazolam.
	Nilotinibe (L01XE08)	Aumento da exposição do midazolam
	Barbitúricos (N01AF / N05CA)	Depressão respiratória aditiva.
Morfina (N02AA01)	Barbitúricos (N01AF / N05CA)	Depressão respiratória aditiva.
	Relaxante muscular de ação central (M03B)	Depressão respiratória aditiva.
	Cimetidina (A02BA01)	Toxicidade da morfina (depressão do SNC, depressão respiratória).
	Analgésicos opióides (N02A)	Depressão respiratória aditiva.
Penicilina G	Agonistas/antagonistas opióides	Sintomas de abstinência (cólicas abdominais, náuseas, vômitos, lacrimejamento, rinorréia, ansiedade, inquietação, elevação da temperatura ou piloereção).
	Metotrexato (L01BA01 /L04AX03)	Aumento do risco de toxicidade do metotrexato.
Propofol (N01AX10)	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia.
	Lidocaina (C01BB01 / N01BB02)	Aumento do efeito hipnótico do propofol.
	Bupivacaína (N01BB01)	Aumento do efeito hipnótico do propofol.
Propranolol (C07AA05)	Erva de São João	Aumento do risco de colapso cardiovascular e / ou o aparecimento Tardio da anestesia.
	Clozapina (N05AH02)	Aumento da exposição da clozapina e do risco de efeitos adversos.
	Epinefrina (C01CA24)	Hipertensão, bradicardia, a resistência a epinefrina em anafilaxia.
	Amiodarona (C01BD01)	Hipotensão, bradicardia, ou parada cardíaca.
	Lidocaína (C01BB01 / N01BB02)	Aumento da toxicidade da lidocaína.
	Mefloquina (P01BC02)	Aumento do risco de anomalias no ECG e parada cardíaca.
	Bupivacaína (N01BB01)	Aumento da toxicidade da bupivacaína.
Haloperidol (N05AD01)	Aumento do risco de hipotensão e parada cardíaca.	
Dronedarona (C01BD07)	Aumento da incidência de bradicardia.	
Diltiazem (C08DB01)	Aumento do risco de hipotensão, bradicardia, distúrbios da condução AV.	

MPP (ATC – 6º. nível)	Medicamento ou Classe	Observações
	Verapamil (C08DA01)	Hipotensão e bradicardia
	Lopinavir (J05AR10)	Aumento das concentrações séricas da lidocaína e da sua toxicidade potencial (hipotensão, arritmias cardíacas).
	Propofol (N01AX10)	Aumento do efeito hipnótico do propofol.
	Propranolol (C07AA05)	Aumento da toxicidade da lidocaína
	Fenitoína (N03AB02)	Efeitos aditivos cardíacos depressivos e redução da concentração sérica de lidocaína.
Lidocaína (C01BB01 /N01BB02)	Erva de São João	Aumento do risco de colapso cardiovascular e/ou aparecimento tardio da anestesia.
	Succinilcolina	Toxicidade da succinilcolina (depressão respiratória, apnéia).
	Nadolol (C07AA12)	Toxicidade da lidocaína (ansiedade, depressão do miocárdio, parada cardíaca).
	Atazanavir (J05AE08)	Aumento da concentração plasmática da lidocaína e um risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, parada cardíaca).
	Amiodarona (C01BD01)	Toxicidade da lidocaína (arritmia cardíaca, convulsões, coma).
	Fumarato de metoprolol (C07AB02)	Toxicidade da lidocaína (ansiedade, depressão do miocárdio, parada cardíaca).
Sulfametoxazol + trimetoprima (J01EE01)	Espironolactona (C03DA01)	Aumento do risco de hipercalemia.

Elaboração Própria. Fonte Micromedex® (2013)