

INTERAÇÕES POTENCIALMENTE PERIGOSAS: PROPOSTA DE UMA LISTA DE REFERÊNCIA PARA PEDIATRIA

HIGH-ALERT MEDICATIONS IN THE PEDIATRIC CARE: FRAMEWORK FOR DRUG-DRUG INTERACTIONS

INTERACCIONES POTENCIALMENTE PELIGROSAS: UNA PROPUESTA DE LISTA DE REFERENCIA

Universidade Federal do Rio de Janeiro

RESUMO

Objetivo: Interações entre medicamentos potencialmente perigosos (MPP) são de grande importância, pois os MPP apresentam segurança reduzida e, assim, elevada susceptibilidade de causar dano, tais como reações adversas graves. Pacientes pediátricos possuem risco aumentado de sofrerem dano, necessitando de maior atenção em seu tratamento. O presente trabalho objetivou propor uma lista de referência com a descrição das interações potencialmente perigosas para pacientes pediátricos a partir de uma revisão da literatura.

Metodologia: Foram analisados os medicamentos classificados como MPP na literatura, presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais e indicados para crianças segundo a lista modelo da OMS. Após este cotejamento, buscou-se as interações medicamentosas definidas como graves na base de dados MICROMEDEX.

Resultados: Vinte e dois MPP indicados para crianças — amoxicilina, ampicilina, cálcio, cefalexina; cefotaxima; ceftazidime; digoxina; dopamina; epinefrina; fenobarbital; furosemida; gentamicina; heparina; imipenem associado a cilastatina; insulina; lidocaína; midazolam; morfina; penicilina; propofol; propranolol e sulfametoxazol associado a trimetoprima — tiveram 102 interações medicamentosas graves investigadas e descritas. Muitos destes medicamentos possuíam um número elevado de interações, justificando a necessidade de monitoramento do uso desses.

Conclusão: Estima-se que o instrumento proposto poderá contribuir para a segurança do paciente pediátrico no uso de medicamentos potencialmente perigosos.

Palavras – chaves: interações medicamentosas, crianças, medicamentos potencialmente perigosos.

ABSTRACT

Background: Drug interactions with high-alert medications are of great importance, because the high-alert medications have reduced safety and high susceptibility to cause damage, such as severe adverse reactions. Pediatric patients have higher risk of injuries, requiring more attention to their treatment. This study aimed to propose a reference list with the description of interactions potentially dangerous for pediatric patients.

Methods: The drugs classified as high-alert medications in the literature, present in the National List of Essential Medicines for Children and displayed according to the WHO model list were analyzed. Then, drug interactions defined as serious were searched in the MICROMEDEX database.

Results: Twenty-two high-alert medications indicated for children - amoxicillin, ampicillin, calcium, cephalixin, cefotaxime, ceftazidime, digoxin, dopamine, epinephrine, phenobarbital, furosemide, gentamicin, heparin, imipenem with cilastatin, insulin, lidocaine, midazolam, morphine, penicillin, propofol, propranolol and sulfametaxazol with trimethoprim - had 102 serious drug interactions investigated and described. Many of these drugs had a large number of interactions, justifying the need for monitoring their use.

Conclusion: It is estimated that the proposed instrument can contribute to the safety of pediatric patients when using high-alert medications.

Keywords: drug interactions, children, high-alert medications.

Recebido em: 28/06/2013

Aceito em: 04/08/2013

RESUMEN

Objetivo: Interacciones entre medicamentos potencialmente peligrosos (MPP) son de gran importancia, porque los MPP reducen la seguridad y pueden causar daños, como reacciones adversas graves. Los pacientes pediátricos son más susceptibles a sufrir daños, lo que requiere más atención a su tratamiento. Este estudio tuvo

Autor para correspondência:
Elisangela da Costa Lima-Dellamora
Universidade Federal
do Rio de Janeiro
Email: lima.dellamora@gmail.com

como objetivo propor uma lista de referência com a descrição de las interacciones potencialmente peligrosas para los pacientes pediátricos.

Metodologia: Se analizaron los medicamentos clasificados como potencialmente peligrosos en la literatura, presentes en la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales y en la lista modelo de la OMS para niños. Se buscaron interacciones definidas como graves en el MICROMEDEX.

Resultados: Veintidós medicamentos potencialmente peligrosos indicados para niños - amoxicilina, ampicilina, calcio, cefalexina, cefotaxima, ceftazidima, digoxina, dopamina, epinefrina, fenobarbital, furosemida, gentamicina, heparina, asociado con imipenem cilastatina, insulina, lidocaína, midazolam, morfina, penicilina, propofol, propranolol y sulfametaxazol asociado a trimetoprim - presentaron 102 interacciones farmacológicas graves. Muchos de estos medicamentos tenían un gran número de interacciones, lo que justifica la necesidad de la vigilancia del uso de los mismos.

Conclusión: Se estima que el instrumento propuesto podrá contribuir con la seguridad de los pacientes pediátricos en el uso de medicamentos potencialmente peligrosos.

Palabras-Clave: interacciones medicamentosas, niños, medicamentos potencialmente peligrosos.

INTRODUÇÃO

Uma interação medicamentosa (IM) ocorre quando a ação ou efeito de um fármaco é modificado pela administração simultânea de outro¹. As IM são classificadas de acordo com a intensidade dos efeitos, período de latência e mecanismo de ação. Elas acontecem por (i) adição quando os fármacos envolvidos possuem mecanismo de ação semelhante, (ii) somação quando o efeito é semelhante, mas o mecanismo de ação é diferente, (iii) potencialização quando resulta em efeito maior e (iv) antagonismo quando o efeito de um fármaco é reduzido por outro. O período de latência — velocidade de aparecimento dos efeitos — pode ser rápido ou lento e estes possuem intensidade leve, moderada ou grave¹. Uma IM é grave quando coloca em risco a vida do paciente ou provoca danos permanentes² e está relacionada às características da população exposta e ao tipo de medicamento.

Dentre os medicamentos envolvidos em interações, destacam-se os high-alert medications, classificados como potencialmente perigosos (MPP), por apresentarem estreita janela terapêutica ou pelo risco, inerente ao seu uso, de causar eventos adversos graves^{3,4}.

Crianças apresentam particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que se transformam ao longo do seu desenvolvimento, tornando-as especialmente vulneráveis⁵. Variações nos processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção são comuns e devem ser conhecidas assim como o perfil de eficácia e segurança dos medicamentos para a população pediátrica⁶. A prática de se extrapolar as informações obtidas por ensaios clínicos controlados em adultos contribui para a ocorrência de eventos graves e óbitos relacionados à escolha equivocada do tratamento⁷.

A prescrição concomitante de medicamentos com interações potencialmente graves para pacientes pediátricos pode contribuir para a morbidade e o aumento dos custos relacionados ao tratamento. Diversos estudos indicam considerável frequência de IM nos serviços de saúde brasileiros^{2,8-15}. Assim, a avaliação cuidadosa do risco-benefício prévia à prescrição é imperativa em situações de maior complexidade¹⁵ e requer a disponibilidade de dados confiáveis e informação especializada com enfoque nas particularidades da população atendida. Visando instrumentar a equipe de saúde, o presente trabalho propõe uma lista de referência sobre as interações potencialmente perigosas de maior gravidade envolvendo medicamentos essenciais¹⁶ indicados para pacientes pediátricos.

METODOLOGIA

A primeira etapa do trabalho consistiu na identificação dos medicamentos potencialmente perigosos a partir de uma busca na literatura utilizando-se o termo, em língua inglesa, "high alert medications" nas bases LILACS, MEDLINE e SCIELO. Foram utilizadas as recentes listas publicadas pelo Institute for Safe Medications Practices (ISMP)¹⁷ e por Rosa e colaboradores³, além da relação específica para pacientes pediátricos em terapia intensiva sugerida por Franke e colaboradores⁴.

Os MPP presentes na relação brasileira de medicamentos essenciais (Rename)¹⁶ e indicados para crianças segundo a lista modelo da Organização Mundial de Saúde¹⁸ foram selecionados para estudo das interações medicamentosas na base de dados Micromedex¹⁹. Utilizou-se este critério de inclusão porque a escolha de medicamentos para estas listas baseia-se nas doenças prevalentes e de relevância, para população brasileira e pediátrica, respectivamente, priorizando informações relativas à eficácia e segurança fortemente embasadas em evidências²⁰.

Os dados obtidos sobre os MPP investigados foram organizados em um banco, com auxílio do programa Excel, contendo o nome do medicamento, a classificação Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) em sua principal indicação²¹, via de administração, nível de evidência (hierarquia do estudo obtida pelo desenho, qualidade, precisão estatística, tamanho do efeito e significância)²⁰, classificação da interação e consequências da interação em pacientes pediátricos.

A segunda etapa consistiu na análise do banco e construção da lista de referência relativa às interações potencialmente perigosas com evidências de maior relevância clínica. Assim, aquelas descritas como mais graves e com melhor nível de documentação na literatura foram relacionadas para monitoramento do risco em pacientes pediátricos usuários da associação. O presente estudo não envolveu sujeitos de pesquisa de forma direta ou indireta. Ainda assim, seu desenho metodológico considerou as recomendações da Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196/96²².

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Setenta e cinco medicamentos foram identificados como MPP por, pelo menos, uma das fontes pesquisadas. Digoxina, dobutamina, dopamina, epinefrina, fentanil, heparina, insulina, midazolam, morfina, norepinefrina, pancurônio e vecurônio foram definidos como potencialmente perigosos pelos três autores estudados (tabela 1).

Tabela 1: MPP definidos como potencialmente perigosos segundo a literatura (2009-2012)

Autor	Medicamentos Potencialmente Perigosos
Rosa et al ³	Atracúrio, cloreto de potássio, digoxina, dobutamina, dopamina, epinefrina, fentanil, fosfato ácido de potássio, gluconato de cálcio, heparina, insulina nph regular, midazolam, morfina, nalbufina, norepinefrina, pancurônio, petidina, suxametônio, tramadol, varfarina, vecurônio
Franke et al ⁴	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, heparina, insulina, magnésio, midazolam, morfina, norepinefrina, nicardipina, pancurônio, pentobarbital, propofol, propranolol, potássio, rocurônio, sulfonamidas, tacrolimo, vancomicina, vasopressina, vecurônio.
ISMP ¹⁷	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, milirona, morfina, nitroprussiato de sódio, norepinefrina, ocitocina, pancurônio, prometazina, propofol, cloreto de sódio, propranolol, reteplase, rocurônio, succinilcolina, tenecteplase, vasopressina, vecurônio.

Elaboração Própria. ISMP: Instituto para práticas seguras do uso de medicamentos

Dentre os MPP identificados, apenas 26 atenderam aos critérios de inclusão (indicação para tratamento pediátrico pela OMS e inclusão na relação nacional de medicamentos essenciais) e foram selecionados para estudo das interações medicamentosas (tabela 2).

Tabela 2: Medicamentos essenciais e potencialmente perigosos indicados para uso em crianças

Classificação ATC	1º nível	MPP (denominação comum brasileira)
A		Insulina
B		Cálcio
C		Digoxina; dopamina; epinefrina; furosemida; heparina; lidocaína e propranolol;
J		Amoxicilina; ampicilina; anfotericina B, cefalexina; cefazolina; ceftriaxona; cefotaxima; ceftazidime; gentamicina; imipenem associado a cilastatina; penicilina; vancomicina e sulfametoxazol associado a trimetoprima
N		Fenobarbital; midazolam; morfina e propofol

Cabe ressaltar que a maioria dos MPP estudados classificava-se, segundo a ATC, como agentes cardiovasculares (7) e anti-infecciosos de ação sistêmica (13).

Oitenta e quatro por cento (22) destes medicamentos compuseram a lista de referência para pacientes pediátricos por possuírem, pelo menos, uma interação medicamentosa grave bem documentada na literatura. Cefazolina e ceftriaxona apresentaram interações leves e moderadas. As interações graves descritas para vancomicina e anfotericina B estavam relacionadas a estudos com menor nível de evidência (figura 1).

Tabela 3 – Lista de referência das interações potencialmente perigosas de medicamentos essenciais indicados para crianças, por nome e Classificação ATC (continua)

MPP (ATC – 5º nível)	Medicamento ou Classe	Efeito da interação
	Metotrexato (L01BA01)	Aumento da toxicidade do metotrexato
Amoxicilina (J01CA04)	Venlafaxina (N06AX16)	Aumento do risco de síndrome da serotonina
	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia
Ampicilina (J01CA01)	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia.
Cálcio (A12A*)	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
	Eritromicina (J01FA01)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Amiodarona (C01BD01)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Saquinavir (J05AE01)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Telaprevir (J05AE11)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Verapamil (C08DA01)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Quinidina (C01BA01)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Claritromicina (J01FA09)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Diuréticos tiazídicos C03AA)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
Digoxina (C01AA05)	Indometacina (M01AB01)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Ritonavir (J05AE03)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Carbonato de cálcio (A02AC01 / A12AA04)	Sério risco de arritmia e colapso cardiovascular.
	Alprazolam (N05BA12)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Propantelina (A03AB05)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Espironolactona (C03DA01)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Lapatinibe (L01XE07)	Aumento do nível de digoxina e sua toxicidade (náusea, vômito, arritmias).
	Itraconazol (J02AC02)	Aumento do risco de toxicidade da digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).
	Tetraciclina (J01AA07)	Aumento dos níveis de digoxina e de toxicidade (náuseas, vômitos, arritmias cardíacas).

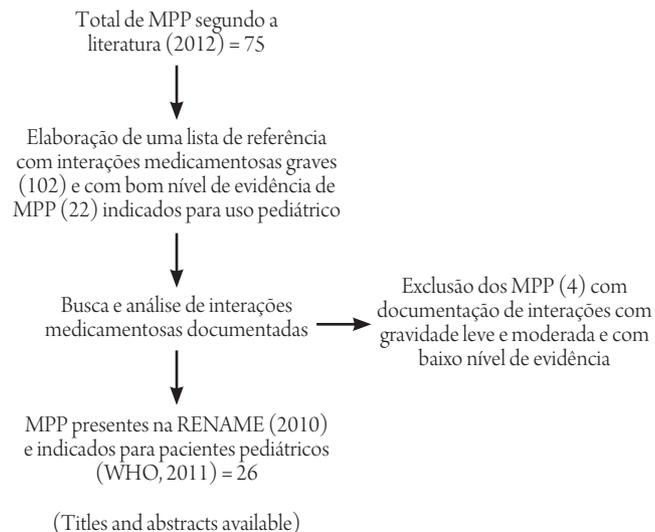


Figura 1: Fluxograma da busca e análise de informações sobre interações medicamentosas potenciais em pacientes pediátricos. Elaboração própria.

O número de interações graves obtidas foi acentuado (102) e representou 16% do total descrito (639)¹⁹ para os medicamentos analisados. A tabela 3 apresenta o principal efeito destas 102 interações.

Tabela 3 – Lista de referência das interações potencialmente perigosas de medicamentos essenciais indicados para crianças, por nome e Classificação ATC (continua)

MPP (ATC – 5º nível)	Medicamento ou Classe	Efeito da interação	
Dopamina (C01CA04)	Pargilina (C02KC01)	Crise hipertensiva (cefaleias, hiperpirexia, hipertensão).	
	Propranolol (C07AA05)	Hipertensão, bradicardia, a resistência a epinefrina em anafilaxia.	
	Nadolol (C07AA12)	Hipertensão, bradicardia, resistência a epinefrina em anafilaxia.	
	Timolol (C07AA06)	Hipertensão, bradicardia, resistência a epinefrina em anafilaxia.	
Epinefrina (C01CA24)	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).	
	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	
	Nimodipina (C08CA06)	Concentração no plasma e eficácia da nimodipina reduzidas	
	Fenobarbital (N03AA02)	Analgésicos opióides (N02A)	Depressão respiratória aditiva
Acenocumarol (B01AA07)		Redução da eficácia anticoagulante	
Lopinavir (J05AR10)		Redução da exposição do lopinavir	
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.	
Tacrolimo (L04AD02)		Redução da eficácia do tacrolimo	
Lítio (N05AN01)		Concentrações aumentadas de lítio e toxicidade de lítio (fraqueza, tremores, sede excessiva, confusão).	
Furosemida (C03CA01)	Tobramicina (J01GB01)	Aumento da concentração de tobramicina no plasma e tecido, e ototoxicidade aditiva e/ou nefrototoxicidade.	
	Bepridil (C08EA02)	Hipocalcemia e subsequente cardiotoxicidade	
	Gentamicina (J01GB03)	Aumento da concentração de gentamicina no plasma e no tecido e ototoxicidade aditiva e/ou nefrototoxicidade.	
	Digitoxina (C01AA04)	Toxicidade da digitoxina (náusea, vômito, arritmias).	
	Sotalol (C07AA07)	Aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongação do QT, parada cardíaca).	
Gentamicina (J01GB03)	Hidrato de cloral (N05CC01)	Toxicidade cardiovascular (hipertensão, taquicardia).	
	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 nefrototoxicidade.	
	Furosemida (C03CA01)	Aumento da concentração de gentamicina no plasma e no tecido e ototoxicidade aditiva e/ou nefrototoxicidade.	
	Ácido acetilsalicílico (B01AC06 / N02BA01)	Aumentar o risco de hemorragia.	
	Indometacina (M01AB01)	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	
	Heparina (B01AB01 / C05BA03)	Ginkgo (N06DX02)	Aumento do risco de hemorragia
Milnacipram (N06AX17)		Aumento do risco de hemorragia	
Citalopram (N06AB04)		Aumento do risco de hemorragia	
Paroxetina (N06AB05)		Aumento do risco de hemorragia	
Alprostadil (C01EA01)		Aumento do risco de hemorragia	
Venlafaxina (N06AX16)		Aumento do risco de hemorragia	
Escitalopram (N06AB10)		Aumento do risco de hemorragia	
Imipenem + cilastatina (J01DH51)		Ácido valpróico (N03AG01)	Redução das concentrações de ácido valpróico no plasma e perda de efeito anticonvulsivante.
		Ganciclovir (J05AB06)	Toxicidade no SNC (convulsões).
Insulina (A10AC01 / A10AB01)		Fluoroquinolona (J01MA)	Alterações nos níveis de glucose no sangue e aumento do risco de hipoglicemia ou de hiperglicemia.

Tabela 3 – Lista de referência das interações potencialmente perigosas de medicamentos essenciais indicados para crianças, por nome e Classificação ATC (continua)

MPP (ATC – 5º nível)	Medicamento ou Classe	Efeito da interação
Penicilina (J01CE01)	Metotrexato (L01BA01)	Aumento da toxicidade do metotrexato
	Varfarina (B01AA03)	Aumento do risco de hemorragia
Midazolam (N05CD08)	Cetoconazol (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)	Depressão respiratória aditiva.
	Barbitúricos (N01AF)	Depressão respiratória aditiva.
Morfina (N02AA01)	Relaxante muscular de ação central (M03B)	Depressão respiratória aditiva.
	Cimetidina (A02BA01)	Toxicidade da morfina (depressão do SNC, depressão respiratória).
Propofol (N01AX10)	Analgésicos opióides (N02A)	Depressão respiratória aditiva.
	Lidocaína (C01BB01)	Aumento do efeito hipnótico do propofol
	Bupivacaína (N01BB01)	Aumento do efeito hipnótico do propofol
	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)	Aumento da toxicidade da lidocaína.
Propranolol (C07AA05)	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.
	Verapamil (C08DA01)	Hipotensão e bradicardia
	Lopinavir (J05AR10)	Aumento das concentrações séricas da lidocaína e da sua toxicidade potencial (hipotensão, arritmias cardíacas).
Lidocaína (C01BB01 /N01BB02)	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.
	Suxametônio M03AB01	Toxicidade do suxametônio (depressão respiratória, apnéia).
	Nadolol (C07AA12)	Toxicidade da lidocaína (ansiedade, depressão do miocárdio, parada cardíaca).
	Atazanavir (J05AE08)	Aumento da concentração plasmática da lidocaína e risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT).
	Amiodarona (C01BD01)	Toxicidade da lidocaína (arritmia cardíaca, convulsões, coma).
Sulfametoxazol + trimetoprima (J01EE01)	Metoprolol (C07AB02)	Toxicidade da lidocaína (ansiedade, depressão do miocárdio, parada cardíaca).
	Espironolactona (C03DA01)	Aumento do risco de hipercalemia.

Elaboração Própria. Fonte Micromedex¹⁹

Os anti-infecciosos, apesar de representarem metade dos MPP estudados, possuem um número menor de interações, se comparados aos medicamentos de ação no sistema nervoso central e cardiovasculares. Digoxina, epinefrina, fenobarbital, furosemida, heparina, lidocaína e propranolol destacaram-se pela quantidade interações graves observadas. Este número é maior se considerarmos que, no caso de cinco MPP (digoxina, epinefrina, fenobarbital, gentamicina e morfina), os efeitos da interação descrita não são específicos para um único fármaco, contemplando toda a classe.

Apesar da escassez de estudos na literatura sobre o tema, a maioria dos MPP identificados é amplamente utilizada na terapia pediátrica

Miyake e colaboradores²³ citam o propofol e morfina como dois exemplos. Segundo estes autores, o uso do primeiro para sedação já vinha aumentando em procedimentos de curta duração, sobretudo nas unidades de terapia intensiva. Por outro lado, a morfina é considerada o fármaco padrão entre os opióides e pode causar convulsões em recém-nascidos²³. Seu uso é restrito em crianças menores de seis anos⁵. Silva²⁴ observou que a morfina foi o MPP mais prescrito em um hospital universitário brasileiro localizado no sul do país. A associação entre a morfina e outros opióides, barbitúricos ou relaxantes musculares de ação central amplifica os efeitos tóxicos da primeira¹⁹.

Digoxina e heparina são medicamentos com estreita faixa terapêutica

cujos efeitos tóxicos são potencializados e clinicamente relevantes^{5,25}. A digoxina está frequentemente envolvida em eventos adversos decorrentes de interações medicamentosas em pacientes hospitalizados no Brasil e na Espanha^{22,6}. A associação entre heparina e ácido acetilsalicílico foi apontada por Pivatto Júnior e colaboradores¹⁴ como uma das dez interações medicamentosas potenciais mais frequentes (22,5%) nas prescrições analisadas em um hospital no município de Porto Alegre.

Um motivo predominante para a interação medicamentosa é o uso de medicamentos substratos de isoformas do sistema citocromo P450 (CYP). Quando dois medicamentos administrados são metabolizados pelo mesmo CYP, competem pela ligação ao sítio ativo da enzima. Isto pode resultar na inibição do metabolismo de uma ou ambas as drogas, conduzindo a elevados níveis plasmáticos. Se o fármaco apresentar índice terapêutico estreito, os níveis séricos elevados podem provocar toxicidade indesejada²⁷.

Nos últimos anos, as iniciativas brasileiras para a qualificação do cuidado em saúde foram ampliadas. Recentemente, foi instituído o Programa Nacional de Segurança do Paciente que visa envolver pacientes e familiares na discussão sobre o tema; expandir o acesso da sociedade às informações; produzir, sistematizar e difundir conhecimentos sobre segurança e fomentar o tema no ensino técnico, de graduação e pós-graduação²⁸.

Neste sentido, estima-se que a discussão de uma lista de referência sobre as interações potencialmente perigosas em crianças deverá contribuir para o uso adequado de medicamentos indicados nestes pacientes. O pouco conhecimento quanto aos fatores de predisposição e proteção às interações, bem como sua difícil detecção²⁰, reforçam esta necessidade.

As alternativas para redução dos riscos associados às interações podem ser resumidas em (a) seleção de medicamentos com baixo potencial de interação, (b) seguimento do paciente, ajuste de dose, troca ou suspensão de um dos medicamentos e (c) mudança dos horários de administração^{2,20}.

Os dados sintetizados quanto ao efeito das interações podem instrumentalizar a tomada de decisão e o monitoramento das mesmas junto aos pacientes pediátricos pela equipe de saúde.

O recorte proposto neste estudo, no entanto, é uma de suas limitações. Ao focar interações de maior gravidade e com melhor nível de evidência foram excluídas as demais associações medicamentosas, visando maior significância clínica e agilidade na consulta. Assim, reitera-se que a suspeita de aumento da toxicidade ou ineficácia terapêutica resultante das interações com quaisquer tipos de medicamentos deve ser avaliada, principalmente quando a equipe clínica recorre àqueles não indicados para pacientes pediátricos.

CONCLUSÃO

Interações medicamentosas envolvendo MPP aumentam os riscos de morbidade e mortalidade em decorrência de eventos adversos. Na terapia pediátrica, as interações medicamentosas são ainda mais relevantes devido às diferenças existentes no organismo desses pacientes. A metodologia aplicada no presente estudo possibilitou a investigação das principais interações envolvendo 22 medicamentos essenciais indicados para pacientes pediátricos. Esta lista de referência poderá auxiliar o monitoramento da terapêutica medicamentosa em crianças por facilitar o acesso às informações sistematizadas sobre as consequências clínicas destas associações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oga S. Interações Medicamentosas. In: Storpirtis S, Mori ALPM, Yochiy A, Ribeiro E, Porta V. Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica, 1^o ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008:78-85.
2. Sehn R, Camargo AL, Heineck I, et al. Interações Medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma*,

2003, 15(9-10):77-81.

3. Rosa MB, Perini E, Anacleto TA, et al. Erros na prescrição hospitalar de medicamentos potencialmente perigosos. *Rev Saúde Pública* 2009, 43(3):490-8.
4. Franke HA, Woods DM, Holl JL. High-alert medications in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*, 2009, 10(1):85-90.
5. Kimland E, Odland V. Off-Label Drug Use in Pediatric Patients. *Clinical pharmacology & Therapeutics*, 2012, 91:5.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Formulário terapêutico nacional. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, 2^o ed. Brasília, 2010:1135.
7. Santos DB, Coelho HLL. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. *Rev Bras de Saúde Materno Infantil*, 2004, 4(4):341-349
8. Yunes LP, Coelho TA, Almeida SMR. Principais interações medicamentosas em pacientes da UTI-adulto de um hospital privado de minas gerais. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2011, 2(3):23-26.
9. Nóbrega RC, Batista LM, Ribeiro NKR. Perfil de uso de agentes anti-infecciosos e interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*, 2012, 3(3):28-32.
10. Lima REF, Cassiani SHDB. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidade de terapia intensiva de um hospital universitário. *Rev Latino-am Enfermagem*, 2009, 17(2):222-7.
11. Streif W, Andrew M, Marzinotto V, et al. Analysis of Warfarin Therapy in Pediatric Patients: A Prospective Cohort Study of 319 Patients. *Blood*, 1999, 94(9):3007-3014.
12. Rocha RM, Ferreira AGM, Gouvea EP, et al. Revigorando os digitais. *Revista da SOCERJ*, 2006,19(3):247-255.
13. Moura CS, Ribeiro AQ, Magalhães SMS. Avaliação de Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições Médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). *Lat. Am. J. Pharm*, 2007, 26(4):596-601.
14. Pivatto Júnior F, Godoy DB, Pires DFS, et al. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre *Revista da AMRIGS*, 2009, 53(3):251-256.
15. Formighieri RV. Interações relatadas para medicamentos que compõem a farmácia popular do Brasil. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008. Trabalho de conclusão da disciplina de estágio curricular em farmácia.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação nacional de medicamentos essenciais: *Rename*, 7^o ed. Brasília, Ministério da Saúde, 2010:250.
17. Institute for Safe Medications Practices (ISMP). List of high-alert medications, 2012. Disponível em: <http://www.ismp.org/tools/institutionalhighAlert.asp>, Acesso em: outubro de 2012.
18. World Health Organization (WHO) Model List of Essential Medi-

cines for Children, 2011. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>. Acesso em outubro de 2012

19. Micromedex[®] Healthcare Series, DrugDex[®] Evaluations. 2011. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br> Acessado em jan-fev de 2013
20. Brasil. Ministério da Saúde. Uso Racional de Medicamentos: Temas Relacionados. Brasília, 2012.156p.
21. Who. World Health Organization. Disponível em: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Acesso em março de 2013.
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS. Diário Oficial da União, 10 de outubro de 1996.
23. Miyake RS, Reis AG, Grisi S. Sedação e analgesia em crianças. Rev Ass Med Brasil, 1998, 44(1): 56-64.
24. Silva MM. Estudo de utilização de medicamento em unidades de internação pediátrica de um hospital universitário. [Trabalho de conclusão da disciplina de estágio curricular em farmácia]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.
25. Kawano DF, Pereira LRL, Ueta JM, et al. Acidentes com os Medicamentos: como minimizá-los? Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 2006, 42(4):487-495
26. Pérez MDN, García AA, Urra JEC, et al. Análisis de los problemas, relacionados con medicamentos, detectados en un hospital general. Rev Calidad Asistencial, 2007, 22(2):61-6.
27. Kalra BS. Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: an update. Indian J Med Sci, 2007, 61(1):102-116
28. Brasil. Ministério da saúde. Portaria N° 529, de 1° de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Brasília, DF, 2013.