

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS
DO COMPORTAMENTO

Douglas Elias Dogol Sucar

FATORES DE INFLUÊNCIA ASSOCIADOS ÀS INTERAÇÕES
MEDICAMENTOSAS REAIS ENTRE OS NEUROPSICOFÁRMACOS E
FÁRMACOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES CARDÍACOS
HOSPITALIZADOS

RECIFE | 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS
DO COMPORTAMENTO

Douglas Elias Dogol Sucar

FATORES DE INFLUÊNCIA ASSOCIADOS ÀS INTERAÇÕES
MEDICAMENTOSAS REAIS ENTRE OS NEUROPSICOFÁRMACOS E
FÁRMACOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES CARDÍACOS
HOSPITALIZADOS

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito final à obtenção do título de Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

RECIFE | 2017

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

S942f Sucar, Douglas Elias Dogol.

Fatores de influência associados às interações medicamentosas reais entre os neuropsicofármacos e fármacos cardiovasculares em pacientes cardíacos hospitalizados / Douglas Elias Dogol Sucar. – 2017.

169 f.: il.; tab.; quad.; gráf.; 30 cm.

Orientador: Everton Botelho Sougey.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2017.

612.6 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2017-099)

DOUGLAS ELIAS DOGOL SUCAR

**FATORES DE INFLUÊNCIA ASSOCIADOS ÀS INTERAÇÕES
MEDICAMENTOSAS REAIS ENTRE OS NEUROPSICOFÁRMACOS E
FÁRMACOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES CARDÍACOS
HOSPITALIZADOS**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito final à obtenção do título de Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Aprovado em: 17/02/2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Brandão Neto
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho
Universidade Federal de Pernambuco

Profª Drª Sandra Lopes de Souza
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Murilo Duarte da Costa Lima
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey (Presidente da Banca)
Universidade Federal de Pernambuco

A Youssef Dogol Sucar (in memoriam)

**Porque fostes a luz da minha vida, através da qual consegui
vislumbrar o mais profundo sentido do conhecimento, das
pessoas e do cosmos.**

AGRADECIMENTOS

A Juçara, Alana e Samara Machado Sucar pelo incentivo e apoio incondicional.

Ao Professor Everton Botelho Sougey pelos ensinamentos e presença fundamental na minha vida profissional e pessoal.

Aos meus pacientes, queridos amigos, alunos, familiares e as pessoas especiais que passaram pela minha vida e com quem compartilhei momentos profundos de conhecimentos, paixão, vida e esperança.

A Solange de Lima Martins pela atenção, disponibilidade e colaboração.

A Maria de Fátima Gomes de Barros pela solícita colaboração nos assuntos burocráticos.

Aos médicos, diretores clínicos dos hospitais que nos permitiram a realização desse estudo: Elmano Marques de Souza, Sidney Gurgel, Henrique Eduardo M. Fonseca e Irami Araújo Filho.

Aos professores que participaram da banca pela dedicação ao desenvolvimento científico.

Ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e ciências do comportamento, pela oportunidade e apoio.

Aos médicos Alana Machado Sucar, Bárbara Alves L. Vieira, Juan Adrizio Guedes Costa, Larissa E. M. de Abrantes e Thaisa Geovanini pela colaboração na fase de coleta de dados.

A Marcos Aurélio Nascimento pela disponibilidade e colaboração na digitalização e apoio técnico na área da computação.

“O progresso da ciência consiste de experiências, de eliminação de erros, e de mais tentativas guiadas pela experiência adquirida no decorrer das tentativas e dos erros anteriores. O alvo do cientista não é descobrir uma certeza absoluta, mas descobrir teorias cada vez melhores, capazes de ser submetidas a testes cada vez mais severos. Mas isso significa que essas teorias devem ser mostradas falsas: é pela verificação de sua falsidade que a ciência progride”

Karl R. Popper

RESUMO

Introdução: o estudo das interações medicamentosas reais entre os neuropsicofármacos e os fármacos cardiovasculares, é de grande importância clínica, pelo fato destas duas classes de medicamentos serem utilizadas conjuntamente com muita frequência, causarem efeitos adversos graves, e os estudos disponíveis serem escassos e quase todos em torno de possibilidades teóricas de interações potenciais. **Objetivos:** identificar interações medicamentosas reais dos neuropsicofármacos com fármacos cardiovasculares em pacientes cardíacos hospitalizados e comparar os fatores associados que influenciaram em suas ocorrências. **Método:** estudo de coorte prospectivo, conduzido em uma amostra constituída pela totalidade dos pacientes a partir de 18 anos de idade com doenças cardíacas, em regime de tratamento hospitalar, expostos à associação de neuropsicofármacos com fármacos cardiovasculares. Após a identificação das interações, a amostra foi dividida em dois grupos para análise individual e comparativa do seguinte modo: o grupo (A) constituído pelos pacientes que apresentaram interações medicamentosas, e o grupo (B) pelos que não apresentaram interações medicamentosas. **Resultados:** foram identificadas 25 interações medicamentosas reais em 23 (41,8%) dos pacientes, e que representou 7,1% de um total de 351 prescrições de neuropsicofármacos com fármacos cardiovasculares. A ocorrência dessas interações foi influenciada de modo significativo pelo número de neuropsicofármacos por paciente ($p=0,009$) e o estado clínico no momento da admissão ($p=0,002$). **Conclusão:** a condição clínica inicial e o número de neuropsicofármacos utilizados pelo paciente são os principais fatores que influenciaram na ocorrência de interações medicamentosas reais destes com os fármacos cardiovasculares. Geralmente essas interações causam alterações importantes no quadro clínico e no efeito esperado dos medicamentos, com diversos riscos para o paciente.

Palavras-Chaves: Psiquiatria. Cardiologia. Medicamentos. Interação. Efeitos colaterais de medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: the study of real drug interactions between neuropsychiatric drugs and cardiovascular drugs is of great clinical importance, because these two classes of drugs are very frequently used together. They cause serious adverse effects and available studies are scarce, and almost all of these are based around theoretical possibilities of potential interactions. **Objective:** to identify the real drug interactions of neuropsychiatric drugs with cardiovascular drugs in hospitalised cardiac patients and to compare the associated factors that influence their occurrence. **Method:** prospective cohort study, conducted on a sample comprised of all patients over 18 years of age with heart disease, undergoing hospital treatment, who are exposed to the association of neuropsychiatric drugs with cardiovascular drugs. After identification of the interactions, the sample was divided into two groups for individual and comparative analysis as follows: the (A) group consisting of patients who experienced drug interactions, and the (B) group who did not experience drug interactions. **Results:** 25 real drug interactions were identified in 23 (41.8%) patients, which represented 7,1% of a total of 351 prescriptions of neuropsychiatric drugs with cardiovascular drugs . The occurrence of these interactions was significantly influenced by the number of neuropsychiatric drugs per patient ($p=0.009$) and the clinical status at the time of admission ($p=0.002$). **Conclusion:** the initial clinical condition and the number of neuropsychiatric drugs used by the patient are the main factors that influence the occurrence of real drug interactions with these cardiovascular drugs. These interactions generally cause major changes in the clinical picture and the expected effect of the drugs, with various risks to the patient.

Keywords: Psychiatry. Cardiology. Medicines. Interaction. Side effects of medications.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CM- Comorbidades

CP450- Citocromo P450

D- Doença

ECG- Eletrocardiograma

EE- Estudos experimentais

EX- Exame

FCV- Fármaco cardiovascular

IM- Interação medicamentosa

IM- Intramuscular

IMR- Interação medicamentosa real

IMC- índice de massa corporal

IV- Intravenosa

MED- Medicamento

NPF- Neuropsicofármaco

OMD- Outros medicamentos

QTc- Intervalo entre a onda Q e T do eletrocardiograma corrigido

QC – Quadro clínico

RCI – Relato de Casos com Instrumento

TEMP. PERM- Tempo de permanência

SNC- Sistema nervoso central

UTI- Unidade de terapia intensiva

VO- Via oral

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Fluxograma de procedimentos.....	45
Quadro 1 – Interações medicamentosas reais identificadas	48
Tabela 1 – Avaliação dos fatores de influência no grupo total e segundo a ocorrência ou não de interação medicamentosa.	51
Tabela 2 – Avaliação dos fatores de influência no grupo total e segundo a ocorrência ou não de interação medicamentosa.	52
Gráfico 1 – Faixa do número de medicamentos NPF segundo o grupo	52
Gráfico 2 – Avaliação do quadro clínico na admissão segundo o grupo.....	53
Tabela 3 – Relação dos neuropsicofármacos (NPF) e fármacos cardiovasculares (FCV) que causaram interações medicamentosas reais	54
Tabela 4 – Estatística dos grupos de medicamentos neuropsicofármacos (NPF) utilizados segundo a ocorrência ou não de interação medicamentosa	55
Tabela 5 – Estatística dos grupos de medicamentos cardiovasculares (FCV) utilizados segundo a classe	55
Tabela 6 – Estatística dos neuropsicofármacos (NPF) segundo a ocorrência ou não de interação medicamentosa.....	56
Tabela 7 – Estatística dos fármacos cardiovasculares utilizados segundo o tipo	57
Tabela 8 – Diagnóstico cardiovascular, segundo a ocorrência ou não de interação medicamentosa.	58
Tabela 9 – Escores e diagnósticos através do algoritmo de Naranjo dos medicamentos com interação medicamentosa.....	59
Tabela 10 - Classificação dos neuropsicofármacos.....	103
Tabela 11 - Classificação dos fármacos cardiovasculares.....	105
Quadro 2 - Pacientes que utilizaram neuropsicofármacos com e sem interações medicamentosas.....	108
Quadro 3 - Pacientes que não utilizaram neuropsicofármacos	145

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Justificativa e relevância do estudo	13
2. OBJETIVOS	17
2.1. Objetivo geral	17
2.2. Objetivos específicos.....	17
2.3. Tópicos de estudo	17
3. REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1. Evolução do conceito e definição de neuropsicofármaco e fármaco cardiovascular .	18
3.2. Definição e implicações clínicas em relação à polifarmácia.....	21
3.3. Considerações gerais, definição, classificação, importância do estudo sobre interações medicamentosas e impacto econômico.	23
3.4. Diferenciação, definição e importância clínica das interações medicamentosas potenciais e reais.	34
3.5. Características e importância clínica das interações medicamentosas dos neuropsicofármacos com os fármacos cardiovasculares.	36
3.6. Conclusão	41
4. HIPÓTESE.....	42
5. MÉTODOS.....	42
5.1. Local	42
5.2. Desenho do estudo.....	42
5.3. Amostra/sujeitos	42
5.4. Critérios de inclusão	43
5.5. Procedimentos	43
5.6. Plano de análise	46
5.7. Aspectos éticos	46
6. RESULTADOS.....	47
6.1. Análise das interações medicamentosas reais identificadas.....	47
6.2. Análise dos fatores biodemográficos e clínicos capazes de influenciar a ocorrência de interações medicamentosas reais	49
6.3. Análise dos medicamentos NPF e FCV que causaram IM reais.....	53
6.4. Análise do uso dos NPF segundo a classe a que pertencem.....	54
6.5. Análise do uso dos FCV segundo a classe a que pertencem	55

6.6. Análise dos NPF segundo os tipos de medicamentos utilizados.....	56
6.7. Análise dos FCV segundo os tipos de medicamentos utilizados	56
6.8. Análise dos diagnósticos das doenças cardiovasculares	57
6.9. Análise dos escores e diagnósticos do Algoritmo de Naranjo aplicado às IM reais identificadas.....	58
7. DISCUSSÃO	59
8. CONCLUSÕES.....	70
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES	71
REFERÊNCIAS	73
APÊNDICES	89
Apêndice A - Apêndice F - Instrumento de pesquisa.....	90
Apêndice B - Tabela de classificação dos NPF.....	103
Apêndice C - Tabela de classificação dos fármacos CV	105
Apêndice D - Pacientes que utilizaram neuropsicofármacos	108
Apêndice E - Pacientes que não utilizaram NPF.....	145
ANEXOS	159
Anexo A - Termo de Confidencialidade	160
Anexo B - Carta de Anuência	161
Anexo C - Autorização de Uso de Dados.....	162
Anexo D - Carta de Anuência	163
Anexo E - Autorização de Uso de Dados.....	164
Anexo F - Carta de Anuência	165
Anexo G - Autorização de Uso de Dados	166
Anexo H - Carta de Anuência	167
Anexo I - Autorização de Uso de Dados	168
Anexo J – Comitê de Ética	169

1. INTRODUÇÃO

1.1. Justificativa e relevância do estudo

O desenvolvimento científico na área médica, principalmente em relação à farmacologia e sua tecnologia de produção, permitiu nos últimos anos a síntese de um número cada vez maior de novos medicamentos. Além do mais, conseguiu por meio do reaproveitamento dos que já estão em uso, por exemplo, reprodução de enantiômeros, superar o tempo prolongado exigido desde o início do processo de elaboração até a sua comercialização (GLEESON et al., 2012; ZHOU et al., 2015). Por outro lado, a quantidade de insucessos devido à toxicidade também vem alcançando níveis elevados (KOLA, LANDIS, 2004), tanto em relação ao fármaco em si, como principalmente por conta do manuseio inadequado, que vai desde a indicação, dispensação, preparação e até a administração do medicamento (CORONA-ROJO et al., 2009).

Nesse contexto, podemos considerar que a crescente oferta de novos medicamentos, sem a devida compreensão mais ampla de seus possíveis riscos, a complexidade das doenças e as comorbidades, termina por favorecer a evidência de uma rotina no atendimento do paciente de se utilizar um número excessivo de medicamentos, mesmo diante de doenças comuns (JOURLINK et al., 2003; McDONNELL, JACOBS, 2002).

Tem sido comum na prática clínica hospitalar se encontrar uma média de 10 medicamentos por paciente (NOLAN, OMALLEY, 1988). No Brasil um estudo retrospectivo encontrou uma média de 13 medicamentos por paciente em regime de internamento hospitalar (LOCATELLI, 2007); situações que caracterizam uma possível prática de polifarmácia, quase sempre implicada como causa importante de efeitos adversos a medicamentos em qualquer situação (KRENTZ, GILL, 2016) e ainda por facilitar a ocorrência de interações

medicamentosas (IM), e que poderão ser mais graves entre os pacientes em situações clínicas mais complicadas ou terminal (MORGAN et al., 2016).

Nos estudos em que as IM são identificadas, na maioria das vezes acometem um grande número de pacientes, causam consequências clínicas importantes e um impacto significativo sobre os custos relacionados ao tratamento. Desse modo, é um grave problema de saúde pública, possivelmente ainda pouco compreendido e muitas vezes desconhecido para uma parcela significativa de médicos (CRUCIOL-SOUZA, THOMSON, 2006). As IM são responsáveis por taxas muitas vezes elevadas de internações hospitalares, em torno de 15% no estudo realizado por PASSARELLI et al. (2005); no Brasil, um estudo transversal encontrou uma taxa de 10% (VARALLO et al., 2013).

O estudo das IM torna-se imprescindível à constituição de uma base de conhecimentos cientificamente orientados em relação à pesquisa de melhores medicamentos e principalmente, permitir ao médico a elaboração de um planejamento farmacológico mais efetivo e seguro para o paciente. Ter condições de delimitar margens de segurança mais amplas em relação ao tratamento das doenças, principalmente nas situações de maior gravidade; maior capacidade em prevenir, identificar o mais precocemente possível e intervir de modo resolutivo em relação às ocorrências de IM adversas. (BAZIRE, 2012).

Uma base de conhecimentos proporciona uma melhor escolha dos fármacos a serem associados, dando ao médico a possibilidade de também selecionar medicamentos de perfis farmacológicos compatíveis, que potencializem seus efeitos biológicos de maneira controlada, com o objetivo de produzir uma IM terapêutica. Essa necessidade poderá ocorrer num determinado momento da prática clínica em que seja necessário superar a limitação da ação farmacológica de um medicamento isoladamente, a complexidade e a gravidade de algumas doenças e no enfrentamento de situações clínicas que se apresentam resistentes aos tratamentos usuais (SUCAR, 2010).

Uma questão crucial, ainda muito pouco estudada em relação às IM e que é objeto desse estudo, diz respeito às diferenças e à importância clínica entre IM potenciais e reais. As primeiras nem sempre ocorrem na prática clínica, e muitas vezes quando são identificadas, não apresentam significado clínico de relevância. Essas interações constituem o objeto de quase todos os estudos sobre IM, e o seu valor consiste em ser uma fonte de alerta em face de possíveis ocorrências (De VANE et al., 2001; MAGRO et al., 2012; MATETI et al., 2011). Já as reais, estas realmente acontecem, e são confirmadas mediante relatos de caso bem documentados, utilizando-se um instrumento de comprovação, geralmente um algoritmo e estudos experimentais. Apresentam importância clínica significativa, uma vez que geralmente mudam o curso da doença e o efeito esperado aos medicamentos, causam complicações e podem colocar o paciente em risco de morte (DECHANUNT et al., 2014 MAGRO et al., 2012).

O estudo das IM reais ganha mais relevância, pelo fato de os “softwares” mais utilizados como fonte de informações sobre IM – e que são largamente utilizados na avaliação das prescrições médicas e nos estudos que procuram identificar IM potenciais – não serem confiáveis, pois apresentam grandes discrepâncias, necessitando de uma metodologia mais uniforme (NICOLIC, ILIC, 2013; ROBLEK et al., 2015).

As necessidades de ampliação do conhecimento sobre IM reais, especificamente em relação aos neuropsicofármacos (NPF) e fármacos cardiovasculares (FCV), são maiores ainda, devido à relevância clínica do problema. Estes últimos apresentam potencialmente uma maior possibilidade de se envolver em IM adversas, quando comparados com outras classes de medicamentos, e estas, geralmente são mais perigosas (NOLAN, MARCUS, 2000; SHARMA et al., 2014).

Quase todos os NPF são capazes de produzir efeitos e IM adversas importantes em relação ao sistema cardiovascular, podendo bloquear principalmente os canais de potássio e

prolongar a repolarização do sistema especializado de condução cardíaco, com consequente aumento do intervalo QTc do eletrocardiograma (ECG) e até ser isoladamente ou mais provavelmente através de uma IM, causador de morte súbita. Podem potencializar alguns FCV ao bloquearem os receptores alfa-1 adrenérgicos, diminuindo a tensão arterial, o fluxo sanguíneo coronário e podendo causar taquicardia reflexa (DEL ROSARIO et al., 2010; GLASSMAN, 1998; RISCH et al., 1981). Antidepressivos como os inibidores da recaptação de serotonina/noradrenalina, principalmente a venlafaxina, podem antagonizar o efeito terapêutico dos anti-hipertensivos e causar graves consequências clínicas para os pacientes (SUCAR, 2000).

Devemos considerar, também, que a possibilidade de vir ocorrer IM entre essas duas classes de medicamentos é ainda maior, pelo fato de a prevalência das doenças psiquiátricas e cardiovasculares ser elevada, requerendo tratamentos prolongados, por tempo indeterminado, aumentando a possibilidade dos NPF e os FCV serem associados num mesmo intervalo de tempo; some-se a isto, o fato de ser muito comum encontrarmos na prática clínica a ocorrência simultânea de doenças psiquiátricas e cardiovasculares (FEIGNER, 1995; PARASKEVAIDIS, KREMASTINOS, 2007; SUMMERS et al., 2010). Esse grupo de pacientes é mais vulnerável à ocorrência de efeitos adversos a medicamentos e aumento no risco de ter complicações, em cerca de 2 a 4 vezes, em relação à população geral (SHAH et al., 2005; YACH et al., 2004).

Nesse contexto, torna-se relevante identificar o maior número possível de IM reais entre os NPF e os FCV, bem como os fatores que possam influenciar suas ocorrências, de modo a permitir contribuição ao conhecimento atual sobre IM; interligar de maneira mais consistente a psiquiatria à cardiologia; permitir melhores condições clínicas e farmacológicas para elaboração de um planejamento terapêutico mais eficiente e com o menor risco possível para o paciente; principalmente por poder oferecer ao médico uma fonte de informações mais

confiável. A relevância é ainda maior, quando consideramos que esses pacientes são com mais frequência atendidos em situações clínicas desfavoráveis, em hospitais, emergências, unidades de terapias intensivas (UTI), sabendo-se que o conhecimento sobre IM reais decorrentes da associação dessas duas classes de medicamentos ainda é bastante escasso.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Identificar as interações medicamentosas reais dos neuropsicofármacos com os fármacos cardiovasculares em pacientes cardíacos hospitalizados e comparar os fatores que influenciaram suas ocorrências.

2.2. Específicos

2.2.1. Organizar um quadro com as interações medicamentosas reais identificadas, os mecanismos envolvidos e as consequências clínicas para consulta rápida e utilização em unidades de saúde.

2.3. Tópicos de estudo

2.3.1. Neuropsicofármacos.

2.3.2. Fármacos cardiovasculares.

2.3.3. Polifarmácia.

2.3.4. Doenças psiquiátricas.

2.3.5. Doenças cardiovasculares.

2.3.6. Interação medicamentosa.

2.3.7. Interação medicamentosa dos neuropsicofármacos com os fármacos cardiovasculares.

2.3.8. Interação medicamentosa potencial.

2.3.9. Interação medicamentosa real.

2.3.10. Impacto econômico das interações medicamentosas.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Evolução do conceito e definição de neuropsicofármaco e fármaco cardiovascular

Em função da imprecisão dos dados, torna-se difícil determinar o início dos estudos sobre os fármacos utilizados no tratamento das doenças mentais. Mas podemos delimitar como marco inicial, o momento da definição e classificação formal publicada no ano de 1892 quando Kraepelin criou a denominação farmacopsicologia, tendo como base a observação da relação do efeito farmacológico com a resposta clínica (HEALY, 1993). Em seguida, encontramos a utilização e o relato sobre o lítio no tratamento da mania por Cade em 1949, o primeiro experimento com a clorpromazina em pacientes esquizofrênicos em 1952 por Delay e Deniker, seguido pela síntese e utilização do meprobamato no tratamento da ansiedade em 1954, depois o clordiazepóxido em 1957 e, posteriormente, todo um seguimento de novos benzodiazepínicos como o diazepam, entre inúmeros outros que o seguiram e propiciaram um grande avanço no tratamento dos transtornos de ansiedade. A iproniazida em 1957 e a imipramina em 1958 utilizadas no tratamento da depressão, completaram esse primeiro ciclo de desenvolvimento nessa área da farmacologia (BARCIA, 1998; DALAY, DENIKER, 1956; DOMINO, 1999).

A partir dessa fase inicial, observamos um desenvolvimento linear em relação a estes fármacos, até os dias atuais e de modo atrelado ao desenvolvimento do conhecimento em farmacologia e neurobiologia das doenças mentais, principalmente no final do século XX e início do atual (BAUMEISTER, HAWKINS, 2005; LÓPEZ-MUÑOZ et al., 2012). Paralelo a esse desenvolvimento, foram sendo criadas denominações e classificações mais adequadas aos seus efeitos farmacológicos e clínicos. O termo psicofarmacologia foi utilizado pela primeira vez por Thorner de forma isolada em uma publicação de 1935 (LEHMANN, 1993), tentando adequar o termo inicial proposto por Kraepelin, às novas fronteiras do conhecimento.

Com o passar do tempo e evolução do conhecimento, esse termo foi se consolidando juntamente com os termos psicotrópicos e psicofármacos, definidos como as drogas que agem diretamente sobre as funções psíquicas. A partir da consolidação dessa definição, ao longo do tempo foi ocorrendo uma grande variedade de definições, no entanto, estas não alteraram de forma significativa a definição inicial consolidada, ocorrendo apenas, pequenas variações na denominação de um aspecto ou outro relacionados ao campo biológico, psicológico ou clínico (BARES, ARRIETA, 2005; DUNNINGHAM, 1980). Entretanto, de forma pioneira e mais em acordo com os avanços científicos nessa área, é fundado em Zurique na Suíça no dia 2 de setembro de 1957, o Colégio Internacional de Neuropsicofarmacologia, como a primeira entidade oficial a utilizar esse termo ao invés de psicofarmacologia (BAN, 2006).

A base de cientificidade para sustentar a denominação de neuropsicofarmacologia – e portanto o uso do termo neuropsicofármacos para esses medicamentos utilizados no tratamento das doenças mentais, ao invés de psicotrópicos ou psicofármacos – vem cada vez mais se consolidando, em função do acúmulo cada vez maior de evidências.

Tudo isso originado como consequência do desenvolvimento recente de sofisticadas tecnologias de produção de novos fármacos, aumento acelerado do desenvolvimento das

neurociências e da evolução da metodologia dos ensaios clínicos, para avaliar de maneira mais fidedigna a utilização desses medicamentos atualmente aprovados para comercialização com base em dados originados de estudos randomizados, duplo-cego, com grupos paralelos e controlados com placebo (LEON, 2011).

Em que pese termos hoje um grande avanço do conhecimento – e a utilização do termo neuropsicofarmacologia em títulos de revistas de alto fator de impacto, livros, capítulos de livros e citações em artigos científicos – no conteúdo pouco se utiliza o termo neuropsicofármacos (NPF) e até o limite de nossa revisão, não encontramos a sua definição, mas sim a de psicotrópicos ou psicofármacos (CUMMINGS, 2006; VOICU et al., 2012). A evolução do conceito baseado no conhecimento atual torna necessário o emprego do termo NPF de modo oficial, uma vez que expressa mais fidedignamente as características farmacológicas e clínicas dessa classe de medicamentos. Na falta de consenso e fundamentado em conhecimentos disponíveis explicitados, podemos sugerir a definição de neuropsicofármacos como sendo os medicamentos que atuam diretamente sobre o sistema nervoso central (SNC) através de uma ação químico-eletrofisiológica, produzindo efeitos sobre as emoções, comportamentos e cognição, com ações secundárias em quase todos os sistemas do organismo, podendo produzir efeitos adversos graves.

Nesse contexto de evolução do conceito, a neuropsicofarmacologia estudaria os NPF utilizados no tratamento das doenças mentais; a neurofarmacologia, os neurofármacos utilizados no tratamento das outras doenças do sistema nervoso; e a psicofarmacologia, as drogas lícitas e ilícitas de abuso com ação no SNC sem utilização terapêutica (SPECTOR, SULSER, 2002; SUCAR, 2010). Em relação aos fármacos cardiovasculares a definição e a classificação já são bastante consolidadas, sendo definidos como medicamentos que afetam o grau de contração e o ritmo cardíaco, o diâmetro dos vasos e o volume sanguíneo (REILLY, JACKSON, 2012).

3.2. Definição e implicações clínicas em relação à polifarmácia

A definição de polifarmácia, ao contrário do que já está estabelecido em relação às suas implicações clínicas, ainda carece de um maior consenso, principalmente em relação ao número de medicamentos e denominações. A maioria dos estudos a define como sendo a prescrição de cinco ou mais medicamentos simultaneamente (JOKANOVIC et al., 2015; KRENTZ, GILL, 2016). No entanto, encontramos definições mais rigorosas em relação ao número de medicamentos e as suas especificações. Nesse âmbito, a polifarmácia é definida como sendo a prescrição de pelo menos um medicamento desnecessário simultaneamente a outros considerados necessários (COLLEY, LUCAS, 1993).

Outras definições se diferenciam por estabelecer um intervalo no número de medicamentos utilizados, acrescido de uma subdenominação; definindo polifarmácia como sendo a prescrição de cinco a nove medicamentos e de polifarmácia excessiva, a que utiliza dez ou mais fármacos (HERR et al., 2015). Em relação à neuropsicofarmacologia encontramos uma denominação específica, na qual polifarmácia é definida como sendo a prescrição de dois ou mais NPF (KUKREJA et al., 2013), confirmando a regra de uma extensa variação de definições sobre o tema.

Há pelo menos 24 definições sobre polifarmácia, inclusive uma, que altera a sua denominação por completo, em que substitui o termo polifarmácia por prescrição extraordinária, a qual corresponde à prescrição grosseiramente excessiva ou não benéfica para o paciente (GILLETE et al., 2015). Nesse contexto de divergências e na ausência de uma definição mais consensual, sugerimos com base no conhecimento disponível, que polifarmácia poderia ser definida como sendo a prescrição de dois ou mais medicamentos sem que se observe em pelo menos um deles sua necessidade real de uso e/ou sua compatibilidade farmacológica com algum dos demais medicamentos e com a condição clínica geral e específica do paciente. Esta definição poderia preencher uma lacuna existente em relação às

definições anteriores, uma vez que somente o número de medicamentos, poderia ser irrelevante, já que existem situações de múltiplas doenças ou da necessidade de utilização de vários medicamentos, desse modo, o que poderia ser, de fato, o diferencial seria o número de medicamentos utilizados sem a devida ponderação de sua necessidade real de uso e a falta de avaliação dos seus perfis farmacológicos de compatibilidade, bem como a verificação de sua adequação em relação à condição clínica geral e específica do paciente; diferenciando, dessa maneira, do uso de vários medicamentos de forma planejada, compatível e adequadamente gerenciada.

A polifarmácia é um grande desafio para a medicina, em função de suas extensas e significativas implicações no cuidado ao paciente, desde a eficácia do planejamento terapêutico, até o problema de elevação dos custos para os indivíduos, hospitais e governos. No Canadá um estudo feito entre pacientes em tratamento com antirretrovirais, 32,2% estavam utilizando cinco ou mais medicamentos, tendo os autores chegado à conclusão de que a polifarmácia foi um fator importante na diminuição da eficácia e tolerância a esses medicamentos (KRENTZ, GILL, 2016). A polifarmácia pode ser um fator importante na re-hospitalização do paciente. Sganga et al. (2015) encontraram uma incidência de 39,1% no intervalo de um ano, mas não observaram uma associação significativa com a mortalidade, que foi de 9,7% entre os que fizeram uso de polifarmácia, e de 6,2% entre os que não fizeram.

Em relação à neuropsicofarmacologia, apesar do grande avanço do conhecimento nos últimos anos, a prática da polifarmácia tem aumentado na psiquiatria, com uma prevalência que varia de 13% a 90% (KUKREJA et al., 2013). Kinqsbury et al. (2001) fizeram uma revisão em que constataram a existência de uma prática de polifarmácia irracional muito alta no tratamento dos pacientes psiquiátricos graves e em outras especialidades, principalmente entre os doentes crônicos e idosos. Na clínica cardiológica a prática da polifarmácia também é comum. Segundo von Lueder e Atar (2014), nas duas últimas décadas, essa prática tem

aumentado e representa um risco importante para a ocorrência de reações adversas, overdose acidental, não adesão à medicação e interações medicamentosas adversas, principalmente nos pacientes com insuficiência cardíaca.

Em uma revisão com pacientes hipertensos Muket e Ferdinand (2016) encontraram uma prevalência da prática de polifarmácia em 42% dos pacientes e, entre os mais velhos, 13% tomavam 10 medicamentos ou mais. De um modo geral, podemos considerar que há um consenso de que a prática da polifarmácia tem crescido e que é um dos principais riscos para ocorrência de efeitos adversos, intolerância aos medicamentos, aumento dos custos e principalmente interações medicamentosas adversas.

3.3. Considerações gerais, definição, classificação, importância do estudo sobre interações medicamentosas e impacto econômico

3.3.1. Considerações gerais

As IM começaram a ser identificadas e requeridas como objeto de estudo a partir das pesquisas sobre antídoto, antagonismo e sinergismo farmacológico. Até recentemente, a base de seu estudo era quase que totalmente empírica. Um dos primeiros relatos de IM com um NPF foi sobre a potencialização do efeito dos barbitúricos, publicado em 1951 (GRAHAM et al., 1951). Em 1965 foi publicado um artigo sobre a importância da estimulação e inibição das enzimas sobre o metabolismo dos medicamentos (BURNS, CONNEY, 1965). Ainda nesse ano Dollery (1965) deu importante contribuição ao fazer uma minuciosa descrição sobre as IM capazes de ocorrer com os medicamentos anti-hipertensivos. Shepherd (1965) publica um artigo onde faz diversas considerações sobre as possibilidades de IM do álcool e das anfetaminas com os barbitúricos. Em 1967 é publicado um dos primeiros artigos bem documentados sobre as IM dos psicofármacos com medicamentos anestésicos (SCHMIDT, ROTH, 1967).

Em 1971 é publicado um pequeno artigo em que os autores analisam, sem especificações, os riscos e os prováveis mecanismos envolvidos nas IM, estabelecendo um importante referencial para os estudos posteriores e o desenvolvimento do conhecimento nessa área da farmacologia (SALOMON et al., 1971). Risch et al. (1981) publicam um estudo pioneiro dividido em duas partes, sobre as interfaces das IM dos psicofármacos com os medicamentos utilizados na cardiologia, descrevendo as diversas possibilidades e mecanismos de suas ocorrências. Em 1983 é publicada a primeira edição do livro “Drug Interaction Facts”, contendo um número muito grande de evidências e conjecturas sobre possíveis IM entre todas as classes de medicamentos e, até hoje, serve como referência e fonte de pesquisa (TATRO et al., 1983). Logo em seguida, em 1989 é publicado o livro “Drug Interactions in Psychiatry”, em que os autores descrevem um número grande de IM dos psicofármacos com os diversos medicamentos utilizados em outras especialidades, principalmente com os da cardiologia, e viria a se tornar um livro de referência pelo seu melhor nível de cientificidade (CIRAULO et al., 1989).

Em relação aos estudos brasileiros sobre o tema, destacam-se duas publicações no formato de livro que se estabeleceram como referências, o primeiro publicado em 1998 e denominado “Interações farmacológicas com drogas psiquiátricas”, sendo a primeira e a mais bem estruturada obra sobre o tema produzido no Brasil até aquela data (MARCOLIN, 1998), e a segunda em 2003, com o título “Fundamentos de interações medicamentosas: dos psicofármacos com medicamentos de outras especialidades”, contendo todo um roteiro para o estudo e a pesquisa sobre o tema (SUCAR, 2003). Em paralelo aos dois livros de referência, encontramos um número significativo de artigos sobre IM potenciais, com destaque para o estudo publicado por Masci et al. (1981) intitulado “Interação medicamentosa em psiquiatria: uma variante relevante para o médico”, por ser, muito provavelmente, o primeiro estudo publicado sobre o tema a despertar o interesse pelo assunto entre os médicos brasileiros.

No momento atual de desenvolvimento da medicina e da farmacologia, o estudo das IM constitui um conhecimento imprescindível para o exercício de uma prática clínica fundamentada numa margem de segurança mais ampla, e numa real efetividade do planejamento terapêutico, dando ao clínico um referencial de conhecimentos cientificamente orientado, que o capacita a uma escolha mais assertiva e compatível dos medicamentos, em função da avaliação de compatibilidade de seus perfis farmacológicos entre si, em relação às condições gerais do paciente e de sua individualidade (BAZIRE, 2012; CIRAULO et al., 2007; SUCAR, 2011). No entanto, o desenvolvimento desse conhecimento ainda é lento e insuficiente para a realidade atual, principalmente por conta da limitação dos estudos, quase todos baseados sobre IM potenciais, realizados através da avaliação de prescrições arquivadas, através do cruzamento de informações sobre a compatibilidade dos medicamentos entre si, de acordo com alguma fonte de dados selecionada para o estudo. Glassman et al. (2002) verificaram que os profissionais de saúde, mesmo os que trabalham em hospitais, não tinham um preparo suficiente para lidar com essa questão. Tal fato aponta para uma grande deficiência na formação médica, principalmente se considerarmos que as IM são perfeitamente evitáveis e, portanto passíveis de prevenção (KO et al., 2008). Além do mais, há IM que produzem efeitos adversos graves e que podem causar a morte do paciente, exigindo do médico um sólido conhecimento, de modo a ser capaz de identificar o mais rápido possível os pacientes em risco (OGA, BASILE, 1994).

Mais recentemente, com o desenvolvimento acelerado da biologia molecular, iniciou-se uma linha de pesquisa para identificar marcadores biológicos que alertem com antecedência, a possível capacidade de um medicamento causar indução de gene, ainda na fase de experimentação do produto (HENNESSY, FLOCKART, 2012; LIDDLE, ROBERTSON 2003; LIEBLER, GUENGERICH, 2005). Adicionalmente Schmidt et al. (2013) identificaram pares de fármacos novos, candidatos ao tratamento de glioblastoma

multiforme, e propuseram a possibilidade de se utilizar biomarcadores de transcrição prospectivamente, com a finalidade de prever IM em casos individuais.

Alguns outros avanços vêm ocorrendo em relação às isoenzimas metabolizadoras do citocromo P450 (CP450) e suas isoformas (SKINER et al., 2003). Grande parte dos estudos sobre IM potenciais centra-se no metabolismo dos medicamentos mediado pelo CP450. Com efeito, 95% dos medicamentos disponíveis para as terapias farmacológicas são metabolizados por essas isoenzimas, a 2D6 metaboliza em torno de 25% desses medicamentos e a 3A3/3A4 em torno de 35%, podendo haver ainda, a interferência do polimorfismo de gene das isoenzimas que resulta em taxas mais lentas ou mais rápidas de atividade metabólica (YANG et al., 2010). Outra frente de estudos que tem contribuído para um melhor entendimento sobre as IM é a que demonstra erros de prescrição, que terminam em grande parte em IM indesejáveis, geralmente em função do clínico não avaliar as incompatibilidades do perfil farmacológico dos medicamentos entre si e destes com o quadro clínico geral do paciente (KO et al., 2008; PEYRIERE et al., 2003; SUCAR et al., 2002).

Outro aspecto do estudo das IM igualmente importante, mas que se desenvolve lentamente é o das interações dos medicamentos convencionais disponíveis com os alimentos e os fitoterápicos. As interações medicamento-alimentos ocorrem mecanicamente em função da alteração do transporte gastrointestinal e do metabolismo, e/ou da distribuição sistêmica, metabolismo e excreção (ÖTLES, SENTURK, 2014). Desse modo, uma avaliação clínica geral e detalhada, acompanhada do perfil alimentar do paciente, é fundamental para identificação de possíveis riscos ao se prescrever os medicamentos (NICOTERI, 2016). Por outro lado, os fitoterápicos também devem merecer toda a atenção, pela possibilidade de produzirem IM até mesmo graves, como no caso do *Hypericum perforatum*, que é capaz de induzir potentemente várias isoenzimas do CP450 e a glicoproteína -P (RUSSO et al., 2014).

De um ponto de vista mais amplo, podemos considerar que as IM constituem no momento atual um importante problema de saúde pública, uma vez que são responsáveis por um número significativo de intercorrências, danos, internações hospitalares, tempo prolongado de hospitalização, mortes e elevação nos gastos com a assistência em saúde, tanto para os indivíduos, como para os governos, entre diversos outros problemas (MOURA et al., 2009; RIEGER et al., 2004).

3.3.2. Definição

A definição de IM apresenta uma ampla variação na sua formulação, no entanto, o conteúdo se mostra uniforme em relação à especificação do objeto, não contendo nenhuma contradição que caracterize uma inconsistência. Hartshorn e Tatro (1994) editores de uma das fontes mais consultadas em todo o mundo sobre IM, a definem como sendo “o fenômeno que ocorre quando os efeitos e/ou a farmacocinética de um fármaco são alterados pela coadministração prévia ou de um segundo fármaco”. Afirmam que a definição operacional pode variar, como por exemplo, a utilização do termo IM exclusivamente nos casos de reações adversas, não incluindo as interações benéficas, fato que constatamos seguindo as ideias expressadas por Schalekamp (1997), que define IM como sendo a influência farmacocinética ou farmacodinâmica de um medicamento sobre o outro, e que pode resultar em efeitos com eficácia reduzida ou toxicidade elevada.

Lisboa (2001) descreve em seu artigo a definição de IM como sendo a “interferência de um fármaco ou nutriente sobre a ação do fármaco com que interage, tendo como resultado um efeito farmacológico ou uma resposta clínica fora da expectativa estabelecida em relação ao efeito ou resposta clínica esperada para o fármaco isoladamente”. Nesse sentido, e de forma mais sucinta, Laki et al. (2013) definem IM como sendo “um processo durante o qual, o destino de uma droga no corpo ou as suas propriedades farmacológicas, são alteradas por um

fator de influência”. Já a definição estabelecida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil, baseada na instrução normativa nº 14, de 2009, define IM de modo bastante amplo e especificando todos os detalhes, afirmando que “trata-se de resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação de medicamentos com outros medicamentos”. Afirma ainda que poderão ocorrer com alimentos, substâncias químicas ou doenças, e continua ressaltando que pode resultar em um aumento ou diminuição da efetividade terapêutica, como também, poderá originar novos efeitos terapêuticos.

Em seu livro “Fundamentos de interações medicamentosas”, Sucar (2011) estabelece uma definição mais ampla, no sentido de também considerar as IM benéficas, seguindo a observação feita por Hartshorn, Tatro, (1994), mas também, com mais especificidade, por entender que a denominação de IM somente deveria ser dada às ocorrências no interior do organismo e as que ocorrem no recipiente deveriam ser denominadas de incompatibilidade físico-química. Em seu livro de neuropsicofarmacologia, Sucar (2010) define IM terapêutica como sendo a associação de medicamentos compatíveis entre si, com a finalidade de produzir um efeito terapêutico que supere a ação farmacológica de um medicamento isoladamente, diante de uma doença ou situação clínica de maior complexidade.

3.3.3. Classificação

Esta parte dos estudos sobre as IM parece ser ainda pouco explorada e carecendo de um melhor consenso sobre uma classificação definitiva e unificada. Hartshorn, Tatro (1994) estabeleceram uma classificação simplificada, baseada no mecanismo da interação: as farmacocinéticas, decorrentes das interferências dos fármacos sobre os outros no momento da absorção, ligação às proteínas plasmáticas, metabolismo, excreção, e as farmacodinâmicas, que ocorreriam no local de ação dos fármacos. FUHR et al. (2008) acrescentam uma terceira categoria que seria a farmacêutica ou química, de ocorrência no recipiente fora do organismo.

Em concordância com o desenvolvimento do conhecimento sobre o tema, foi proposta uma quarta categoria para ser acrescida à classificação anterior que seria a de transporte, caracterizada pela interação que ocorre no momento do deslocamento do fármaco nos tecidos, através de um transportador como faz a glicoproteína-P (HUANG et al., 2007).

A maioria dos livros clássicos sobre o tema adota a classificação mais simplificada, classificando as IM em farmacocinéticas e farmacodinâmicas (BAZIRE, 2012; CIRAULO et al., 2005). HANSTEN (1989) tentou, mas não teve muita aceitação, a criação de uma nova categoria de IM denominada de mista, caracterizada pelo fato de um medicamento exercer dois ou mais efeitos sobre o outro através de mecanismos diferentes. No Brasil, Marcolin (1998) no seu livro “Interações Farmacológicas com Drogas Psiquiátricas” adota a classificação simplificada dividida em IM farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Sucar (2011) no livro “Fundamentos de Interações Medicamentosas” sistematiza o conhecimento disponível e propõe uma classificação mais ampla: (a) quanto ao tipo de associação: pré-fixadas, quando os medicamentos estão juntos no mesmo produto, pós-fixadas, quando os medicamentos são utilizados separadamente e ocasional, quando o paciente utiliza um medicamento por conta própria estando tomando outros prescritos pelo médico; (b) quanto ao local: interna, quando ocorre no interior do organismo ou externa, quando ocorre no recipiente e é chamada de incompatibilidade físico-química; (c) quanto ao desfecho clínico: terapêuticas, quando os medicamentos são associados para ampliarem suas ações farmacológicas, e adversas ou acidentais, quando produzem efeitos indesejáveis; (d) quanto ao tempo: imediatas, quando ocorrem no início da exposição aos medicamentos, em torno de até uma semana, e tardias quando ocorrem a partir da segunda semana; (e) quanto ao mecanismo: farmacocinéticas, quando ocorrem nas ações do organismo sobre os medicamentos (absorção, distribuição, ligação às proteínas plasmáticas, metabolismo e excreção); farmacodinâmicas, quando ocorre no momento da ação do medicamento sobre o

organismo no local de ação, e mistas, quando ocorrem por ocasião da presença de duas ou mais dessas ações; (f) quanto ao risco clínico: menor, quando as alterações produzidas são de pouco risco, são reações adversas mais facilmente contornadas; tipo moderado, quando as reações causam alterações clínicas significativas, com risco de ocorrer complicações mais graves, e o tipo maior, quando as alterações adversas são tão graves, que poderão ocorrer danos, sequelas e a possibilidade real do paciente ir a óbito.

3.3.4. Importância do estudo sobre interações medicamentosas e impacto econômico

A questão das IM constitui um tema relevante no contexto da prática clínica, expressa, nos dias atuais, um conhecimento fundamental para aperfeiçoar o planejamento terapêutico farmacológico e garantir a segurança do paciente. O atual estágio de desenvolvimento da medicina exige do médico um conhecimento à altura da sua complexidade, principalmente se considerarmos que as IM são uma das principais causas evitáveis de reações adversas a medicamentos, responsável por 30% dessas ocorrências entre os pacientes hospitalizados (KUHLMANN, MUCK, 2001). Em um hospital com 450 leitos, na Espanha, Perez et al. (2007) observaram que as IM foram responsáveis por cerca de 29% das intercorrências. Bonetti et al. (2000) observaram que reações adversas a medicamentos foram responsáveis por 6% das hospitalizações, sendo que 20% destas por conta de IM. Nos Estados Unidos da América, cerca de 1% do total das hospitalizações são devidas às IM (PIRMOHAMED et al., 2004).

No Brasil Cruciol-Souza e Thomson (2006) observaram que 49,7% dos pacientes internados em um hospital universitário com 300 leitos apresentaram algum tipo de IM potencial, outro realizado em um hospital público observou uma incidência de 11% de IM potenciais, entre os 589 pacientes selecionados (MOURA et al., 2009). Melo (2010) observou que 58% dos pacientes internados no setor de clínica médica do hospital universitário da USP,

apresentaram algum tipo de IM potencial. Varallo et al. (2013) observaram, entre os pacientes internados em um hospital privado, que 33,9% destes, apresentaram pelo menos uma IM potencial. Em um hospital universitário de Porto Alegre, Pivato Júnior et al. (2009) fizeram um levantamento de 128 fichas de prescrições e encontraram 79,7% de IM potenciais.

O problema das IM torna-se mais importante, ainda, no setor de emergências dos hospitais, uma vez que a precariedade do estado clínico do paciente supostamente poderá aumentar os riscos de vir ocorrer reações adversas a medicamentos, principalmente quando decorrente de IM com fármacos de faixa terapêutica mais estreita, em que o medicamento poderá apresentar reação adversa, mesmo com variações mínimas de sua dosagem. Nesse sentido, De Paepe et al. (2013) observaram que entre os 80 pacientes admitidos no departamento de emergência de um hospital, 37 apresentaram reação adversa a medicamentos, sendo que em 15 deles, decorrentes de IM. Estudo realizado em sete hospitais de ensino no Brasil observou que 7,7% das internações entre os pacientes que estavam submetidos à nutrição enteral em um regime de 12h foram devidas às interações dos medicamentos utilizados com a nutrição enteral, (REIS et al., 2014).

Os cuidados e a importância das IM em relação ao atendimento ambulatorial são igualmente relevantes para a efetividade do tratamento e segurança do paciente. Nesse sentido, Montastruc et al. (2012), analisando um banco de dados de farmacovigilância, com o objetivo de quantificar a importância das IM potenciais na ocorrência de reações adversas aos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), observaram que 41% dessas reações eram devidas a IM, e que, entre estas, 52,9% foram classificadas como graves.

Uma questão vital e provavelmente ainda pouco explorada em relação ao tema das IM, diz respeito à formação médica, a possível carência de conteúdos sobre o tema e a consequente dificuldade desses profissionais em prevenir, identificar precocemente e intervir de modo efetivo nessas ocorrências. Nesse sentido, Leape et al. (1995) observaram em uma

amostra que 29% das reações adversas causadas por medicamentos, foram consequência da falta de conhecimentos por parte dos médicos sobre os medicamentos utilizados e sobre IM. Em 12% das ocorrências, o fator preponderante foi a falta de conhecimento sobre a condição clínica geral dos pacientes.

Em determinadas situações clínicas de maior complexidade, o médico poderá concluir que o benefício da utilização de determinados medicamentos, se sobrepõe aos riscos de potenciais IM adversas e continuar o tratamento. Nesse caso, deverá redobrar os seus cuidados (BECKER et al., 2007) e não perder de vista que os fatores de risco podem ser previstos, tais como: polifarmácia, idade avançada, doença crônica, déficit na função hepática e renal entre outros (MARTIN et al., 2002). Ter como referência o fato de que a chance de vir ocorrer IM, aumenta 2,8 vezes para cada medicamento introduzido no esquema terapêutico e que pode chegar a 100%, quando se utiliza oito ou mais medicamentos (JANCHAWEE et al., 2005).

Até pouco tempo, o estudo das IM concentrava-se quase que exclusivamente no mecanismo farmacocinético para explicar as ocorrências adversas, não dando muita importância às que podiam ocorrer em relação à farmacodinâmica, os mecanismos mistos e as que ocorriam no recipiente, quando da associação de medicamentos através da administração intravenosa de fluidos. Mais recentemente, Kulkarni et al. (2013), num estudo observacional prospectivo, identificaram numa amostra de 204 prescrições de pacientes hospitalizados que entre as IM potenciais identificadas, 42% foram por mecanismos farmacocinéticos, 24% por farmacodinâmicos e 34% por mecanismos desconhecidos. Reforçando ainda mais essa necessidade de ampliação do conhecimento sobre os mecanismos envolvidos nas IM, para além da visão restrita quase que especificamente ao metabolismo, Juárez-Cedillo et al. (2016), numa amostra com pacientes também hospitalizados, observaram que das 35 interações

potenciais identificadas, 23 foram por mecanismos farmacodinâmicos e 12 por farmacocinéticos.

Compreender a questão das IM de maneira mais ampla contribui para o aperfeiçoamento da terapêutica farmacológica, dando-lhe mais resolutividade com mínimos riscos de efeitos adversos. As IM vistas quase que exclusivamente por meio da interferência nas isoenzimas do CP450 limitam o estudo, não se sustentam ante a literatura disponível e possivelmente adquire um caráter mais ideológico, no sentido de não ampliar a visão do médico em relação à totalidade das ocorrências possíveis com determinado medicamento, podendo induzir a um falso perfil de compatibilidade e de segurança. Corroborando essa vertente mais ampla possível, Goon et al. (2016) em um estudo in vitro e in vivo, identificaram 35 IM reais induzidas através da difosfato de uridina glucoronosiltransferase, colocando o sistema metabólico mediado pelas uridinas, como um mecanismo a ser considerado para além das isoenzimas hepáticas. Além do mais, Palani e De Martin (2016) demonstraram que as diretrizes atuais em relação às IM através da interferência no metabolismo eram bastante limitadas.

As evidências são cada vez mais concordantes em reconhecer a importância das IM para o desenvolvimento da prática clínica: ajudando na formulação de novos medicamentos com melhor perfil de tolerabilidade, minimizando os riscos de reações adversas, melhorando a efetividade farmacológica e garantindo mais segurança para o paciente (SUCAR, 2011); em alertar o clínico no sentido de observar melhor o perfil de compatibilidade dos medicamentos que serão utilizados e a condição clínica geral do paciente, já que a ocorrência de IM tende, provavelmente, a aumentar na presença de doenças coexistentes, número de medicamentos prescritos e produzir reações adversas mais graves (MARENGONI, ONDER, 2015).

Outra questão importante em relação às IM, diz respeito às implicações destas sobre os gastos da assistência em saúde. Nesse sentido Taylor et al. (2013) constataram que os dados

sobre os custos relacionados às IM são inconsistentes, eram difíceis de serem quantificados, em função de diversos fatores de interferência no controle. No entanto, é predominante na literatura, de maneira quase que consensual, que as IM em função de diversos fatores, entre os quais o maior número de complicações e tempo de permanência de hospitalização entre outros, aumentariam os custos de assistência em saúde. Com efeito, um estudo de coorte retrospectivo realizado nos Estados Unidos da América, os autores concluíram que houve um aumento significativo nos custos do tratamento com duloxetina, devido a sua maior frequência de IM em relação à pregabalina (JOHNSTON et al., 2013). Dionne et al. (2013) encontraram uma associação significativa entre IM relacionadas com benzodiazepínicos e o aumento dos custos de cuidados de saúde. Corroborando com esses estudos, Pergolizzi et al. (2014) ressaltaram que as IM podem resultar em custos desnecessários, e que por outro lado, a prevenção dessas ocorrências poderiam reduzir os custos.

3.4. Diferenciação, definição e importância clínica das interações medicamentosas potenciais e reais

Para que o conhecimento sobre as IM avance em relação ao seu estágio atual, parece ser fundamental que se estude com mais frequência e qualidade as questões relacionadas à diferenciação e importância clínica das IM potenciais e reais. Praticamente quase todos os estudos disponíveis são sobre as IM potenciais, com o objetivo de identificar a frequência e os possíveis fatores de risco associados, mediante a avaliação de uma série de prescrições registradas em receituários ou prontuários médicos, tendo como referência alguma fonte de informação no formato de um “software” (MAGRO et al., 2012; ROBLEK et al., 2015). Essas interações geralmente não ocorrem na prática clínica na frequência elevada com que são supostamente identificadas, ficam restritas a uma condição teórica ou, quando aparecem,

apresentam pouca ou quase nenhuma importância clínica. Quando acontece de ter, raramente se consegue uma avaliação reprodutível (DUNN et al., 2012; FUHR, 2000).

Vários estudos colocam em dúvida o valor científico real das fontes de informações requisitadas, geralmente “softwares” contendo uma quantidade de dados muito grande. Alegam os autores uma fraca correlação entre as fontes e a grande discrepância em número e relevância das IM potenciais identificadas por esse meio (NIKOLIC, ILIC, 2013; ROBLEK et al., 2015). Essas interações geralmente identificadas numa frequência muito grande, ao que tudo indica, devem ser compreendidas apenas como uma referência, no sentido de alertar os médicos em relação às possibilidades de virem ocorrer IM adversas, que poderão causar complicações, danos e até levar a um desfecho fatal, já que supostamente, a maior parte dos médicos ainda não está preparada de modo adequado para lidar com esse problema (CRUCIOL-SOUZA, THOMSON, 2006; MATETI et al., 2011).

As IM reais são as que realmente acontecem na prática clínica, quase sempre numa proporção bem menor do que as potenciais, sendo identificadas através de relatos de caso bem documentados, de preferência utilizando-se o algoritmo de Naranjo e depois corroboradas por estudos experimentais e vice-versa. Geralmente são de grande significado clínico, porque modificam o curso esperado da doença e os efeitos dos medicamentos (DECHANONT et al., 2014; NARANJO et al., 1981). A importância do seu significado clínico se fundamenta em dados originados do processo de exposição-resposta (NIKOLIC, SAVIC, 2012). Nesse sentido, Weiss et al. (2003) propuseram que os possíveis mecanismos envolvidos nas interações e elucidados in vitro possam servir para produzir estudos focados “in vivo”.

Em função das questões levantadas, observamos que os estudos que buscam identificar IM potenciais e reais, de fato, apresentam quase sempre discordâncias, tanto em relação à incidência quanto aos fatores de risco. Doan et al. (2013) num estudo prospectivo de coorte de 16 semanas com pacientes hospitalizados, encontraram em 80% dos pacientes dessa

população algum tipo de IM potencial. Ismail et al. (2013) encontraram 52,8% de pacientes com pelo menos uma IM potencial numa amostra com 400 pacientes hospitalizados. Martinez-Mugica (2015) encontrou pelo menos uma IM potencial em 40% dos participantes incluídos no estudo.

Em relação às IM reais, observamos que a incidência de suas ocorrências é muito menor, Marusic et al. (2013) encontraram em uma população de idosos hospitalizados uma incidência de 9,5% de IM reais, em que pese ser uma população supostamente de risco para a ocorrência de efeitos adversos a medicamentos, contra 85% de IM potenciais identificadas. Em outro estudo de revisão sistemática e metanálise, a prevalência mediana de IM reais responsáveis pelo internamento hospitalar foi de 1,1% e de 22,2% entre os que deram entrada por conta de reações adversas a medicamentos (DECHANONT et al., 2014). De um modo geral, esses exemplos reforçam a necessidade de se investir mais esforços no estudo de IM reais, a fim de constituir, junto com o conhecimento já bastante robusto das IM potenciais um conhecimento mais amplo e cientificamente orientado.

3.5. Características e importância clínica das interações medicamentosas dos neuropsicofármacos com os fármacos cardiovasculares

A relação da psiquiatria com a cardiologia é extensa e amparada por um conjunto de evidências de grande relevância clínica, principalmente por envolver um conhecimento avançado sobre fatores de risco, diagnóstico, comorbidades e tratamento. Estudos bem conduzidos são concordantes em relação à prevalência elevada de pacientes com transtornos mentais e doenças cardiovasculares simultaneamente, e que estes pacientes apresentam um aumento de 2,5 a 4 vezes maior de terem complicações clínicas (SHAH et al., 2005; YACH et al., 2004). Em um estudo prospectivo com 31.495 pacientes adultos, Hamer et al. (2010)

encontraram uma forte combinação de hipertensão arterial, doença cardiovascular total e transtornos mentais em relação a um maior índice de mortalidade.

Entre os pacientes acometidos de infarto do miocárdio, aproximadamente 65% dos entrevistados relataram sintomas depressivos e o diagnóstico de depressão maior foi confirmado em até 22% destes pacientes (GUICK et al., 2001). Mais recentemente Altinas et al., (2014) encontraram entre os pacientes acometidos de doença coronariana uma prevalência de depressão em torno de 41%.

Barefoot et al. (1996) em um estudo sobre pacientes com depressão e doença coronária, observaram que estes apresentavam um risco maior de mortalidade em relação aos pacientes não deprimidos em torno de 29%. Em outro estudo mais recente sobre a mortalidade de pacientes com transtornos mentais na Finlândia, compreendendo o período de 1996-2010, Lumme et al. (2016) observaram que a razão da taxa de mortalidade em comparação com a população total, era 3,48 vezes maior em relação aos homens e 3,75 em relação às mulheres, tendo entre outras causas implicadas, a presença de doenças cardiovasculares. Considere-se ainda, que a doença cardiovascular isoladamente se mantém como uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo (SCIBONA et al., 2014). Tais fatos reforçam ainda mais a necessidade de se ampliar os conhecimentos sobre essas duas especialidades médicas em todos os seus aspectos, principalmente em relação às melhores práticas de terapêutica farmacológica.

Quase todos os NPF podem interferir no sistema cardiovascular, podendo antagonizar ou potencializar os efeitos dos FCV. Podem bloquear os canais de potássio, prolongando o tempo de repolarização e consequente aumento do intervalo QTc do ECG com risco de ocorrer arritmias e até morte súbita. Poderão bloquear os receptores alfa-1 adrenérgicos e provocar hipotensão ortostática, taquicardia e baixo fluxo sanguíneo

coronariano (BROWN et al., 1999; GLASSMAN, 1998; RABKIN, 2015; SCHIMID et al., 2004; WELCH, CHUE, 2000).

É possível que tanto a depressão quanto alguns NPF possam interferir na síntese e na disponibilidade do óxido nítrico com consequências cardiovasculares de importante significado clínico (CHRAPKO et al., 2006). Em um estudo de coorte, os autores observaram que 50% dos pacientes em uso de antipsicóticos preencheram os critérios para síndrome metabólica, como provável consequência pelo uso dessa classe de medicamentos (STEYLEN et al., 2013). A possibilidade de interferência no sistema cardiovascular pelos NPF é uma das questões mais preocupantes para os psiquiatras, cardiologistas e clínicos de outras especialidades. O conhecimento e manuseio adequado dessas classes de medicamentos são essenciais para se evitar reações adversas e de potenciais consequências fatais (BURGGRAF, 1997; TIMOUR et al., 2012).

A incidência de doenças cardiovasculares elevou-se de modo significativo nos últimos anos e estão relacionadas entre as principais causas de morte (YACH et al., 2004). Os FCV apresentam amplos efeitos no organismo e estão entre os mais utilizados na prática médica. Na Alemanha são os mais prescritos e apresentam um índice de reações adversas em torno de 24,6% (TEWELEIT et al., 2001). Desse modo, podemos considerar que as doenças psiquiátricas e cardiovasculares na maioria das vezes requerem tratamentos prolongados e associação de medicamentos (BROWN et al., 1999). Os NPF e os FVC são utilizados com muita frequência conjuntamente no tratamento hospitalar, ambulatorial e em situações mais críticas nas urgências e unidades de terapia intensiva, muito embora ainda precise ser mais bem compreendida essa situação terapêutica (PARISSIS et al., 2007; RISCH et al., 1981; SILVA, 2000; SUCAR et al., 2003; WISNIOWSKA et al., 2016).

Nesse contexto, a possibilidade de ocorrer IM adversas é um fator primordial a ser considerado pelo clínico, a sua prevenção exige conhecimento e comunicação do clínico com

o enfermeiro e o farmacêutico (PEYRIERE et al., 2003; TRUMIC et al., 2012). Entender com mais amplitude e precisão as IM dos NPF com os FCV é essencial principalmente para o cardiologista, psiquiatra e demais especialistas. É necessário se dispor de modelos que possam auxiliar na prevenção dessas interações. No entanto, encontramos poucos ensaios clínicos sobre essas duas classes de medicamentos utilizados simultaneamente, e na maioria das vezes, essas interações somente vão ser conhecidas no momento do atendimento com prejuízo para o paciente. Além do mais, é provável que a sua incidência aumente com a complexidade do tratamento e comorbidades, como é frequente ocorrer em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e transtornos mentais, quando a possibilidade de ocorrer IM é grande e provavelmente com maior risco (STRAIN et al., 1999; ROBLEK et al., 2016).

Pacientes cardíacos, principalmente quando estão hospitalizados requerem mais cuidados em relação à possibilidade de virem a ocorrer IM potenciais, devido à complexidade das doenças e os tipos de medicamentos utilizados, com possibilidade de ocorrer em até 91% dos pacientes (MURTAZA et al., 2016). Em um estudo com pacientes idosos hospitalizados, observou-se que os dois medicamentos mais prescritos foram a furosemida e, em seguida, o enalapril (JUARÉZ-CEDILLO et al., 2016). Em outro estudo com pacientes cardíacos sob regime de internamento hospitalar, os autores encontraram entre os medicamentos mais implicados nas IM identificadas o enalapril, atorvastatina, furosemida, digoxina e varfarina (SHARMA et al., 2014). Estudo de revisão realizado por Nadkarni et al. (2012) encontrou IM potenciais de alto risco com a varfarina associada à fluoxetina, fluvoxamina, quetiapina e ácido valpróico. Essas IM, quando ocorrem de fato, geralmente são de muito significado clínico e de grande risco para complicações e até o óbito do paciente (SHAH et al., 2005).

A quase totalidade do conhecimento sobre as IM reais dos NPF com os FCV são decorrentes de relatos de caso e alguns poucos estudos experimentais. Nesse sentido podemos citar como exemplos o estudo de Desai et al. (2015) que comprovaram a diminuição da

eficácia do clopidogrel pela interferência da fluoxetina e possivelmente todos os inibidores seletivos da recaptação de serotonina; a somação dos efeitos hipotensores da amitriptilina quando associada com a furosemida, com consequente aumento reflexo da frequência cardíaca (BROWN, LEVERSHA, 1979); somação dos efeitos depressores sobre o miocárdio quando da associação dos antipsicóticos com os antiarrítmicos (LEE et al., 2014); o aumento da captação celular de lítio pela metildopa, com aumento do risco de vir a ocorrer intoxicação pelo lítio mesmo com a litemia normal; bem como a carbamazepina causando hiponatremia quando associada com diuréticos (BYRD, 1977; YASSA et al., 1987), ou o diazepam antagonizando o efeito inotrópico positivo da digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca (HERNÁNDEZ, 1991; HARA et al., 2001).

No Brasil encontramos especificamente três trabalhos sobre IM reais de NPF com FCV. O primeiro é um estudo experimental que demonstra o provável aumento do metabolismo hepático da amiodarona e a diminuição de sua concentração plasmática, e que esta mesmo em dose baixa pode ter inibido o metabolismo da carbamazepina. O estudo não foi conclusivo, provavelmente por conta das doses utilizadas terem sido baixas (LEITE et al., 1994). O segundo estudo é um relato de caso bem documentado, utilizando o algoritmo de Naranjo, registrando o efeito hipertensor da venlafaxina antagonizando o efeito hipotensor do captopril. Descreve as condições clínicas gerais da paciente e sua evolução. Discute os mecanismos prováveis que causaram a interação. Analisa o aumento de noradrenalina nos terminais sinápticos, a participação do sistema renina-angiotensina e da bradicinina, concluindo que a venlafaxina agiu como antagonista, de modo indireto, sobre os efeitos hipotensores do captopril (SUCAR, 2000). O terceiro estudo é também um relato de caso, que demonstra a somação dos efeitos depressores sobre o miocárdio da risperidona associada à hidroclorotiazida, comprovada pelo aumento do intervalo QTc do ECG e diminuição da amplitude da onda T (BARCELOS et al., 2014).

3.6. Conclusão

A revisão da literatura nos permitiu concluir que carecemos ainda de uma definição de NPF, adequada à evolução do conhecimento sobre esses medicamentos e a neurobiologia das doenças mentais, bem como em relação ao que se denomina de polifarmácia, que ainda apresenta certa inconsistência em relação à sua definição, motivo pelo qual sugerimos com base no conhecimento disponível uma definição para neuropsicofármaco e outra para polifarmácia.

É possível concluir que as doenças mentais e cardiológicas ocorrem simultaneamente com grande frequência, e que os medicamentos NPF e FCV poderão ser utilizados conjuntamente e geralmente por tempo indeterminado, ficando clara a necessidade do psiquiatra, cardiologista e demais clínicos de aumentarem seus conhecimentos sobre essas classes de medicamentos, os cuidados exigidos para um planejamento terapêutico efetivo e seguro em face de uma condição clínica de muita complexidade desses pacientes, principalmente em relação aos seus efeitos adversos causados por IM.

Que fica evidente a existência de uma lacuna em relação à produção de mais estudos sobre IM reais, visto tratar-se de um tema relevante para a ampliação do conhecimento sobre IM, uma vez que os estudos sobre IM potenciais e as fontes de informações em formato principalmente de “softwares” que as sustentam, não se mostraram confiáveis quando submetidas a estudos comparativos de avaliação, com muita discrepância em relação à sobreposição dos dados.

Finalmente, concluir que o estudo das IM, principalmente dos NPF com os FCV, constitui um conhecimento imprescindível para um atendimento com segurança e eficácia clínica, em relação a uma das situações mais complexas da prática médica, já que se trata de pacientes com doenças que estão envolvidas com um maior risco de complicações e morte em

relação à população em geral, e submetidos ao uso de medicamentos de efeitos bastante amplos e de muitos riscos, principalmente quando ocorrem IM.

4. HIPÓTESE

Existem fatores associados ao momento clínico, que influenciam na ocorrência de interações medicamentosas reais, dos neuropsicofármacos com os fármacos cardiovasculares.

5. MÉTODOS

5.1. Local

Estudo realizado na Cidade de Natal no primeiro semestre de 2015, nos quatro hospitais de grande porte com serviços de cardiologia, sendo um público e três privados.

5.2. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, sobre interações medicamentosas Reais em pacientes com doenças cardíacas em regime de tratamento hospitalar, expostos à associação de neuropsicofármacos com fármacos cardiovasculares.

5.3. Amostra/sujeitos

A amostra foi constituída pela totalidade dos pacientes atendidos durante o semestre no setor de cardiologia dos quatro hospitais. Para não haver descontinuidade do seguimento, foi estabelecida uma frequência em relação aos exames e a coleta de dados. Após a identificação dos pacientes que utilizaram algum tipo de neuropsicofármaco, a amostra foi dividida em dois grupos para análise individual e comparativa do seguinte modo: o grupo (A)

constituído pelos pacientes que fizeram uso de algum tipo de neuropsicofármaco e apresentaram interações medicamentosas reais, e o grupo (B) constituído pelos pacientes que fizeram uso de algum tipo de neuropsicofármaco e não apresentaram interações medicamentosas reais. Em seguida, após a definição das características totais dos dois grupos, se avaliou se o grupo (A) apresentou fatores que influenciaram e causaram maior vulnerabilidade para a ocorrência de interações medicamentosas reais.

5.4. Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes adultos, com idade a partir de 18 anos, de ambos os sexos, de todas as raças, com diagnóstico de doença cardiovascular, desde a sua admissão nas unidades de cardiologia dos quatro hospitais selecionados até a sua alta médica, e que ficaram internados por, no mínimo, sete dias, já que parte das interações medicamentosas, principalmente as de indução enzimática, tende a ocorrer após esse período.

5.5. Procedimentos

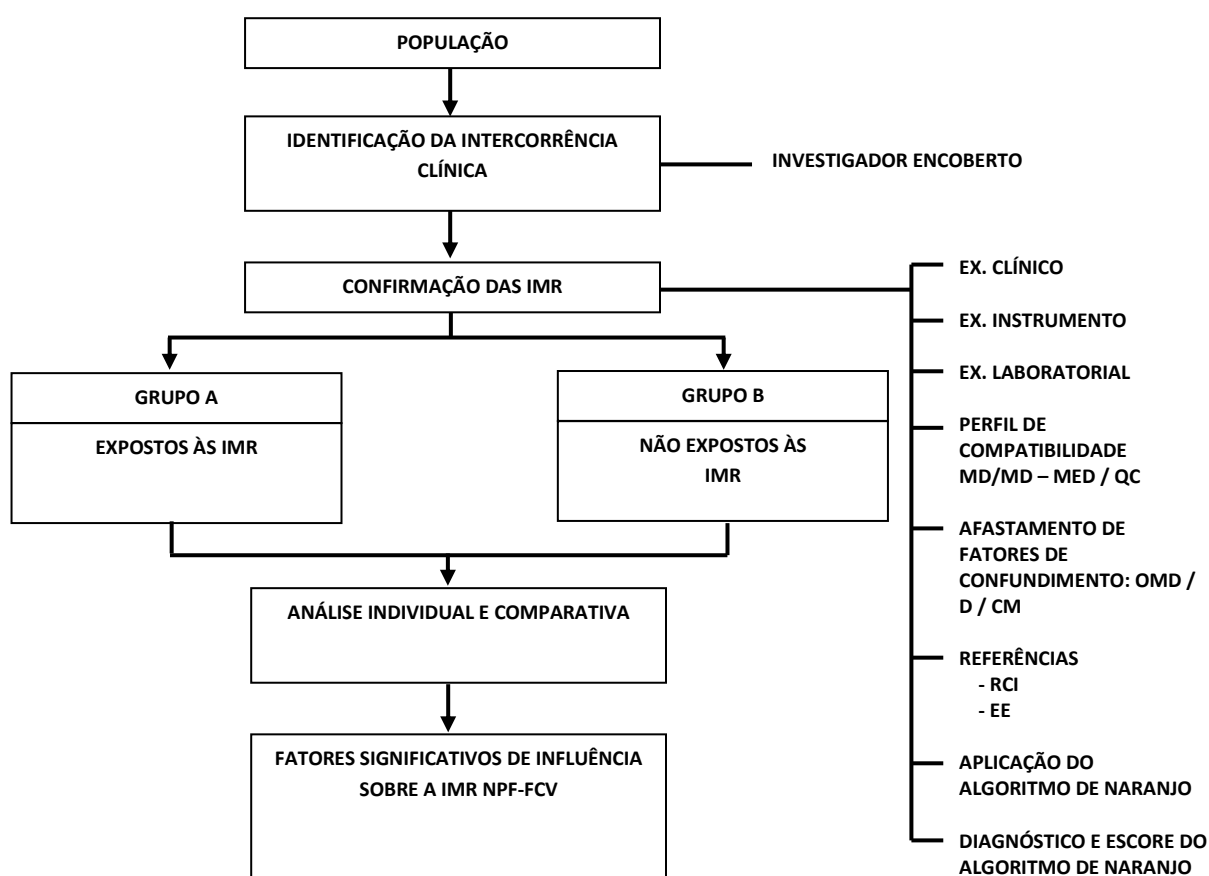
5.5.1. A coleta de dados foi realizada por um período de seis meses, já que esse tempo é bem maior do que os quatro meses, identificados como os de permanência máxima de algum paciente nessas unidades, garantido assim, a continuidade do seguimento. A coleta foi realizada a partir da ação dos médicos assistentes e constou da anotação dos dados biodemográficos e clínicos dos pacientes, acompanhamento da evolução clínica, descrição de todos os procedimentos adotados pelos médicos assistentes em relação ao uso de medicamentos, exames complementares, outras providências que se tornaram necessárias em função da situação clínica de momento dos pacientes, e utilização dos dados contidos nos prontuários. Para essa finalidade foi criada uma ficha de pesquisa especificamente desenvolvida para atender os objetivos do estudo, constituída das seguintes partes: (1) folha

de rosto: nome do hospital, número de catalogação do paciente, nome do paciente, número do prontuário, data de admissão e alta, tempo de permanência e o indicativo se utilizou ou não algum tipo de neuropsicofármaco; (2) identificação: número do prontuário, nome do hospital, setor, nome do paciente, sexo, idade, peso, altura, cor da pele, naturalidade, profissão, escolaridade, se faz uso de neuropsicofármaco, diagnóstico e resumo da história clínica de admissão; (3) folha de evolução: características da evolução diária dos pacientes, tempo de permanência e desfecho: alta sem danos/sequelas, com danos/sequela ou óbito; (4) especificações do uso dos medicamentos: neuropsicofármacos, fármacos cardiovasculares e outras classes de medicamentos, quanto à indicação, posologia, via de administração, tempo de uso e o total dos medicamentos utilizados de cada classe; (5) especificações das intercorrências: data e descrição detalhada das situações clínicas identificadas fora do curso esperado no planejamento terapêutico, e que exigiram intervenção médica; (6) exames complementares: data, tipo e resultado; (7) anotação das intercorrências por possíveis interações medicamentosas; (8) algoritmo de Naranjo para comprovação das interações; (9) descrição das interações medicamentosas confirmadas e representação esquemática; (10) local para registro das referências bibliográficas baseadas em relatos de caso bem documentados e estudos experimentais.

5.5.2. A obtenção e confirmação das interações medicamentosas se deram a partir da identificação de uma intercorrência pelo clínico assistente, que funcionou como um investigador encoberto, pois, não tinha conhecimento sobre a exposição. Foi considerado o exame clínico em conjunto com exames por instrumentos e laboratoriais, análise do perfil de compatibilidade dos medicamentos entre si e com o quadro clínico do paciente; varredura dos dados gerais para afastamento de possíveis fatores de confundimento: outros medicamentos, doenças, comorbidades e outras possíveis interferências no momento da interação. Por último

se aplicou o Algoritmo de Naranjo, instrumento confiável, de aplicação rápida e de validade para a verificação de reações adversas por interações medicamentosas (KANE-GILL et al., 2012; MENEZES DE PÁDUA, MOURA, 2014; NARANJO et al., 1981). Para a confirmação da interação medicamentosa, o algoritmo estabelece a seguinte pontuação definida/provada (> 8 pontos); provável (entre 5 e 8 pontos); possível (entre 1 e 4 pontos); duvidosa/condicional (< 1 ponto).

5.5.3. Fluxograma dos procedimentos



EX – Exame MD – Medicamentos QC – Quadro Clínico OMD – Outros Medicamento D – Doença CM – Comorbidades RCI – Relato de Casos com Instrumento EE – Estudos Experimentais IMR- interações medicamentosas reais NPF- neuropsicofármaco FCV- fármaco cardiovascular

5.5.4. Após todos os procedimentos de identificação e confirmação, as interações medicamentosas reais foram descritas de forma detalhada em todas as suas características: medicamentos associados, mecanismos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e mistos envolvidos, a consequência clínica resultante da interação, o diagnóstico e os escores obtidos com a aplicação do Algoritmo de Naranjo, as referências bibliográficas baseadas em relatos de caso bem documentados e estudos experimentais, e por último, alocadas em uma tabela como forma de constituir uma fonte de informação para consulta.

5.6. Plano de análise

Os dados foram analisados descritivamente através de frequências absolutas e percentuais nas variáveis categóricas e das medidas: média, desvio padrão e mediana para as variáveis numéricas e analisados inferencialmente através dos testes estatísticos: Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher no caso em que a condição para utilização do teste Qui-quadrado não foi verificada, como no caso de dados em categorias e o teste de Mann-Whitney no caso de variáveis numéricas. A escolha do teste não paramétrico de Mann-Whitney em vez do teste t-Student foi devido à falta de verificação de normalidade dos dados. A verificação da hipótese de normalidade foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk.

A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%. O programa utilizado para digitação e obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 21.

5.7. Aspectos éticos

Este estudo respeitou integralmente todas as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional em Saúde envolvendo pesquisas com seres humanos. Inicialmente foi assinado um termo de confidencialidade por parte do pesquisador e do seu orientador, como forma de

garantia de sigilo e preservação dos dados coletados e disponibilizados para a pesquisa, como também, a garantia da sua exclusiva utilização para a execução do presente projeto. Em seguida, foi entregue e assinado pelos diretores médicos dos hospitais selecionados para o estudo uma carta de anuência em que a instituição autoriza a realização da pesquisa, dentro do estrito cumprimento por parte do pesquisador, da resolução 466/12 e suas complementares. Por último, os diretores médicos assinaram o documento de autorização de uso dos dados, sob as mesmas condições da resolução citada.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) com o número 946732, CAAE: 30436314,1. 0000.5208.

6. RESULTADOS

6.1. Análise das interações medicamentosas reais identificadas

De um total de 122 pacientes que deram entrada no setor de cardiologia dos hospitais selecionados no período do estudo, 73 (59,8%) utilizaram algum tipo de NPF e 55 (75,3%) preencheram os critérios de inclusão, entre esses, 23 (41,8%) apresentaram 25 IM reais, sendo que dois deles tiveram duas interações em tempos diferentes durante o período de internamento. Esses pacientes que utilizaram algum tipo de NPF e que tiveram IM reais foram alocados no grupo (A), enquanto 32 (58,18%) dos pacientes que utilizaram algum tipo de NPF e que não tiveram IM foram alocados no grupo (B) para fins de comparação, com o objetivo de identificar os fatores associados que influenciaram nessas ocorrências. Os 23 pacientes que apresentaram interações receberam um total de 351 prescrições de NPF com FCV, desse modo, as 25 IM reais identificadas corresponderam a 7,1% dessas prescrições que são descritas abaixo (**Quadro 1**) com os medicamentos envolvidos, o provável mecanismo que propiciou a interação, a consequência clínica, o escore e o diagnóstico de Naranjo e, por

último as referências baseadas em relatos de caso bem documentados e estudos experimentais. Foram observados ainda, um óbito no grupo com interações e outro, no grupo sem interações, e que não tiveram significância estatística.

Quadro 1 – Interações medicamentosas reais identificadas

MEDICAMENTOS / VIA DE ADMINISTRAÇÃO	MECANISMO DA INTERAÇÃO	CONSEQUENCIA CLÍNICA	ESCORE/ DIAGNÓSTICO DE NARANJO	REFERÊNCIA
Amitriptilina / VO Furosemida / IV	Somação dos efeitos hipotensores. Provavelmente potencializados pela furosemida IV.	Hipotensão e aumento da frequência cardíaca.	7 Provável	BROWN, LEVERSHA, 1979; HAYES et al., 1977 RHOADS et al., 1969.
Amitriptilina / VO Amiodarona / VO	Amiodarona diminui o metabolismo da amitriptilina. somação do efeito depressor sobre o miocárdio e produção de efeitos extrapiramidais.	Bradicardia e movimentos involuntários.	6 Provável	PAWAR, WOO, 2010; VIEWEG, WOOD, 2004.
Sertralina / VO Espironolactona / VO	Aumento sinérgico da vasopressina e depleção de sódio pelo diurético.	Hiponatremia com delirium e aumento da frequência cardíaca.	5 Provável	ROTTMAN, 2007; ROSNER, 2004.
Sertralina / VO Hidroclorotiazida/ VO **	Aumento sinérgico da vasopressina e depleção de sódio pelo diurético.	Hiponatremia com delirium, aumento da frequência cardíaca e sintomas gastrintestinais.	5 Provável	ROSNER, 2004; OLES, DENHAM, 1984.
Paroxetina / VO Enalapril / VO	Aumento sinérgico do óxido nítrico.	Hipotensão arterial grave com aumento acentuado da frequência cardíaca.	7 Provável	EL-MAS, ABDEL-RAHMAN, 2013; CHRAPKO et al., 2006.
Clorpromazina / IV Furosemida / IV **	Somação dos efeitos hipotensores. A via IV e doses elevadas podem ter contribuído para maior intensidade dos efeitos	Hipotensão arterial grave e arritmia.	7 Provável	CHIKANZA, OKWANGA, 1989; NIMMO, LAWSON, 1986.
Clorpromazina / IV Nitroprussiato de sódio / IV	Somação dos efeitos vasodilatadores. Pode ter sido mais grave por conta da Clorpromazina por via IV	Hipotensão arterial grave e arritmia.	5 Provável	CAMPAN et al., 1976; STINSON et al., 1975.
Levomepromazina / VO Enalapril / VO	Somação dos efeitos hipotensores. A dose de levomepromazina de 8/8h pode ter sido um fator importante para ocorrência da interação.	Hipotensão, aumento da frequência cardíaca, angina e retenção urinária.	4 Possível	RHEM et al., 1994
Haloperidol / IV Atenolol / VO ***	Somação do efeito depressor do miocárdio. O haloperidol por via IV bloqueia os canais de K ⁺ com maior intensidade.	Bradicardia acentuada	8 Provável	LEE et al., 2014; KASSEM et al., 2009.
Haloperidol / IV Furosemida / IV	Somação do efeito hipotensivo. O uso do haloperidol por via IV bloqueia os receptores alfa-1 adrenérgico com mais intensidade.	Hipotensão, sedação e alteração da frequência cardíaca.	5 Provável	FRANCO-BRONSON, GAJWANI, 1999.
Haloperidol / IV Clonidina / VO	Somação do efeito hipotensivo. O haloperidol por via IV tende a bloquear os receptores alfa-1 adrenérgicos com mais intensidade.	Hipotensão importante, alteração do ritmo cardíaco e sedação.	4 Possível	FRANCO-BRONSON, GAJWANI, 1999; FRUNCILLO et al., 1985.
Carbamazepina / VO Espironolactona / VO	A Carbamazepina aumentou o metabolismo hepático e diminuiu a concentração plasmática da espironolactona.	Elevação moderada da tensão arterial	3 Possível	KRYSIK et al., 2009.
Fenitoina / VO Amiodarona / VO	Amiodarona diminui o metabolismo hepático da Fenitoina e somam seus efeitos depressores sobre o miocárdio.	Bradicardia	6 Provável	NOLAN Jr et al., 1989.

MEDICAMENTOS / VIA DE ADMINISTRAÇÃO	MECANISMO DA INTERAÇÃO	CONSEQUENCIA CLÍNICA	ESCORE/ DIAGNÓSTICO DE NARANJO	REFERÊNCIA
Bromazepam / VO Atenolol / VO **	Somação dos efeitos hipotensores. Em doses usuais são leves por parte dos benzodiazepínicos.	Hipotensão e sedação leve a moderada, sem grade repercussão clínica. Risco de queda.	4 Possível	NG et al., 2002; LECHIN et al., 1996.
Bromazepam / VO Furosemida / IV **	Somação dos efeitos hipotensores. Em doses usuais são leves por parte dos benzodiazepínicos.	Hipotensão ortostática moderada. Risco de queda.	4 Possível	NG et al., 2002; LECHIN et al., 1996.
Clonazepam / VO Furosemida / IV **	Somação dos efeitos hipotensores. Em doses usuais são leves por parte dos benzodiazepínicos.	Hipotensão ortostática moderada. Risco de queda.	4 Possível	NG et al., 2002; LECHIN et al., 1996.
Clonazepam / VO Losartana / VO	Somação dos efeitos hipotensores. Em doses usuais são leves por parte dos benzodiazepínicos	Hipotensão moderada, tontura e síncope. Risco de queda.	4 Possível	NG et al., 2002; LECHIN et al., 1996.
Clonazepam / VO Enalapril / VO	Somação dos efeitos hipotensores. Em doses usuais são leves por parte dos benzodiazepínicos	Hipotensão moderada, tontura, síncope e risco de queda.	2 Possível	NG et al., 2002; LECHIN et al., 1996.
** Dois casos, *** Três casos, IV intravenosa, VO via oral.				

6.2. Análise dos fatores biodemográficos e clínicos capazes de influenciar a ocorrência de interações medicamentosas reais

Dos 55 pacientes que utilizaram algum tipo de NPF, separados entre os dois grupos que tiveram e que não tiveram interações medicamentosas reais dos NPF com os FCV, é possível verificar, para a margem de erro fixada (5%), que as únicas variáveis ou fatores que apresentaram associação significativa ($p < 0,05$) foram: faixas do número de NPF utilizados (**Tabela 1**) e quadro clínico geral do paciente no momento de sua primeira avaliação pelo médico assistente, para elaborar o seu planejamento terapêutico e admissão hospitalar (**Tabela 2**).

Para as variáveis sem diferenças significativas entre os dois grupos ($p > 0,05$), destacam-se no grupo total dos 55 pacientes que: os dois maiores percentuais corresponderam aos pacientes dos hospitais “A” e “C”, com percentuais de 47,3% e 29,1% respectivamente, o menor percentual correspondeu aos pacientes do hospital “B” (5,4%) e os 18,2% restante eram do hospital “D”; a maioria (72,7%) era do sexo masculino; a média de idade foi de 63,35

anos e a média do índice de massa corporal (IMC) foi de 25,60kg/m². A maioria (69,1%) era de pele branca e os percentuais das outras categorias da cor variaram de 5,4% a 12,7%; a maioria (60,0%) tomava de 4 a 6 FCV, seguido dos que tomavam 1 a 3 FCV (27,3%) e os 12,7% restantes, de 7 a 9 FCV; um pouco mais de metade (52,7%) tomava um total de 6 a 8 medicamentos (NPF + FCV), seguido de 32,7% que tomavam 2 a 5 medicamentos e os 14,5% restantes tomavam de 9 a 11 medicamentos; a maioria (67,3%) utilizou medicamentos NPF de 1 a 7 dias e o restante utilizou de 8 a 14 dias (14,5%) ou de 15 a 28 dias (18,2%); as três faixas de tempo de internamento hospitalar variaram da seguinte maneira: 1 a 7 dias (34,5%), 8 a 14 dias (36,2%) e 15 a 70 dias (29,1%). A maioria dos pacientes tomava os medicamentos NPF por via oral (85,5%) e o restante por via intravenosa; o percentual dos pacientes que tomavam os NPF uma vez por dia foi de (85,5%). Foi registrado o percentual de 5,4% de pacientes com história de doença mental prévia.

Para as variáveis com diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os grupos, ressalta-se que: as maiores diferenças percentuais ocorreram naqueles que tomavam um medicamento NPF, sendo que o valor foi mais elevado nos que não tiveram do que nos que tiveram interação medicamentosa (59,4% x 26,1%), e nos que tomavam 3 a 9 medicamentos NPF, com valor mais elevado nos que tiveram interação medicamentosa (34,8% x 6,2%); o percentual classificado com quadro clínico “Bom” na admissão foi mais elevado entre os que não tiveram interação medicamentosa (65,6% x 17,4%), enquanto que os percentuais dos classificados com quadro clínico “Regular” e “Grave” foram respectivamente mais elevados entre os que tiveram interação medicamentosa (52,2% x 25,0% com quadro clínico regular e 30,4% x 9,4% no quadro clínico grave).

Embora sem associação significativa ($p = 0,057$), ressalta-se que o percentual que recebeu o medicamento NPF por via intravenosa (14,5%) foi mais elevado no subgrupo com interação medicamentosa (26,1% x 6,2%).

Tabela 1 – Avaliação dos fatores de influência no grupo total e segundo a ocorrência ou não de interação medicamentosa

Variável	Interação medicamentosa						Valor de p
	Sim (n = 23)		Não (n = 32)		Grupo total (n = 55)		
	n	%	n	%	n	%	
• Hospital: n%							p ⁽¹⁾ = 0,543
A	10	43,5	16	50,0	26	47,3	
B	1	4,4	2	6,2	3	5,4	
C	9	39,1	7	21,9	16	29,1	
D	3	13,0	7	21,9	10	18,2	
• Gênero: n%							p ⁽²⁾ = 0,435
Masculino	18	78,3	22	68,7	40	72,7	
Feminino	5	21,7	10	31,3	15	27,3	
• Idade (anos): Média ± DP	65,17 ± 25,36 ±	11,42	62,03 ±	15,73	63,35 ±	14,06	p ⁽³⁾ = 0,274
• IMC (kg/m ²): Média ± DP		3,59	25,78 ±	2,22	25,60 ±	2,85	p ⁽³⁾ = 0,130
• Cor da pele							p ⁽¹⁾ = 0,377
Branca	16	69,6	22	68,7	38	69,1	
Negra	3	13,0	4	12,5	7	12,7	
Parda	2	8,7	1	3,1	3	5,5	
Morena	-	-	4	12,5	4	7,3	
Não informado	2	8,7	1	3,1	3	5,4	
• N° neuropsicofármacos (NPF)							p ⁽¹⁾ = 0,009*
Um	6	26,1	19	59,4	25	45,4	
Dois	9	39,1	11	34,4	20	36,4	
3 a 9	8	34,8	2	6,2	10	18,2	
• N° fármacos cardiovasculares (FCV)							p ⁽¹⁾ = 0,411
1 a 3	4	17,4	11	34,4	15	27,3	
4 a 6	16	69,6	17	53,1	33	60,0	
7 a 9	3	13,0	4	12,5	7	12,7	
• N° total de medicamentos							p ⁽¹⁾ = 0,087
2 a 5	5	21,7	13	40,6	18	32,7	
6 a 8	12	52,2	17	53,1	29	52,7	
9 a 11	6	26,1	4	6,3	8	14,5	
• Dias de uso do neuropsicofármaco (NPF)							p ⁽¹⁾ = 0,503
1 a 7	14	60,9	23	71,9	37	67,3	
8 a 14	3	13,0	5	15,6	8	14,5	
15 a 28	6	26,1	4	12,5	10	18,2	
• Tempo de internamento (dias)							p ⁽¹⁾ = 0,189
1 a 7	5	21,7	14	43,8	19	34,5	
8 a 14	9	39,1	11	34,4	20	36,2	
15 a 70	9	39,1	7	21,9	16	29,1	

(*): Associação significativa a 5%

(1): Por meio do teste Exato de Fisher.

(2): Por intermédio do teste Qui-quadrado de Pearson.

(3): Mediante o teste Mann-Whitney.

Tabela 2 – Avaliação dos fatores de influência no grupo total e segundo a ocorrência ou não de interação medicamentosa

Variável	Interação medicamentosa						Valor de p
	Sim		Não		Grupo total		
	n	%	n	%	n	%	
TOTAL	23	100	32	100	55	100	
• Quadro clínico de admissão							p ⁽¹⁾ = 0,002*
Bom	4	17,4	21	65,6	25	45,4	
Regular	12	52,2	8	25,0	20	36,4	
Grave	7	30,4	3	9,4	10	18,2	
• Doença mental prévia							p ⁽²⁾ = 0,565
Sim	2	8,7	1	3,1	3	5,4	
Não	21	91,3	31	96,9	52	94,5	
• Via de administração NFP							p ⁽²⁾ = 0,057
Oral	17	73,9	30	93,8	47	85,5	
Intravenosa	6	26,1	2	6,2	8	14,5	
• Nº vezes medicação NPF							p ⁽²⁾ = 0,122
Uma vez ao dia	17	73,9	30	93,8	47	85,5	
Duas vezes por dia	4	17,4	1	3,1	5	9,1	
Três vezes por dia	2	8,7	1	3,1	3	5,5	

(*): Associação significativa a 5,0%

(1): Por meio do teste Exato de Fisher.

(2): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

Gráfico 1 – Faixa do número de medicamentos NPF segundo o grupo

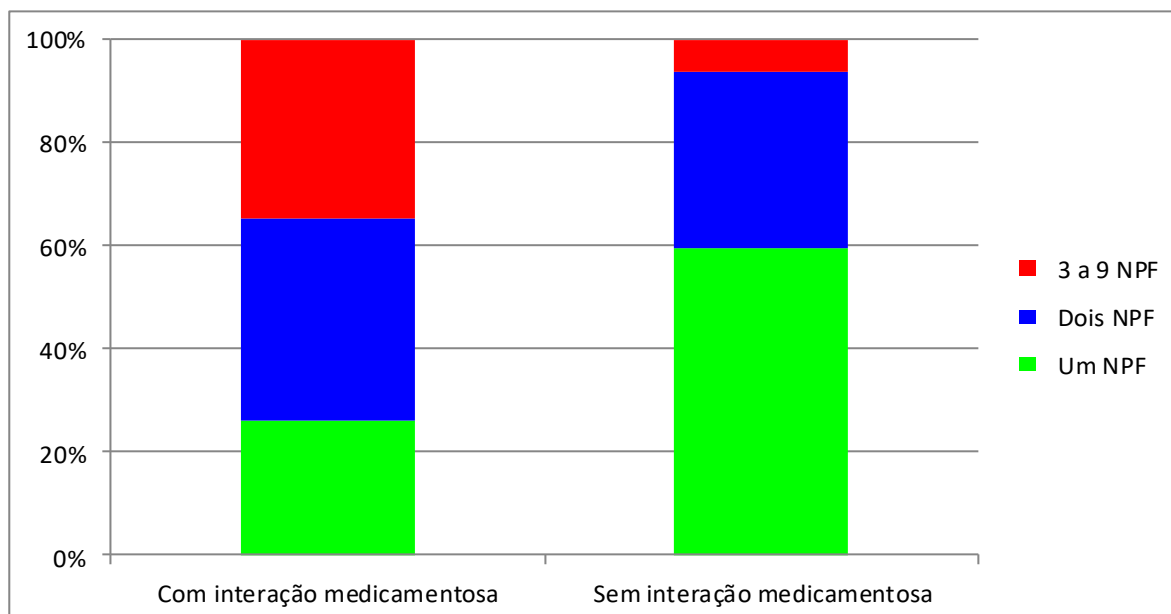
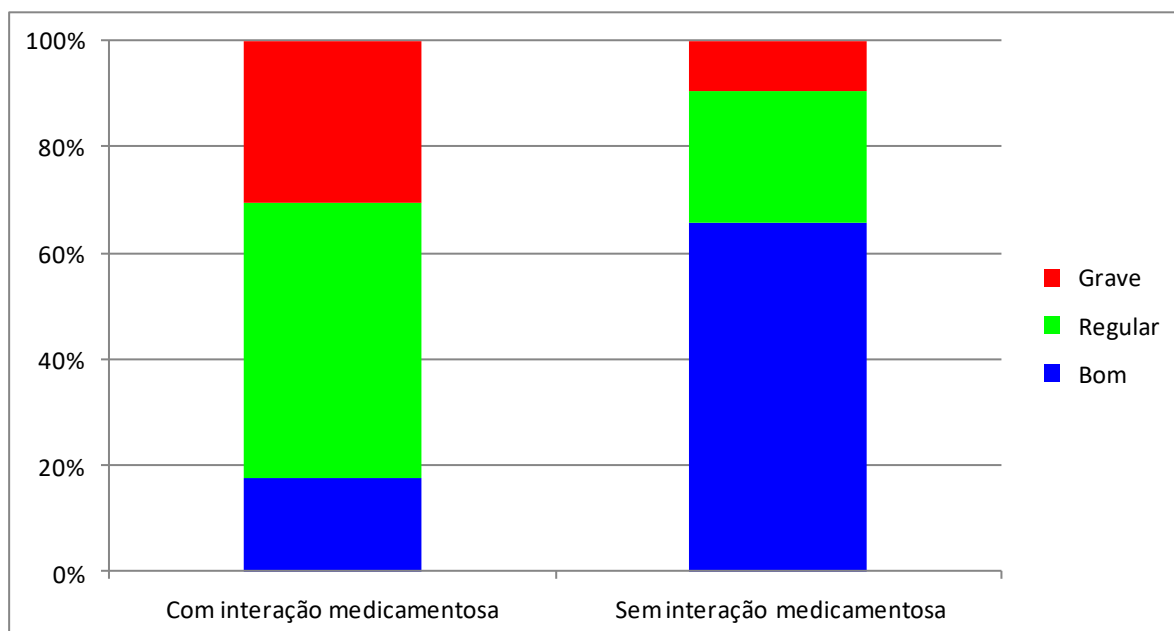


Gráfico 2 – Avaliação do quadro clínico na admissão segundo o grupo

6.3. Análise dos medicamentos NPF e FCV que causaram IM reais

Dos dados apresentados, é possível observar que ocorreram 25 IM reais em 23 pacientes, uma vez que dois deles tiveram duas interações; foi registrada a presença de 10 NPF envolvidos: amitriptilina, bromazepam, carbamazepina, clonazepam, clorpromazina, fenitoina, haloperidol, levomepromazina, paroxetina e sertralina; foi registrada a presença de 9 FCV envolvidos: amiodarona, atenolol, clonidina, enalapril, furosemida, espironolactona, hidroclorotiazida, losartana e nitroprussiato de sódio. A combinação haloperidol e atenolol produzindo interação medicamentosa ocorreu em três ocasiões e cada uma das combinações: clorpromazina com furosemida, bromazepam com atenolol, bromazepam com furosemida, clonazepam com furosemida e sertralina com hidroclorotiazida, ocorreram em duas ocasiões. As demais combinações que produziram interações ocorreram em uma única ocasião.

Os NPF com mais interações entre as 25 identificadas foram: haloperidol observado em 5 interações; clonazepam em 4 interações, bromazepam, sertralina e clorpromazina cada um com 3 interações, seguido pela amitriptilina com 2 interações e os demais com 1 interação. Entre os FCV, o que teve o maior número de interações foi a furosemida com 8,

seguido pelo atenolol com 5 interações, enalapril com 3 interações, amiodarona, espironolactona e hidroclorotiazida com 2 e os demais com 1 interação. Toda essa análise está resumida a seguir (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Relação dos neuropsicofármacos (NPF) e fármacos cardiovasculares (FCV) que causaram interações medicamentosas reais

Medicamentos que provocaram a interação		N
NPF	FCV	
• Amitriptilina	• Furosemida	1
• Clorpromazina	• Furosemida	2
• Haloperidol	• Atenolol	3
• Bromazepam	• Atenolol	2
• Clonazepam	• Furosemida	2
• Clonazepam	• Losartana	1
• Carbamazepina	• Espironolactona	1
• Bromazepam	• Furosemida	2
• Amitriptilina	• Amiodarona	1
• Haloperidol	• Clonidina	1
• Fenitoina	• Amiodarona	1
• Sertralina	• Espironolactona	1
• Sertralina	• Hidroclorotiazida	2
• Haloperidol	• Furosemida	1
• Clorpromazina	• Nitroprussiato de sódio	1
• Clonazepam	• Enalapril	1
• Paroxetina	• Enalapril	1
• Levomepromazina	• Enalapril	1
TOTAL		25

6.4. Análise do uso dos NPF segundo a classe a que pertencem

As duas classes de medicamentos mais utilizadas pelos pacientes foram Ansiolíticos/Hipnóticos e Antipsicóticos com um percentual de 66% e 21,4% pela ordem, com médias respectivas de 1,24 e 0,40 de medicamentos NPF utilizados por paciente. Quando se analisa os grupos é possível notar que as duas maiores diferenças percentuais ocorrem nos grupos de medicamentos citados, sendo que entre os Ansiolíticos/Hipnóticos o maior percentual foi registrado no grupo sem interação medicamentosa (85,1% x 50,0%) e entre os Antipsicóticos o valor mais elevado ocorreu no grupo com interação medicamentosa (30,4% x 10,6%), conforme demonstração desses valores na **Tabela 4**.

Tabela 4 – Estatística dos grupos de medicamentos neuropsicofármacos (NPF) utilizados segundo a ocorrência ou não de interação medicamentosa

Grupo de medicamentos NPF	Interação medicamentosa						Grupo total		
	n	Sim %	Média ⁽¹⁾	n	Não %	Média	n	%	Média
Ansiolíticos/hipnóticos	28	50,0	1,22	40	85,1	1,74	68	66,0	1,24
Antidepressivos	5	8,9	0,22	-	-	-	5	4,9	0,09
Antipsicóticos	17	30,4	0,74	5	10,6	0,22	22	21,4	0,40
Estabilizadores do humor	2	3,6	0,09	-	-	-	2	1,9	0,04
Anticonvulsivantes	2	3,6	0,09	-	-	-	2	1,9	0,04
Analgésicos narcóticos	-	-	-	2	4,2	0,09	2	1,9	0,04
Antidemenciais	1	1,8	0,04	-	-	-	1	1,0	0,02
Antiparkinsonianos	1	1,8	0,04	-	-	-	1	1,0	0,02
Grupo Total	56	100,0	2,43	47	100,0	1,47	103	100,0	1,87

(1): As médias foram obtidas com base no número de pacientes em cada grupo: 23 com interação medicamentosa, 32 sem interação medicamentosa e 55 no grupo total.

6.5. Análise do uso dos FCV segundo a classe a que pertencem

Em relação à utilização dos medicamentos cardiológicos, as classes mais utilizadas foram: anti-hipertensivos diuréticos (23,4%), anti-hipertensivos diretos (23,4%), antiarrítmicos (13,7%), antiagregantes plaquetários (11,3%), cardiotônicos (8,5%), antilipêmicos (7,7%), antianginosos (7,3%), anticoagulantes (4,4%) e, por último os vasodilatadores especiais com 0,4%. Entre os grupos, a maior diferença percentual correspondeu aos anti-hipertensivos diretos com valor mais elevado no grupo dos que tiveram interação medicamentosa (27,0% x 20,4%) (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Estatística dos grupos de medicamentos cardiovasculares (FCV) utilizados segundo a classe

Grupo de medicamentos cardiovasculares	Interação medicamentosa						Grupo total		
	n	Sim %	Média ⁽¹⁾	n	Não %	Média	n	Grupo total %	Média
Anti-hipertensivos diuréticos	24	21,6	1,04	34	24,8	1,06	58	23,4	1,05
Anti-hipertensivos diretos	30	27,0	1,3	28	20,4	0,88	58	23,4	1,05
Cardiotônicos	6	5,4	0,26	15	10,9	0,47	21	8,5	0,38
Antianginosos	9	8,1	0,39	9	6,6	0,28	18	7,3	0,33
Antiarrítmicos	17	15,3	0,74	17	12,4	0,53	34	13,7	0,62
Antiagregantes plaquetários	12	10,8	0,52	16	11,7	0,5	28	11,3	0,51
Anticoagulantes	4	3,6	0,17	7	5,1	0,22	11	4,4	0,2
Antilipêmicos	8	7,2	0,35	11	8,0	0,34	19	7,7	0,35
Vasodilatadores especiais	1	0,9	0,04	-	-	-	1	0,4	0,02
Grupo Total	111	100,0	4,83	137	100,0	4,28	248	100,0	4,51

(1): As médias foram obtidas com base no número de pacientes em cada grupo: 23 com interação medicamentosa, 32 sem interação medicamentosa e 55 no grupo total.

6.6. Análise dos NFP segundo os tipos de medicamentos utilizados

Os NFP mais utilizados pelos pacientes pela ordem foram: bromazepam (24,3%), midazolam (20,4%), clonazepam (17,5%) e haloperidol (8,7%), com médias de 0,45, 0,38, 0,33 e 0,16, respectivamente. Em seguida, temos a risperidona (3,9%), quetiapina e levomepromazina (2,9%), conforme resultados apresentados na **Tabela 6**. Os demais percentuais variaram de 1,0% a 1,9%. Entre os subgrupos, a maior diferença percentual ocorreu em relação ao medicamento midazolam, com valor mais elevado nos que não tiveram interação medicamentosa (29,8% x 12,5%), seguido do medicamento bromazepam com valor mais elevado no grupo sem interação (29,8% x 19,6%).

Tabela 6 – Estatística dos neuropsicofármacos (NPF) segundo a ocorrência ou não de interação medicamentosa

Grupo de medicamentos NPF	n	Interação medicamentosa					Grupo total		
		Sim %	Média ⁽¹⁾	n	Não %	Média	n	%	Média
Alprazolam	-	-	-	1	2,1	0,03	1	1,0	0,02
Bromazepam	11	19,6	0,48	14	29,8	0,44	25	24,3	0,45
Clonazepam	8	14,3	0,35	10	21,3	0,31	18	17,5	0,33
Diazepam	1	1,8	0,04	-	-	-	1	1,0	0,02
Midazolam	7	12,5	0,3	14	29,8	0,44	21	20,4	0,38
Zolpidem	1	1,8	0,04	1	2,1	0,03	2	1,9	0,04
Amitriptilina	2	3,6	0,09	-	-	-	2	1,9	0,04
Paroxetina	1	1,8	0,04	-	-	-	1	1,0	0,02
Sertralina	2	3,6	0,09	-	-	-	2	1,9	0,04
Clorpromazina	3	5,4	0,13	-	-	-	3	2,9	0,05
Haloperidol	7	12,5	0,3	2	4,3	0,06	9	8,7	0,16
Levomepromazina	3	5,4	0,13	-	-	-	3	2,9	0,05
Quetiapina	2	3,6	0,09	1	2,1	0,03	3	2,9	0,05
Risperidona	2	3,6	0,09	2	4,3	0,06	4	3,9	0,07
Carbamazepina	1	1,8	0,04	-	-	0,03	1	1,0	0,02
Lamotrigina	1	1,8	0,04	-	-	-	1	1,0	0,02
Fenitoina	2	3,6	0,09	-	-	-	2	1,9	0,04
Tramadol	-	-	-	2	4,3	0,06	2	1,9	0,04
Rivastigmina	1	1,8	0,04	-	-	-	1	1,0	0,02
Prometazina	1	1,8	0,04	-	-	-	1	1,0	0,02
Grupo Total	56	100,0	2,43	47	100,0	2,04	103	100,0	1,87

(1): As médias foram obtidas com base no número de pacientes em cada grupo: 23 com interação medicamentosa, 32 sem interação medicamentosa e 55 no grupo total.

6.7. Análise dos FCV segundo os tipos de medicamentos utilizados

Dos 33 FCV utilizados pelos pacientes (**Tabela 7**), as frequências no total variaram de 1 a 27, sendo os dois mais utilizados: furosemida (10,9%) e losartana (8,1%), espironolactona (6,9%), ácido acetilsalicílico e sinvastatina (6,5%) e o carvedilol (6,0%). Entre os grupos, a

maior diferença percentual ocorreu em relação ao medicamento hidroclorotiazida, por ser mais elevado no grupo dos que não tiveram interação (7,3% x 2,7%).

Tabela 7 – Estatística dos fármacos cardiovasculares utilizados segundo o tipo

Grupo de medicamentos NPF	n	Interação medicamentosa						Grupo total %	Média
		Sim %	Média ⁽¹⁾	n	Não %	Média	n		
Espironolactona	7	6,3	0,30	10	7,3	0,31	17	6,9	0,31
Furosemida	14	12,6	0,61	13	9,5	0,41	27	10,9	0,49
Hidroclorotiazida	3	2,7	0,13	10	7,3	0,31	13	5,2	0,24
Anlodipino	8	7,2	0,35	4	2,9	0,13	12	4,8	0,22
Clonidina	3	2,7	0,13	0	0,0	0,00	3	1,2	0,05
Captopril	2	1,8	0,09	03	2,2	0,09	5	2,0	0,09
Ramipril	0	0,0	0,00	1	0,7	0,03	1	0,4	0,02
Enalapril	5	4,5	0,22	5	3,6	0,16	10	4,0	0,18
Hidralazina	3	2,7	0,13	1	0,7	0,03	4	1,6	0,07
Losartana	8	7,2	0,35	12	8,8	0,38	20	8,1	0,36
Metildopa	0	0,0	0,00	1	0,7	0,03	1	0,4	0,02
Candesartano	1	0,9	0,04	1	0,7	0,03	2	0,8	0,04
Carvedilol	5	4,5	0,22	10	7,3	0,31	15	6,0	0,27
Digoxina	1	0,9	0,04	5	3,6	0,16	6	2,4	0,11
Isossorbida	7	6,3	0,30	7	5,1	0,22	14	5,6	0,25
Nitroglicerina	0	0,0	0,00	2	1,5	0,06	2	0,8	0,04
Propatilnitrato	2	1,8	0,09	0	0,0	0,00	2	0,8	0,04
Amiodarona	6	5,4	0,26	3	2,2	0,09	9	3,6	0,16
Propranolol	1	0,9	0,04	1	0,7	0,03	2	0,8	0,04
Metoprolol	1	0,9	0,04	3	2,2	0,09	4	1,6	0,07
Atenolol	7	6,3	0,30	7	5,1	0,22	14	5,6	0,25
Bisoprolol	1	0,9	0,04	2	1,5	0,06	3	1,2	0,05
Diltiazem	1	0,9	0,04	0	0,0	0,00	1	0,4	0,02
Verapamil	0	0,0	0,00	1	0,7	0,03	1	0,4	0,02
AAS	6	5,4	0,26	10	7,3	0,31	16	6,5	0,29
Clopidogrel	5	4,5	0,22	5	3,6	0,16	10	4,0	0,18
Ticagrelor	1	0,9	0,04	1	0,7	0,03	2	0,8	0,04
Enoxaparina	3	2,7	0,13	6	4,4	0,19	9	3,6	0,16
Varfarina	1	0,9	0,04	2	1,5	0,06	3	1,2	0,05
Atorvastatina	1	0,9	0,04	0	0,0	0,00	1	0,4	0,02
Sinvastatina	6	5,4	0,26	10	7,3	0,31	16	6,5	0,29
Rosuvastatina	1	0,9	0,04	1	0,7	0,03	2	0,8	0,04
Nitroprussiato de sódio	1	0,9	0,04	0	0,0	0,00	1	0,4	0,02
Grupo Total	111	100,0	4,83	137	100,0	4,28	248	100,0	4,51

(1): As médias foram obtidas com base no número de pacientes em cada grupo: 23 com interação medicamentosa, 32 sem interação medicamentosa e 55 no grupo total.

6.8. Análise dos diagnósticos das doenças cardiovasculares

Foram identificados entre os pacientes incluídos no estudo 18 tipos de diagnósticos de doenças cardiovasculares, entre os quais, os mais frequentes foram: doença coronária obstrutiva em 14 pacientes (25,5%), hipertensão arterial sistêmica em 9 pacientes (16,4%), insuficiência cardíaca congestiva em 7 pacientes (12,7%) e insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio em 4 pacientes respectivamente (7,3%). Os demais diagnósticos tiveram frequências que variaram de 1 a 4 pacientes. Entre os grupos as frequências variaram de 0 a 8

pacientes. Não se comprova diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$). O resultado completo está descrito detalhadamente na **Tabela 8**.

Tabela 8 – Diagnóstico cardiovascular, segundo a ocorrência ou não de interação medicamentosa.

Diagnóstico cardiovascular	Interação medicamentosa						p ⁽¹⁾ = 0,318
	Sim		Não		Grupo total		
	n	%	n	%	n	%	
Estenose valvar aórtica severa	2	8,7	-	-	2	3,6	
Insuficiência valvar mitral	-	-	3	9,4	3	5,5	
Hipertensão arterial sistêmica	3	13,0	6	18,8	9	16,4	
Doença coronária obstrutiva	6	26,1	8	25	14	25,5	
Estenose valvar aórtica	-	-	2	6,3	2	3,6	
Insuficiência cardíaca	1	4,3	3	9,4	4	7,3	
Infarto agudo do miocárdio	3	13	1	3,1	4	7,3	
Hipertensão pulmonar	-	-	1	3,1	1	1,8	
Doença valvar reumática	-	-	1	3,1	1	1,8	
Disritmia	1	4,3	-	-	1	1,8	
Insuficiência cardíaca congestiva	3	13	4	12,5	7	12,7	
Bloqueio trifascicular intermitente	-	-	1	3,1	1	1,8	
Doença coronariana obstrutiva crônica	1	4,3	-	-	1	1,8	
Infarto agudo do miocárdio	1	4,3	-	-	1	1,8	
Bloqueio do ramo esquerdo	1	4,3	-	-	1	1,8	
Flutter atrial	-	-	1	3,1	1	1,8	
Displasia arritmogênica do ventrículo direito	-	-	1	3,1	1	1,8	
Estenose mitral	1	4,3	-	-	1	1,8	
TOTAL	23	100,0	32	100,0	55	100,0	
OBS. Diagnósticos de acordo com o especificado pelo médico assistente							

6.9. Análise dos escores e diagnósticos do Algoritmo de Naranjo aplicado às IM reais identificadas

Na **Tabela 9** estão expostos os resultados dos escores e diagnósticos do Algoritmo de Naranjo, utilizado na identificação das interações. Com base nessa tabela, verifica-se que os

escores variaram de 2 a 8 pontos, sendo o escore com 4 pontos o mais frequente com 10 casos, de 5 pontos com 4 casos, 6, 7 e 8 pontos, cada um em três interações identificadas, e 2 e 3 pontos em uma interação. Quando se analisa o diagnóstico observa-se que 48,0% das interações foram classificadas como possíveis e 52,0%, como prováveis.

Tabela 9 – Escores e diagnósticos através do algoritmo de Naranjo dos medicamentos com interação medicamentosa.

Escore	Diagnóstico	n	%
Total		25	100,0
2	Possível	1	4,0
3	Possível	1	4,0
4	Possível	10	40,0
5	Provável	4	16,0
6	Provável	3	12,0
7	Provável	3	12,0
8	Provável	3	12,0
1 a 4	Possível	12	48,0
5 a 8	Provável	13	52,0

7. DISCUSSÃO

Os resultados encontrados confirmam a nossa hipótese de que podem ocorrer IM reais quando da associação dos NPF com os FCV, e que estas podem sofrer influências de fatores clínicos e biodemográficos, presentes no momento terapêutico e que favorecem e/ou potencializam as suas ocorrências. Os resultados também sugerem um reforço do que foi constatado na revisão da literatura e destacado na sua conclusão, principalmente em relação ao fato de as fontes de informação sobre IM não serem totalmente confiáveis, com níveis pobres de sobreposição das informações disponibilizadas em cada programa (PETERS et al., 2015; ROBLEK et al., 2015). Quando utilizadas como referência nos estudos que procuram identificar IM potenciais, na quase totalidade das vezes influencia na identificação de um

número muito grande dessas interações, que nem sempre ocorrem na prática; em contraposição aos achados de IM reais, geralmente são encontradas em número bem menor de pacientes e em relação ao total das prescrições (KURFEES, DOTSON, 1987; HO et al., 2002; MAGRO et al., 2012).

As IM reais, na maioria das vezes, tendem a ter importância clínica significativa, uma vez que alteram o curso esperado do quadro clínico geral do paciente e o efeito farmacológico dos medicamentos envolvidos na interação. Tornam-se provavelmente mais confiáveis como fonte de informações porque realmente acontecem, são identificadas no momento de suas ocorrências e são confirmadas através de um conjunto de procedimentos: exame clínico geral, exame clínico com instrumento, exames laboratoriais, análise e varredura para detecção de possíveis fatores de confundimento, aproveitamento dos dados contidos nos prontuários como forma de controle, aplicação de um algoritmo, e o amparo de referências bibliográficas constituídas por relatos de caso bem documentados e estudos experimentais “in vivo” e “in vitro”, que procuram elucidar os prováveis mecanismos envolvidos (NIKOLIC, SAVIC, 2012).

De acordo com esse estudo 23 (41,8%) dos pacientes apresentaram 25 IM reais que corresponderam a 7,1% do total das prescrições de NPF com FCV administrados a esses pacientes. Murtaza et al. (2016), utilizando uma fonte de informação sobre medicamentos, encontraram em seu estudo com pacientes cardíacos hospitalizados uma incidência de 91,6% dos pacientes com pelo menos uma IM potencial, sem entrar em consideração sobre a incidência em relação ao total das prescrições. Kulkarni et al. (2013), utilizando um software verificador de interações medicamentosas, constataram entre os pacientes internados em um hospital de grande porte, uma incidência de 91% de IM potenciais de um total de 204 prescrições. Esses resultados, caracterizados por um elevado número de IM potenciais identificadas, são corroborados por Marusic et al. (2013) que, utilizando um “software” de

informações sobre IM, encontraram uma incidência de 85, 6% dessas interações entre os pacientes internados no setor de clínica médica.

Já um estudo que avaliou a incidência de IM reais em pacientes cardíacos hospitalizados, utilizando o Algoritmo de Naranjo, encontrou uma incidência de 14, 66% de pacientes que apresentaram interações (MATETI et al., 2011). Contudo, não foi feita a relação com o total das prescrições. No Brasil, Pivatto Júnior et al. (2009) encontraram uma incidência de IM potenciais de 79,7% em relação ao total das prescrições em um hospital escola. Ainda no Brasil, Secoli et al. (2012) encontraram 93,3% de IM potenciais em pacientes com doença obstrutiva coronariana.

Os dados descritos acima nos permite considerar que os estudos sobre IM reais com utilização de um instrumento, tipo o Algoritmo de Naranjo, são menos frequentes e a incidência dessas interações se confirmam como sendo em um número bem menor do que as IM potenciais. Nesse aspecto, os resultados desse estudo são concordantes, no sentido de que as IM reais ocorrem em uma proporção bem menor de pacientes em relação às IM potenciais, e também em relação ao total das prescrições. Considere-se, ainda, que esse material, até onde alcançou a revisão da literatura empreendida, possivelmente seja o único realizado especificamente sobre IM reais dos NPF com os FCV e que contemplou a análise da incidência dessas interações tanto em relação ao número de pacientes, quanto ao número total de prescrições.

Os dados obtidos nesse estudo demonstram uma utilização elevada de NPF por parte dos cardiologistas, ou seja, 75,3% dos pacientes que atenderam aos critérios de inclusão. Essa taxa é mais elevada do que as encontradas em outros estudos; Shirama e Miasso (2013), em um estudo com 96 pacientes hospitalizados no setor de clínica médica e de cirurgia, identificaram que 38,7% dos pacientes utilizaram algum tipo de NPF. A utilização em maior escala dos NPF por parte da cardiologia, talvez se explique pelo fato de os diagnósticos

psiquiátricos e cardiológicos ocorrerem conjuntamente com muita frequência, conforme visto na revisão da literatura, e também pelo fato de vários estudos apontarem para o benefício do seu uso nos pacientes cardiopatas, como constataram Wu et al. (2014) analisando um banco de dados de amostragem pertencente a um sistema nacional de saúde entre 1997-2008, e que a utilização de medicamentos ansiolíticos provavelmente diminuiu o risco de mortalidade e de hospitalização por insuficiência cardíaca em pacientes pós-infartados. Uma revisão da literatura, realizada por Telles-Correia et al. (2009), destaca os possíveis benefícios dos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) em relação às doenças cardiovasculares, notadamente o infarto agudo do miocárdio, devido à sua ação antiagregante plaquetária.

Por outro lado, encontramos um número bem maior de artigos que descrevem um leque muito grande de possibilidades de efeitos cardiovasculares indesejáveis, e até morte súbita por parada cardíaca diretamente causada por alguns NPF: Shah et al. (2005) citam alguns desses efeitos e os riscos de vir a ocorrer IM com os FCV. Em seguida, faz uma série de recomendações com o objetivo de se utilizar os NPF de forma mais segura. Timour et al. (2012) ressaltam o efeito, principalmente de os antipsicóticos causarem morte súbita por parada cardíaca, geralmente resultante de arritmias. Rabkin (2015) alerta para o risco do alargamento do intervalo QTc do eletrocardiograma (ECG) por parte dos NPF, com risco maior de ocorrer entre as mulheres e os pacientes mais idosos. Wisniowska et al. (2016) são enfáticos ao afirmarem a necessidade de uma avaliação dos fatores de risco, e principalmente redobrar os cuidados na monitorização do ECG antes da utilização de medicamentos que prolonguem o intervalo QTc, e alertam para o fato de que as IM poderão ter um papel decisivo.

Esses dados se confrontam um pouco com os achados desse estudo em relação a uma possível falta de maiores cuidados do cardiologista em observar esses parâmetros, uma vez

que constatamos, por exemplo, o uso do haloperidol principalmente por via intravenosa em pacientes fazendo uso de medicamentos antiarrítmicos, ou o uso de antidepressivos ISRS em pacientes com risco de hemorragia e alguns outros também usando varfarina conjuntamente. Desse modo fica evidente que o cardiologista, assim também como o psiquiatra, demais especialistas e o clínico geral, precisam ter maior preocupação e familiaridade com o perfil farmacológico e o manuseio dos NPF e os FCV, a fim de evitarem a ocorrência de efeitos indesejáveis, principalmente decorrentes de IM. Tal fato aumenta os riscos de eventuais alterações nos resultados clínicos e farmacológicos esperados, com possibilidades de virem a ocorrer danos e sequelas ao paciente, bem como conduzir ao óbito. Esse fato é ainda mais preocupante, principalmente se considerarmos que a prevalência de IM em pacientes hospitalizados no setor de cardiologia é significativamente elevada (MURTAZA et al., 2016), evidência também confirmada no estudo de Kulkarni et al. (2013).

Por outro lado, os nossos dados desse estudo são concordantes em relação ao envolvimento específico de algumas classes e tipos de medicamentos NPF, como sendo os mais utilizados na prática clínica e também implicados na ocorrência de IM reais. Constatamos que os benzodiazepínicos ansiolíticos/hipnóticos, antipsicóticos e depois os antidepressivos, pela ordem, foram as classes de NPF mais utilizadas, e especificamente em relação aos medicamentos, tivemos o haloperidol, clonazepam, bromazepam e a clorpromazina, pela ordem, como os mais envolvidos nas IM reais identificadas no nosso estudo. Já em relação aos FCV, as classes de medicamentos mais utilizadas foram os anti-hipertensivos e, em segundo, os antiarrítmicos, e especificamente em relação aos medicamentos, os mais implicados nas IM reais identificadas foram a furosemida e o atenolol, respectivamente.

Nesse sentido, observamos que, entre os pacientes hospitalizados no setor de clínica médica de um grande hospital, Shirama e Miasso (2013) constaram que entre os NPF, os

benzodiazepínicos ansiolíticos/hipnóticos foram os mais utilizados, os antidepressivos em segundo lugar e os antipsicóticos em terceiro; nesse mesmo sentido e ainda concordante com os resultados desse material, Leonor e Ernesto (2012) constataram que os benzodiazepínicos ansiolíticos e os antipsicóticos foram os que mais provocaram efeitos adversos e IM potenciais, e que entre os FCV a classe de medicamentos mais envolvida foi a dos anti-hipertensivos inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

Em outro estudo, realizado na Alemanha, Teweleit et al. (2001) encontraram, entre os FCV com maior incidência de reações adversas, os anti-hipertensivos e os betabloqueadores. Outro estudo, concordante com os nossos dados, sustenta que 40% de todas as reações adversas a medicamentos foram decorrentes de IM, e as classes de medicamentos NPF e FCV mais envolvidas com essas interações foram os antipsicóticos, benzodiazepínicos, anti-hipertensivos e antitrombóticos (MONTASTRUC et al., 2012). Por outro lado Mateti et al. (2011), em um estudo com pacientes hospitalizados no setor de cardiologia, encontraram resultados divergentes; nesse estudo, os FCV mais implicados nas IM reais foram a heparina e a aspirina, e em relação às demais classes de medicamentos não cardiológicos envolvidos, encontraram como os mais presentes os anti-inflamatórios não esteroides.

Em relação às IM reais identificadas e descritas em todos os seus detalhes nesse estudo **(Quadro 1)**, é importante destacar o número significativo de ocorrências envolvendo a classe dos ansiolíticos/hipnóticos benzodiazepínicos, em função dessa classe de medicamentos ser a mais utilizada entre os NPF, e de também ser considerada de grande segurança, fato corroborado pela maioria dos estudos (KAUFMANN et al., 2015). No entanto, os dados mostram que o clínico deve estar alerta para o fato de essa segurança poder ser alterada, em função da condição clínica geral do paciente e pela possibilidade de vir a ocorrer IM com outras classes de medicamentos (NG et al., 2002) podendo, nessas condições, somar os seus efeitos hipotensores e sedativos, com diversos riscos para o paciente, tais como: queda,

desorientação e prejuízo respiratório, além de poderem somar seus efeitos inotrópicos negativos e causar importante prejuízo clínico ao paciente, principalmente em relação aos que sofrem de insuficiência cardíaca (HARA et al., 2001; HERNÁNDEZ, 1991).

O fato de termos identificado três IM reais envolvendo antidepressivos ISRS com anti-hipertensivos diuréticos, produzindo hiponatremia de grande significado clínico, nos parece importante ser destacado, uma vez que esta classe de medicamentos antidepressivos é comumente citada quase que exclusivamente em relação à sua alta capacidade em inibir o metabolismo hepático do CP450. Entretanto, continuam sendo pouco explorados ou citados outros mecanismos, até mais importante de IM com essa classe de medicamentos, como a soma dos seus efeitos depressores do miocárdio e de diminuição da agregação plaquetária (ELLISON et al., 1990; PICKSAK et al., 2010; YAP, LOW, 199).

Seguindo esse mesmo raciocínio, é possível que nossos resultados possam contribuir para se estabelecer, a partir das evidências levantadas, uma visão mais ampla em relação às IM, que tendem a ser estudadas e divulgadas predominantemente com foco quase exclusivo sobre o metabolismo do CP450. Reforçando essa argumentação, destacamos a interação identificada nesse estudo entre a paroxetina e o enalapril, uma vez que, possivelmente até onde alcançou a nossa revisão, não encontramos nenhum relato, muito embora exista uma sustentação robusta de estudos experimentais explicando o mecanismo dessa interação, pela soma dos efeitos na elevação das concentrações do óxido nítrico (CHRAPKO et al., 2006; EL-MAS, ABDEL-RAHMAN, 2013), tendo como consequência clínica um importante efeito hipotensor acompanhado de taquicardia reflexa. Nessa perspectiva de contribuição para ampliação do conhecimento sobre IM reais, nosso estudo é concordante com os achados de Danton et al. (2013) que em um estudo baseado em dados de farmacovigilância, encontraram um baixo número de IM induzidas especificamente pelo CP450.

Um destaque que nos parece ser clinicamente relevante decorre da identificação nesse estudo da utilização pelo cardiologista de um número elevado de medicamentos antipsicóticos administrados por via intravenosa, e a alta incidência de IM reais observadas com esses medicamentos administrados por essa via. Principalmente com o haloperidol, que por via oral, não é esperado nenhum efeito sobre o sistema especializado de condução cardíaco, mas que, quando administrado por via intravenosa, passa a oferecer reais possibilidades de bloquear os canais de potássio e alargar o intervalo QTc do ECG (LEE et al., 2014), fato este que o torna não recomendado de ser utilizado por essa via nos casos de agitação psicomotora, principalmente em pacientes com problemas no sistema de condução cardíaco (BUSH et al., 2008; SCHARFETTER, FISCHER, 2014).

Deve ser destacado, ainda, que tanto o haloperidol quanto a clorpromazina, quando administrados por via intravenosa ampliam suas capacidades em bloquear os receptores alfa-1 adrenérgicos e produzem, como vimos nas IM reais identificadas, além da depressão do miocárdio com risco de arritmia e até morte súbita, a somação dos seus efeitos com os anti-hipertensivos na ocorrência de hipotensão arterial, que poderá ter graves consequências clínicas (CHIKANZA, OKWANGA, 1989; COHEN, LIPINSKI, 1986; NIMMO, LAWSON, 1986). No nesse estudo, dos nove pacientes identificados utilizando haloperidol por via intravenosa, cinco (55,5%) apresentaram IM reais. Muito embora não se tenha encontrado uma associação significativa ($P=0,057$), o percentual dos pacientes que receberam um NPF por via intravenosa foi mais elevado no subgrupo com IM. Esse achado pode ser um importante alerta no sentido de se utilizar com mais segurança os antipsicóticos, evitando o seu uso por via intravenosa, principalmente em pacientes com doenças cardiovasculares em uso de anti-hipertensivos e antiarrítmicos.

Entre os fatores clínicos e biodemográficos avaliados como capazes de causar algum tipo de influência na ocorrência das IM reais, somente apresentaram associação significativa

($P < 0,05$) o quadro clínico de admissão regular e grave, e o número de NPF utilizados pelo paciente. Esses achados divergem em relação aos diversos estudos disponíveis, principalmente em relação à especificidade, já que o número de FCV não foi significativo, e a influência do quadro clínico de admissão não foi citada em nenhum dos estudos avaliados. Patel et al. (2011), em um estudo observacional prospectivo com pacientes cardíacos, encontrou como fator de influencia na ocorrência de IM o número total de medicamentos administrados por paciente; já nesse estudo, o número total de medicamentos utilizados pelo paciente não foi significativo. A especificidade dos nossos achados talvez se deva ao fato de ser um estudo de identificação de IM reais, com foco direto nas IM dos NPF com os FCV, e por conta dos NPF terem efeitos farmacológicos importantes em quase todos os sistemas orgânicos, principalmente o cardiovascular. Mateti et al. (2011), em um estudo observacional prospectivo, observaram que as IM potenciais ocorriam mais frequentemente com o aumento no número de medicamentos por paciente e tempo de internamento, ao contrário do nosso estudo, que não encontrou nenhuma relação significativa com esses dois fatores na ocorrência de IM reais.

Em outro estudo sobre IM potenciais, Kulkarni et al. (2013) encontraram mais IM potenciais entre os pacientes da cardiologia do que os de outras especialidades, e ressaltaram que o número de medicamentos por paciente influenciou no aumento dessas ocorrências. Um estudo brasileiro com pacientes hospitalizados na unidade de clínica médica encontrou uma associação significativa, entre o número de medicamentos prescritos por paciente e a ocorrência de IM potenciais (SECOLI et al., 2012). Em um estudo prospectivo, De Paepe et al. (2013) relacionaram o número de IM potenciais, clinicamente relevantes, com o número de medicamentos utilizados pelo paciente e com a idade mais avançada. Como vimos na revisão da literatura e início da nossa discussão, os estudos com IM potenciais traz à tona a possibilidade de muitas divergências em relação aos seus dados. Nesse sentido, o estudo de

Varallo et al. (2013) encontrou o inverso em relação à idade e ressaltou, também inversamente, que os idosos apresentaram menos chance de virem a ter IM potenciais.

Ressalte-se que poucos estudos citam em seus achados qualquer avaliação relacionada com o quadro clínico geral do paciente, em qualquer fase do seu período de internamento hospitalar, e nenhum entre os que alcançamos com nossa revisão citou a condição clínica geral do paciente no momento de sua admissão hospitalar e início do tratamento. É possível que a identificação pelo nosso estudo da condição clínica geral do paciente no momento de sua admissão e início do tratamento farmacológico, como um fator de significância para a ocorrência de IM reais, possa torna-se uma contribuição importante no desenvolvimento do conhecimento sobre IM reais, já que seria um fato inicial de demarcação de uma referência em relação ao planejamento terapêutico. Sharma et al. (2014) em um estudo prospectivo observacional com pacientes cardíacos hospitalizados, encontraram a presença de comorbidades como fator capaz de influenciar na ocorrência das IM potenciais. Marusic et al. (2013), em um estudo sobre IM reais, não avaliaram a questão do estado clínico geral do paciente, mas os diagnósticos mais frequentemente encontrados.

Um estudo realizado por Salwe et al. (2016) sobre IM potenciais, com 100 pacientes acima de 65 anos de idade, observaram que, por ocasião da admissão hospitalar, os pacientes receberam um maior número de medicamentos e também um número maior de prescrições inadequadas, o que reforça a importância do nosso achado em relação à necessidade do clínico valorizar mais a condição clínica geral do paciente, como fator capaz de influir na ocorrência de IM reais, e que possa causar alguma complicação e/ou danos ao paciente.

Esse estudo não encontrou uma associação significativa com o restante dos fatores biodemográficos e clínicos estudados: tempo de internamento, dias de uso do NPF, número de FCV, número total de medicamentos utilizados, cor da pele, idade, sexo, índice de massa corporal, doença mental prévia, via de administração do medicamento, diagnóstico de

admissão da doença cardiovascular e a presença de doença psiquiátrica prévia ao internamento. Os estudos sobre IM geralmente apresentam divergências em relação a estes fatores. De Paepe et al. (2013) encontraram uma relação positiva entre idade avançada e número total de medicamentos, mas não com o gênero, em relação à ocorrência de IM potenciais clinicamente relevantes. Já Sushmita et al. (2014) encontraram resultados concordantes com o estudo anterior apenas em relação ao aumento no número de medicamento por paciente, e não com a idade, embora observaram que o tempo de internação e as comorbidades eram fatores que poderiam influenciar na ocorrência de IM potenciais. Mateti et al. (2011) encontraram associação positiva entre IM potenciais e gênero; discordando nesse dado dos resultados encontrados por De Paepe et al. (2013).

Os estudos sobre IM são em sua maior parte concordantes em relação à importância do número de medicamentos nas suas ocorrências e divergentes em relação aos demais fatores citados. Nos estudos realizados no Brasil, nos defrontamos com esta mesma situação: Pivatto Júnior et al. (2009) encontraram uma associação positiva entre o número mais elevado de medicamentos prescritos por paciente e a ocorrência de IM, mas não encontraram relação com a idade do paciente; Melo (2010), entre outros achados, encontrou na idade uma associação positiva com a ocorrência de IM, mas Varallo et al. (2013) não encontraram relação significativa em relação ao gênero e nem à faixa etária.

Essa variação de dados, em relação a alguns fatores de influência para a ocorrência de IM, reforça a necessidade e o valor de se ampliar os estudos sobre as IM reais. Nesse sentido, talvez pelo número escasso desses estudos, ainda não se possa estabelecer uma comparação com maior grau de confiabilidade. Por isso é importante destacarmos o fato de termos encontrado, predominantemente no diagnóstico das IM reais identificadas, um escore de provável (52%) seguido de possível (48%) na utilização do Algoritmo de Naranjo, achado concordante com Mateti et al. (2011), que encontram um diagnóstico de provável em 37%

das IM reais identificadas, reforçando a impressão de uma maior uniformidade quando do estudo desse tipo de interação.

8. CONCLUSÕES

8.1. A hipótese de que fatores associados ao momento clínico, podem influenciar na ocorrência de IM reais dos NPF com FCV foi confirmada. A condição clínica regular e grave do estado geral do paciente no momento de sua admissão hospitalar e o número de NPF utilizados por paciente foram os fatores de influência mais significativos na ocorrência de IM reais, entre os NPF e os FCV.

8.2. Mesmo que não tenha se mostrado significativa, como fator de influência na ocorrência de IM reais, a via de administração intravenosa foi a mais frequente entre os pacientes que tiveram IM, especialmente entre os casos de maior gravidade. Tal fato poderá ser um importante fator de alerta ao clínico, por ocasião do seu planejamento terapêutico, especialmente nos pacientes com doenças cardiovasculares, quando da necessidade de se utilizar um NPF, em particular da classe dos antipsicóticos.

8.3. O fato de a maioria das IM reais identificadas no estudo ter sido diagnosticada através do Algoritmo de Naranjo como provável, aumenta a confiabilidade dos resultados e fortalece a corrente que considera o estudo das IM reais ao invés das potenciais, mais importantes na produção de evidências com maior grau de confiabilidade, Notadamente por não se basearem em possibilidades teóricas, e sim factuais, devidamente avaliadas no momento de suas ocorrências através de metodologia adequada e utilização de um algoritmo validado para ser utilizado nesta condição.

8.4. A identificação por esse estudo da condição clínica geral do paciente no momento de sua admissão hospitalar, e início do planejamento farmacológico como um fator de significância para a ocorrência de IM reais, poderá vir a tornar-se uma contribuição importante. Preencher uma lacuna nessa área do conhecimento, em especial no estudo das IM reais dos NPF com os FCV.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

9.1. Os NPF são utilizados com muita frequência entre os pacientes com doenças cardiovasculares, em função de sua sobreposição com um grande número de doenças psiquiátricas, geralmente por tempo prolongado. Dessa forma, o clínico deve estar melhor preparado, principalmente em relação à possibilidade de virem a ocorrer IM reais adversas. Esses cuidados deverão ser redobrados, sobretudo por ocasião do internamento hospitalar.

9.2. A identificação nesse estudo da IM real, quando da associação da paroxetina com o enalapril, merece um destaque especial em função da sua importância clínica, e pelo fato de não se ter até então nenhum relato de caso na literatura, ao mesmo tempo, em que temos uma robusta documentação desta interação em estudos experimentais “in vivo” e “in vitro”

9.3. Na ausência de um melhor consenso sobre a definição de NPF e de polifarmácia, e considerando a necessidade de uma maior precisão destes termos, principalmente pela importância prática no seu manuseio, e ainda por representarem situações que envolvem riscos para o paciente e que também podem comprometer ou melhorar o resultado terapêutico, é que consideramos ter sido necessário e oportuno propormos uma definição de cada termo,

baseada no apanhado e avaliação minuciosa da totalidade das definições encontradas na revisão da literatura disponível, e que estivessem rigorosamente adequadas aos atuais avanços do conhecimento nesta área.

9.4. Esse estudo nos permitiu compreender que o avanço do conhecimento sobre IM, não pode mais depender quase que exclusivamente de dados obtidos a partir de estudos com IM potenciais. Deve haver incentivo para a realização de um número cada vez maior de estudos sobre IM reais, através de instrumentos e metodologias adequadas. Seus resultados são mais reproduzíveis, e de maior confiabilidade para generalizações.

9.5. O conhecimento sobre IM reais deve ser mais amplamente divulgado e ensinado aos médicos no período da graduação, pós-graduação, cursos de atualização, eventos científicos e na medida do possível, e de acordo com o limite de cada categoria, ser repassado para todos os profissionais que atuam na área da saúde. É um tema de grande importância para a segurança do paciente, obtenção de uma melhor efetividade terapêutica e diminuição dos gastos financeiros para os pacientes, hospitais, seguradoras e o estado.

8.9. Sugerimos ao Curso de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, da Universidade Federal de Pernambuco, se julgar conveniente, enviar, juntamente com outros estudos já realizados sobre o tema, os resultados para o conhecimento das autoridades gestoras das políticas públicas de saúde e ensino médico, como uma forma de somar esforços na ampliação do conhecimento para o desenvolvimento da formação médica e planejamento das políticas de assistência em saúde.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Disponível em <portal.anvisa.gov.br>, acesso em: 21 de março de 2016.

ALTINTAS, E.; YIGIT, F.; TASKINTUNA, N. The impact of psychiatric disorders with cardiac syndrome x on quality of life: 3 months prospective study. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, v.7, n.10, p. 3520 – 3527, 2014.

BAN, T. A. A history of the Collegium International Neuro-psychopharmacologicum (1957-2004). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 30, n. 4, p. 599-616, 2006.

BARCELOS, A. C.; TREIN, A. M.; SOUZA, G. S.; FLEURY NETO, L.; BALDAÇARA, L. Efeitos cardiotoxicos resultantes da interação da risperidona com diuréticos tiazídicos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 63, n. 4, p. 379-383, 2014.

BARCIA, O. Introducción histórica dela psicofarmacología moderna, su significación para la psiquiatria actual. In: BARCIA, D. (Ed). *Historia de la psicofarmacología*. Madrid: You & Us, 1998, p. 449-508.

BAREFOOT, J. C.; HELMS, M. J.; MARK, D. B.; BLUMENTHAL, J. Á.; CALIFF, R. M.; NANEY, T. L.; O'CONNOR, C. M.; SIEGLER, I. C.; WILLAMS, R. B. Depression a long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *American Journal Cardiology*, v. 78, n. 6, p. 613-617, 1996.

BARES, C.T.; ARRIETA, M. D. E. Psicofarmacología: Una aproximación histórica. *Anales de Psicología*, v. 21, n. 2, p. 199-212, 2005.

BAUMEISTER, A. A.; HAWKINS, M. F. Continuity and discontinuity in the historical development of modern psychopharmacology. *Journal of the History of the Neurosciences*, v. 14, n. 3, p. 199-209, 2005.

BAZIRE, S. *Psychotropic drug directory*. Snow Hill: Quay Books, 2012.

BECKER, M.; CASPERS, P.; KALLEWAARO, M.; BRUININK, R.; KYLSTRA, N.; HEISTERKAMPS, S.; de VALK, V.; van der VEEN, A. A.; STRICKER, E. H. Determinants of potential drug-drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands. *Pharmacy World and Science*, v. 29, n. 2, P. 51-57, 2007.

BEN ABACHA, A.; CHOWDHURY, M. F.; KARANASION, A.; MRABET, Y.; LAVELLI, A. Text mining for pharmacovigilance: using machine learning for drug name recognition and drug-drug interaction extraction and classification. *Journal of Biomedical Informatics*, v. 58, p. 122-132, 2015.

BONETTI, P. O.; HARTMAN, K.; KUHN, M.; REIHART, W. H.; WIELAND, T. Potential drug interactions and number of prescription drugs with special instructions at hospital discharge. *Praxis*, v. 89, n. 5, p. 182-189, 2000.

BROWN, C. S.; MARKOWITZ, J. S.; MOORE, T. R.; PARKER, N. G. Atypical antipsychotics: Part II: Adverse effects, drug interactions, and costs. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 33, n. 2, P. 210-217, 1999.

BROWN, T. C.; LEVERSHA, A. Comparison of the cardiovascular toxicity of three tricyclic antidepressant drugs: imipramine, amitriptyline, and doxepin. *Clinical Toxicology*, v. 14, n. 3, p. 253-256, 1979.

BYRD, G. J. Lithium Carbonate and methyl dopa: Apparent interaction in man. *Clinical Toxicology*, v. 11, n. 1, p. 1-4, 1977.

BURGGRAF, G. W. Are psychotropic drugs at therapeutic levels a concern for cardiologists? *Canadian Journal of Cardiology*, v. 13, n. 1, p. 75-80, 1997.

BURNS, J. J.; CONNEY, A. H. Enzyme stimulation and inhibition in the metabolism of drugs. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 58, n. 11, p. 955-960, 1965.

BUSH, S. H.; HATTON, R. C.; WINTERSTEIN, A. G.; THOMSON, M. R.; WOO, G. W. Effects of concomitant amiodarone and haloperidol on QTc interval prolongation. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 65, n. 23, p. 2232-2236, 2008.

CAMPAN, L.; BAUVIN, M. J.; CLERGUE, M. L. Controlled arterial hypotension produced by nitroprusside combined with neuroleptics. *Annales de L'Anesthesiologie Française*, v. 17, n. 10, p. 1125-1132, 1976.

CHIKANZA, I. C.; OKWANGA, P. N. Chlorpromazine and furosemide in the acute management of severe hypertension. *East African Medical Journal*, v. 66, n. 4, p. 243-247, 1989.

CHRAPKO, W.; JURASZ, P.; RADOMSKI, M.; ARCHER, S. L.; NEWMAN, S. C.; BAKER, G.; LARA, N.; Le MELLÉDO, J. M. Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, v. 31, n. 6, p. 1286-1293, 2006.

CIRAULO, D.; SHADER, R.; GREENBLATT, D. J.; CREELMAN, W. Drug interactions in psychiatry. 3rd edition. New York: Williams and Wilkins, 2005.

CIRAULO, D.; SHADER, R.; GREENBLATT, D. J.; CREELMAN, W. Drug interactions in psychiatry. New York: Williams and Wilkins, 1989.

COHEN, B. M.; LIPINSKI, J. F. In vivo potencies of antipsychotic drugs in blocking alpha 1 noradrenergic and dopamine D₂ receptors: implications for drug mechanisms of action. *Life Sciences*, v. 39, n. 26, p. 2571-2580, 1986.

COLLEY, C. A.; LUCAS, L. M. Polipharmacy the cure becomes the disease. *Journal of General Internal Medicine*, v. 8, n. 5, p. 278, 1993.

CORONA-ROJO, J. A.; ALTAGRACIA-MARTÍNEZ, M.; KRAVZOV-JINICH, J.; VAZQUEZ-CERVANTES, L.; PÉREZ-MONTOYA, E.; RÚBIO-POO, C. Potential

prescription patterns and errors in elderly adult patients attending public primary health care centers in Mexico City. *Clinical Interventions in Aging*, v.4, p. 343-350, 2009.

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

CRUCIOL-SOUZA, J. M; THOMSON, J. C. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 9, n. 3, p. 427-433, 2006.

CUMMINGS, J. L. Progress in neurotherapeutics and neuropsychopharmacology. Cambridge: Cambridge University Press FNAC, v. 1, 2006.

DANTON, A. C.; MONTASTRUC, F.; SOMMET, A.; DURRIEU, G.; BAGHERI, H.; BONDON-GUITTON, E.; LAPEYRE-MESTRE, M.; MONTASTRUC, J. L. Importance of cytochrome P450 (CYP450) in adverse drug reactions due to drug-drug interactions: a pharmacovigilance study in France. *European Journal Clinical Pharmacology*, v. 69, n. 4, p. 885-888, 2013.

DECHANONT, S.; MAPHANTA, S.; BUTTHUM, B.; KONGKAEW, C. Hospital admissions/visits associated with drug-drug interactions: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 23, n. 5, p. 489-497, 2014.

Del ROSARIO, M. E.; WEACHTER, R.; FLAKER, G. C. Drug-induced QT prolongation and sudden death. *MO HealthNet.Medical*, v.107, n. 1, p. 53–58, 2010.

DELAY, J.; DENIKER, P. Colloque international sur la chlorprazine et les médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. Paris: G. DOin et C^{ie}, 1956.

De PAEPE, P.; PETROVIC, M.; Van MAELE, G.; BUYLAERT, W. Drug interactions and adverse drug reactions in the older patients admitted to the emergency department. *Acta Clinica Belgica*, v. 68, n.1, p. 15-21, 2013.

DESAI, N.; VENKATESH, C. R.; KUMAR, S. S. QT prolongation and torsades de pointes with psychotropic agents. *Indian Journal psychiatry*, v. 57, n. 3, p. 305-308, 2015.

DeVANE, U. V. ; MARKOWITZ, J. S.; LISTON, H. L. ; RISCH, S. C. Charleston antidepressant drug interactions surveillance program (CADISP). *Psychopharmacology Bulletin*, v. 35, n. 2, p. 50- 61, 2001.

DIONNE, P. A.; VASILADIS, H. M.; LATIMER, E.; BERBICHE, D.; PREVILLET, M. Economic impact of inappropriate benzodiazepine prescribing and related drug interactions. *Psychiatry Services*, v. 64, n. 4, p. 331-338, 2013.

DOAN, J.; ZAKRZEWSKI-JAKUBIAK, H.; ROY, J.; TURGEON, J.; TANNENBAUM, C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450 – Mediated Drug-Drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 47, n. 3, p. 324-332, 2013.

DOLLERY, C. T. Physiological and pharmacological interactions of antihypertensive drugs. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 58, n. 11, p. 955-960, 1965.

DOMINO, E. F. History of modern psychopharmacology: a personal view with an emphasis on antidepressants. *Psychosomatic Medicine*, v. 61, n. 5, p. 591-598, 1999.

DUNN, S. P.; HOLMES, D. R. Jr.; MOLITERNO, D. J. Drug-Drug interactions in cardiovascular catheterizations and interventions. *JACC Cardiovascular Interventions*, v. 5, n. 12, p. 1195-1208, 2012.

DUNNINGHAM, W. Introdução ao estudo da psicofarmacologia. In: SILVA, P. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980. p. 308-321.

ELLISON, J. M.; MILOFSKY, J. E.; ELY, E. Fluoxetine-induced bradycardia and syncope in two patients. *Journal Clinical Psychiatry*, v. 51, n. 9, p. 385-386, 1990.

El-Mas, M. M.; ABDEL-RAHMAN, A. A. Cardiovascular autonomic modulation by nitric oxide synthases accounts for the augmented enalapril- evoked hypotension in ethanol-fed female rats. *Alcohol*, v. 47, n. 4, p. 339-346, 2013.

FEIGNER, J. P. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 56, n. 12, p. 574-579, 1995.

FRANCO-BRONSON, K.; GAJWANI, P. Hypotension associated with intravenous haloperidol and imipenem. *Journal Clinical of Psychopharmacology*, v. 19, n. 5, p. 450-481, 1999.

FRUNCILLO, R. J.; GIBBONS, W. J.; VLASSES, P. H.; FERGUSON, R. K. Severe hypotension associated with concurrent clonidine and antipsychotic medication. *American Journal of Psychiatry*, v. 142, n. 2, p. 274, 1985.

FUHR, U. Clinically significant new Drug interactions. *Medizinesche Klinik*, v. 95, n.1, P. 18-22, 2000.

FUHR, U. Improvement in the handling of drug-drug interactions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 64, n. 2, 167-171, 2008.

GILLETE, C.; PRUNTY, L.; WOLCOTT, J.; BROEDEL-ZAUGG, K. A new lexicon for polypharmacy: implications for research, practice, and education. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, v. 11, n. 3, p. 468-471, 2015.

GLASSMAN, A. H. Cardiovascular effects of antidepressant drugs: Updated. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 59,(Suppl 15), p. 13-18, 1998.

GLASSMAN, P. A.; SIMON, B.; BELPERIO, P.; LANTO, A. Improving recognition of drug interactions: benefits and barriers to using automated drug alerts. *Medical Care*, v. 40, n. 12, p. 1161-1171, 2002.

GLEESON, M. P.; MODI, S.; BENDER, A.; MARCHESE ROBINSON, R. L.; KIRCHMAIR, J.; PROMKATKAEW, M.; HANNONGBUA, S.; GLEN, R.C. The challenges

involved in modeling toxicity data in silico. *Current Pharmaceutical Design*, v.18, n.9, p.1266–1291, 2012.

GOON, C. P.; WANG, L. Z.; WONG, F. C.; THUYA, W. L.; Ho, P. C.; GOH, B. C. UGT1A1 Mediated Drug Interactions and its Clinical Relevance. *Current Drug Metabolism*, v. 17, n. 2, p. 100–106, 2016.

GRAHAM, W. D.; CARMICHAEL, C. E.; ALLMARK, M. The in vivo potentiation of barbiturates by tetraethylthiuram disulfide. *Journal of Pharmacy and pharmacology*, v. 3, n. 3, p. 497-500, 1951.

GUCK, T. P.; KAVAN, M. G.; ELSASSER, G. N. BARONE, E. J. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *American Family Physician*, v. 64, n. 4, p. 641-648, 2001.

HAMER, M.; BATTY, G. D.; STAMATAKIS, E.; KIVIMAKI, M. The combined influence of hypertension and common mental disorder on all-cause and cardiovascular disease mortality. *Journal of Hypertension*, v. 28, n. 12, p. 2401–2406, 2010.

HANSTEN, P. D. *Associações de medicamentos*. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 1989. p. 1-4.

HARA, Y.; KOBAYASHI, H.; OOSHIRO, S.; FUTAMURA, K.; NISHINO, T.; CHUGUN, A. Negative inotropic effect of diazepam in isolated guinea pig heart. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 63, n. 2, p. 125-143, 2001.

HARTSHORN, E. A.; TATRO, D. S. Principles of drug interactions. In: TRATO, D. S. (Ed). Fourth Edition. *Drug interaction facts*. St. Louis: Facts and comparisons, 1994. p. 9-26.

HAYES, J. R.; BORN, G. F.; ROSENBAUM, A. H. Incidence of orthostatic hypotension in patients with primary affective disorders treated with tricyclic antidepressants. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 52, n. 8, p. 509-512, 1977.

HEALY, D. 100 years of psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, v. 7, n. 2, p. 207-214, 1993.

HENNESSY, S.; FLOCKHART, D. A. The need for translational research on drug-drug interactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 91, n. 5, p. 771-773, 2012.

HERNÁNDEZ, J.; The negative inotropic effect of diazepam in rat right Ventricular strips. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 43, n. 12, p. 879-881, 1991.

HERR, M.; ROBINE, J. M.; PINOT, J.; ARVIEU, J. J.; ANKRI, J. Polipharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French– sample of 3250 old people. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, v. 24, n. 6, p. 637-646, 2015.

HO, Y. F.; HUANG, S. H.; LIN, H. N. Detecting drug-drug interactions in medication profiles of psychiatric inpatients: a two-stage approach. *Journal of the Formosan Medical Association*, v. 101, n. 4, p.294-297, 2002.

ISMAIL, M.; IQBAL, Z.; KHATTAK, M. B.; KHAN, M. I; ARSALAN, H.; JAVAID, A.; GUL, Q.; KHAN, F. Potential Drug-Drug interactions in internal medicine wards in hospital. *International Journal Clinical Pharmacy*, v. 35, n. 3, p. 455-462, 2013.

JANCHAWEE, B.; WONG POOWARAK, W.; OWATRAMPORN, T.; CHONGSUWIVATWONG, V. Pharmacoepidemiologic study potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *Journal Clinical Pharmacology and therapeutics*, v. 30, n. 1, p. 13-20, 2005.

JOHNSTON, S. S.; UDALL, M.; CAPPELLERI, J. C.; JOHNSON, B. H.; SHRADY, G.; CHU, B. C.; SILVERMAN, S. L. Cost. Comparison of drug-drug and drug-condition interactions in patients with painful diabetic peripheral neuropathy treated with pregabalin versus duloxetine. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 70, n. 24, p. 2207-2217, 2013.

JOKANOVIC, N; TAN, E. C.; DOOLEY, M.J.; KIRKPATRICK, C. M.; BELL, J. S. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term care facilities: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 16, n. 6, p. 535, 2015.

JOURLINK, D.; MAMDANI, M.; KOPP, A.; LAUPACIS, A.; REDELMEIER, D. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity, *Journal of the American Medical Association*, v. 289, n. 13, p. 1652-1658, 2003.

JUÁREZ-CEDILLO, T.; MARTINEZ-HERNÁNDEZ, C.; HERNÁNDEZ-CONSTANTINO, A.; GARCIA-CRUZ, J. C.; AVALOS-MEJIA, A. M.; SÁNCHEZ-HURTADO, L. A. ISIAS PEREZ, V.; HANSTEN, P. D Clinical Weighting of drug-drug interactions in hospitalized elderly. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, v. 118, n. 4, p. 298-305, 2016.

KANE-GILL, S. L.; FORSBERG, E. A.; VERRICO, M. M.; HANDLER, S. M. Comparison of three pharmacovigilance algorithms in the ICU setting: a retrospective and prospective evaluation of ADRs. *Drug Safety*, v. 35, n. 8, p. 645-653, 2012.

KASSEM, H.; HAJJAR, C.; EL GHARBI, T.; TURNER, L. Hyperkalemia induced by atenolol. *La Revue de Médecine Interne*, v. 30, n. 8, p. 714-716, 2009.

KAUFMANN, C. N.; SPIRA, A. P.; ALEXANDER, G. C.; RUTKOW, L.; MOJTABAI, R. Trends in prescribing of sedative-hypnotic medications in the USA: 1993-2010. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. Disponível em <onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pos.3951/supinfo>. Article first published online: 29 December 2015.

KRENTZ, H. B; GILL, M. J. The impact f non-antiretroviral Polypharmacy on the continuity of antiretroviral therapy (ART) among HIV patients. *AIDS Patient Care and STDs*, v. 30, n.1 , p. 11-17, 2016.

KINGSBURY, S. J.; YI, D.; SIMPSON, G. M. Psychopharmacology: rational and irrational polypharmacy. *Psychiatric Services*, v. 52, n. 8, p. 1033-1036, 2001.

KO, Y; MALONE, D. C.; D'AGOSTINO, J. V.; SKREPNEK, G. H.; ARMSTRONG, E. P.; BROWN, M.; WOOSLEY, R. L. Potential determinants of prescribers drug-drug interaction knowledge. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, v. 4, n. 4, p. 355-366, 2008.

KOLA, I. ; LANDIS, J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 3, n. 8, p. 711-716, 2004.

KOLB, L. C. *Psiquiatria clínica*. 9ª edição. Rio de Janeiro: Interamericana, 1980. P. 629-647.

KRYSIAK, R.; MAREK, B.; OKOPIEN, B. Inhibitory effect of carbamazepine on hypotensive action of spironolactone in primary aldosteronism. *Endokrynologil Polska*, v. 60, n. 1, p. 52-55, 2009.

KUHLMANN, J.; MÜCK, W. Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development. *Drug Safety*, v. 24, n. 10, p. 715-725, 2001.

KUKREJA, S.; KALRA, G.; SHAH, N.; SHRIVASTAVA, A. Polypharmacy in psychiatry: a review. *Mens Sana Monographs*, v. 11, n. 1, p. 82-99, 2013.

KURKARNI, V.; BORA, S. S; SIRISHA, S.; SAJI, M.; SUNDARAN, S. A study on drug-drug interactions through prescription analysis in a South Indian Teaching hospital. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v. 4, n. 4, p. 141-146, 2013.

LAKI, S.; KOLAPOS-KOVÁCS, B.; ANTAL, I.; KLEBOVICH, I. Importance of drug interactions with smoking in modern drug research. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, v. 83, n. 4, p. 107-120, 2013.

LEAPE, L. L.; BATES, D. W.; CULLEN, D. J.; COOPER, J.; DEMONACO, H. J.; GALLIVAN, T.; HALLISEY, R.; IVES, J.; LAIRD, N.; LAFFEL, G. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *Journal of the American Medical Association*, v. 274, n. 1, p. 35-43, 1995.

LECHIN, F.; Van der DIJS, B.; BENAİM, M. Benzodiazepines: tolerability in elderly patients. *Psychotherapy and Psychosomatics*, v. 65, n. 4, p. 171-182, 1996.

LEE, H. J.; SUNG, K. W.; HAHN, S. J. Effects of haloperidol on Kv 4.3 potassium channels. *European Journal of Pharmacology*, v. 740, p. 1-8, 2014.

LEHMANN, H. E. Before they called it psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, v. 8, n. 4, p. 291-302, 1993.

LEITE, S. A. O.; LEITE, P. J. M.; ROCHA, G. A.; ROUTLEDGE, P. A.; BITTENCOURT, P. R. M. Carbamazepine kinetics in cardiac patients before and during amiodarone. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 52, n. 2, p. 210-215, 1994.

LEON, A. C. Evolution of psychopharmacology trial design and analysis: six decades in the making. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 72, n. 3, p. 331-340, 2011.

LEONOR, O. L. I.; ERNESTO, V. R .M. Drug related problems associated with the psychoactive drugs used on geriatric hospitalized patients. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 8, n. 3, p. 453-460, 2012.

LIDDLE, C.; ROBERTSON, G. R. Prediction inductive drug-drug interactions. *Pharmacogenomics*, v. 4, n. 2, p. 141-152, 2003.

LIEBLER, D. C.; GUENGERICH, F. P. Elucidating mechanisms of drug-induced toxicity. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 4, n. 5, p. 4110-420, 2005.

LISBOA, S. M. L. Interações e incompatibilidades medicamentosas. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. *Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu, 2011. p. 147-163.

LOCATELLI, J. Interações medicamentosas em idosos hospitalizados. *EINSTEIN*, v. 5, n. 4, P. 343-346, 2007.

LÓPEZ-MUÑOZ, F.; BAUMEISTER, A. A.; HAWKINS, M. F.; ALAMO, C. The role of serendipity in the Discovery of the clinical effects of psychotropic drugs: beyond of the myth. *Actas Españolas de Psiquiatria*, v. 40, n. 1, p. 34-42, 2012.

LUMME, S.; PIRKOLA, S.; MANDERBACKA, K.; KESKIMAKI, I. Excess mortality in patients with severe mental disorders in 1996 – 2010 in Finland. *PLoS ONE*, v. 11, n. 3: e 0152223. DOI: 10.1371/Journal.Pone.0152223. eCollection 2016.

MAGRO, L.; MORETTI, U.; LEDNE, R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opinion on Drug Safety*, v.11, n.1, p. 83-94, 2012.

MARCOLIN, M. A. *Interações farmacológicas com drogas psiquiátricas*. Rio de Janeiro: MEDSI, 1998.

MARENGONI, A.; ONDER, G. Guidelines, Polipharmacy, and drug-drug interactions in patients with multimorbidity. Disponível em <BMJ, 350 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1059> (Published 11 March 2015).

MARTIN, M. T.; CODINA, C.; TUSET, M.; CARNÉ, X.; NOGUÉ, S.; RIBAS, J. Problemas relacionados con la medicación como causa de ingreso hospitalario. *Medicina Clínica*, v.118, n. 6, p. 205-210, 2002.

MARTINEZ-MUGICA, C. Potential antimicrobial drug interaction in clinical practices of polypharmacy and multidrug resistance. *Revista Española de Quimioterapia*, v. 28, n.6, p. 282-288, 2015.

MARUSIC, S.; BACIC-VRCA, V.; OBRELI NETO, P. R.; FRANIC, M.; ERDELJIC, V.; GOJO-TOMIC, N. Actual Drug-Drug interactions in Elderly patients discharged from internal medicine clinic. A prospective observational study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 69, n. 9, p. 1771-1724, 2013.

MASCI, C. B.; PALMA, S. M.; MAIA, E. Interação medicamentosa em psiquiatria: uma variante relevante para o medico. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 3, n. 4, p. 153-161, 1981.

MATETI, U. V.; RAJAKANNAN, T.; NEKKANTI, H.; RAJESH, V.; MALLAYSAMY, S. R.; RAMACHANDRAN, P. Drug-drug interactions in hospitalized cardiac patients. *Journal of Young Pharmacists*, v. 3, n. 4, p. 329-333, 2011;

McDONNELL, P.; JACOBS, M. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 36, n. 9, p. 1331-1336, 2002.

MELO, D. O. Avaliação das interações medicamentosas potenciais para pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da USP visando à elaboração de instrumento para identificação de eventos adversos a medicamentos evitáveis. 2010. 154 p. Tese (Doutorado), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

MENEZES DE PÁDUA, G. A.; MOURA, C. S. Availability of data on adverse reactions to antiretroviral drugs in medical charts according to the Naranjo algorithm: an example of a Brazilian historical cohort. *Clinal Drug Investigation*, v. 34, n. 6, p. 395-402, 2014.

MONTASTRUC, F.; SOMMENT, A.; BONDON-GUITTON, E.; BUI, E.; BAGHERI, H.; LAPEYRE-MESTRE, M.; SCHMITT, L.; MONTASTRUC, J. L. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 68, n. 5, p. 767-775, 2012.

MORGAN, N. A.; ROWETT, D.; CURROW, D. C. Analysis of drug interactions at the end of life. *BMJ Supportive Palliative Care*, v. 5, n. 3, p.281-286, 2016.

MOURA, C.; ACURCIO, F.; BELO, N. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 12, n. 3, p. 266-272, 2009.

MUKETE, B. N.; FERDINAND, K. C. Polypharmacy in old adults with hypertension: a comprehensive review. *Journal of Clinical Hypertension*. V. 18, n. 1, p. 10-18, 2016.

MURTAZA, G.; KHAN, M. Y.; AZHAR, S.; KHAN, S.A; KHAN, T. M. Assessment of potential drug-drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Sandi Pharmaceutical Journal*, v. 24, n. 2, p. 220-225, 2016.

NADKARNI, A.; OLDHAM, M. A.; HOWARO, M.; BERENBAUM, I – Drug-drug interactions between warfarin and psychotropics: Updated review of the Literature. *Pharmacotherapy*, v. 32, n. 10, p. 932-942, 2012.

NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELLERS, E. M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A. JANECEK, E.; DOMEQ, C. A method for estimating the probability of adverse Drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 30, n. 2, p. 239-245, 1981.

NG, E.; KLINGER, G.; SHAH, V.; TADDIO, A.; Safety of benzodiazepines in newborns. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 36, n. 7-8, p. 1150-1155, 2002.

NICOLIC, B; SAVIC, M. Hierarchy of evidence in interpretation of clinical significance of Drug interactions. *Medicinski Pregled*, v. 65, n. 1-2, p. 45-49, 2012.

NICOLIC, B. S.; ILIC, M. S. Assessment of the consistency among three Drug compendia in Listing and Ranking of Drug-Drug interactions. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, v. 13, n. 4, p. 253-258, 2013.

NICOTERI, J. A. Food-drug interactions: putting evidence into practice. *Nurse Practitioner*, v. 41, n. 2, p. 1-7, 2016.

NIMMO, G. R.; LAWSON, A. A. Parenteral chlorpromazine and furosemide: safe and effective treatment for hypertensive emergencies. *Current Medical Research and Opinion*, v. 10, n. 3, p. 203-208, 1986.

NOLAN, P. E Jr.; MARCUS, F. I. ; Cardiovascular drug use in elderly. *American Journal of Geriatric Cardiology*, v. 9, n. 3, p. 127-129, 2000.

NOLAN, P.E Jr.; MARCUS, F. I.; HOYER, G. L.; BLISS, M.; GEAR, K. Pharmacokinetic interaction between intravenous phenytoin and amiodarone in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 46, n. 1, p. 43-50, 1989.

NOLAN, L.; OMALLEY, K. Prescribing for the elderly. Part II. Prescribing patterns: differences due to age. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 36, n.3, p. 245-254, 1988.

OGA, S.; BASILE, A. C. Medicamentos e suas interações. São Paulo: Atheneu, 1994.

OLES, K. S.; DENHAM, J.W.; Hyponatremia induced by thiazide-like diuretics in the elderly. *Southern Medical Journal*, v. 77, n. 10, p. 1314-1315, 1984.

ÖTLES, S.; SENTURK, A. Food and drug interactions: a general review. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, v. 13, n. 1, p. 89-102, 2014.

PALATINI, P.; De MARTIN, S. Pharmacokinetic Drug interactions in Liver Disease: An update. *World Journal Gastroenterology*, v.22, n.3, p. 1260-1278, 2016.

PARASKEVAIDIS, I.; KREMASTINOS, D. Depression in coronary disease: novel pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *International Journal of Cardiology*, v. 116, n. 2, p. 153-160, 2007.

PARISSIS, J. T.; FOUNTOULAKI, K.; FILIPPATOS, G.; ADAMOPOULOS, S.; PARASKEVAIDIS, I.; KREMASTINOS, D. Depression in coronary disease: novel pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *International Journal of Cardiology*, v.116, n.2, p.153-160.

PASSARELLI, M. C.; JACOB-FILHO, W.; FIGUERIAS, A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalized population: Inappropriate prescription is a leading cause. *Drug Aging*, v.22, n.9, p. 767-777, 2005.

PATEL, V. K.; ACHARYA, L. D.; RAJAKANNAN, T.; SURULIVELRAJAN, M.; GUDDATTU, V.; PADMAKUMAR, R. Potential drug interactions in patients admitted of cardiology wards of a South Indian teaching hospital. *Australasian Medical Journal*, v. 4, n. 1, p. 9-14, 2011.

PAWAR, O. S.; WOOD, D. A. Extrapyrarnidal symptoms with concomitant use of amitriptyline and amiodarone in an elderly patient. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*, v. 8, n. 6, p. 595-598, 2010.

PERÉZ, M. D. N.; GARCIA, A. A.; URRÁ, J. E. C.; CEBRIÁN, R. G.; FERNÁNDEZ, M. D. I.; VILAR, J. L.; LOPÉS, M.V.; ANIORTE, J. P. Análisis de los problemas, relacionados con medicamentos detectados en un hospital general. *Revista de Calidad Asistencial*, v. 22, n. 2, p. 61-66, 2007.

PERGOLIZZI, J. V Jr.; MA, L.; FOSTER, D. R.; OVERHOLSE, B. R.; SOWINSKI, K. M.; TAYLOR, R. Jr.; SUMMERS, K. H. The prevalence of opioid-related major potential drug-drug interactions and their impact on health care costs chronic pain patients. *Journal of Managed Care Specialty Pharmacy*, v. 20, n. 5, p. 467-476, 2014.

PEYRIERE, H.; CASSANS, S.; FLOUTART, E.; RIVIERE, S.; BLAYAC, J. P.; HILAIRE-BUYS, D.; LE QUELLEC, A.; HANSEL, S. Adverse drug events associated with hospital admission. *Annals Pharmacotherapy*, v. 37, n. 5, p. 5-11, 2003.

PICKSAK, G.; HÖNER zu SIEDERDISSEN, C.; STICHTENOTH, D. O. SSRI – associated bleeding risk. *Medizinische Monatsschrift Pharmazeuten*, v. 33, n. 6, p. 217-218, 2010.

PIRMOHAMED, M.; JAMES, S.; MEAKIN, S.; GREEN, C.; SCOTT, A. K.; WALLEY, T. J.; FARRAR, K.; PARK, B. K.; BRECKENRIDGE, A. M. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analyses of 18820 patients. *British Medical Journal*, v. 329, n. 7456, p. 15-19, 2004.

PIVATTO JÚNIOR, F.; GODOY, D. B.; PIRES, D. F. S.; PIETROBON, E.; ROSA, F. T. A.; SARAIVA, J. S.; BARROS, H. M. T. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital escola de Porto Alegre. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul*, v. 53, n. 3, p. 251-256, 2009.

RABKIN, S. W. Impact of age and sex on QT prolongation in patients receiving psychotropics. *Canadian Journal of Psychiatry*, v. 60, n. 5, p. 206-214, 2015.

REIS, A. M.; CARVALHO, R. E.; FARIA, L. M.; OLIVEIRA, R. C.; ZAGO, K. S.; CAVELAGNA, M. F.; SILVA, A. G.; NETO, M. L.; CASSIANI, S. H. Prevalência e significância clínica de interações fármaco-nutrição enteral em unidades de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 67, n. 1, p. 85-90, 2014.

REYLLY, R. F.; JACKSON, E. K. Modulação da função cardiovascular. In: GOODMAN & GILMAN (Eds.). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 12ª edição. Porto Alegre: AMGH, 2012. p. 669-719.

RHEM, D.; SAVIUC, P.; DANIEL, V.; VINCENT, F.; GUIGUL, L. Ventricular tachycardia after levomepromazine overdose. *Therapie*, v. 49, n. 6, p. 514-515, 1994.

RHOADS, J. M.; MCCOLLUM, D. E. A hypotensive episode caused by amitriptyline? *The Lancet*, v. 2, n. 7623, p. 741, 1969.

RIEGER, K.; SCHOLER, A.; ARNET, I.; PETERS, F. T.; MAURER, H. H.; WALTER-SACK, I.; HAEFELI, W. E.; MARTIN-FACLAM, M. High prevalence of unknown co-medication in hospitalized patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 60, n. 5, p. 363-368, 2004.

RISCH, S. C.; GROOM, G. P.; JANOWSKI, D. S. Interfaces of psychopharmacology and cardiology - Part One. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 42, n. 1, p. 23-34, 1981.

ROBLEK, T.; VAUPOTIC, T.; MARHAR, A.; LAINSCAK, M. Drug-Drug interaction software in clinical practice: A systematic Review. *European Journal Clinical Pharmacology*, v.71, n.2, p. 131-142, 2015.

ROBLEK, T.; DETICEK, A.; LESKOVAR, B.; SUSKOVIC, S.; HORVAT, M.; BELIC, A.; MRHAR, A. Clinical-Pharmacist intervention reduces clinically relevant drug-drug interactions in patients with heart failure: A randomized, double-Blind, controlled trial. *International Journal of Cardiology*, v.203, p.647-652, 2016.

ROSNER, M. H. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *American Journal of the Medical Sciences*, v. 327, n. 2, p. 109-111, 2004.

ROTTMAN, C. N. SSRIs and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *American Journal Nursing*, v. 107, n. 1, p. 51-58, 2007.

RUSSO, E.; SCICCHITANO, F.; WHALLEY, B. J.; MAZZITELLO, C.; CIRIACO, M.; ESPOSITO, S.; PATANÈ, M.; UPTON, R.; PUGLIESE, M.; CHIMIRRI, S.; MAMMI, M.; PALLERIA, C.; De SARRO, G. Hypericum perforatum: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. *Phytotherapy Research*, v. 28, n. 5, p. 643-655, 2014.

SALOMON, H. M.; BARAKAT, M. J.; ASHLEY, C.J. Mechanisms of drug interaction. *JAMA*, v. 216, n. 12, p. 1997-1999, 1971.

SALWE, K. J.; KALYANSUNDARAM, D.; BAHURUPI, Y. A study on polypharmacy and potential drug-drug interactions among elderly patients admitted in department of medicine of a tertiary care hospital in Puducherry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, v. 10, n. 2, p. 06-10, 2016.

SCHALEKAMP, T. Omgaan met geneesmiddeleninteracties. *Geneesmiddelenbulletin*, v. 31, n. 8, p. 87-94, 1997.

SCHARFETTER, J.; FISCHER, P. QTc prolongation induce by intravenous sedation with haloperidol, prothipendyl and lorazepam. *Neuropsychiatry*, v. 28, n. 1, p. 1-5, 2014.
SCHMID, C.; GROHMANN, R.; ENGEL, R. R.; RUTHER, E.; KROPPE, S. Cardiac adverse effects associated with psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*, v. 37, n. (Suppl 1), p. 65-69, 2004.

SCHMIDT, K. F.; TOTH, R. H Jr. Interaction of psychotropic drugs with agents employed in clinical anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*, v. 3, n. 4, p. 153-161, 1967.

SCHMIDT, L.; KLING, T.; MONSEFI, N.; OLSSON, M.; HANSONN, C.; BASKARAN, S.; LUNDGREN, B.; MARTENS, U.; HÄGGBLAD, M.; WESTERMARK, B.; FORSBERG NILSSON, K.; UHRBOM, L.; KARLSSON-LINDAHL, L.; GERLEE, P.; NELANDER, S. Comparative drug pair screening across multiple glioblastoma cell lines reveals novel drug-drug interactions. *Neuro-Oncology*, v. 15, n. 11, p. 1469-1478, 2013.

SCIBONA, P.; ANGRIMAN, F.; SIMONOVICH, V.; HELLER, M. M.; BELLOSO, W. H. Cardiovascular Pharmacogenomics. *Archivos de Cardiologia de México*, v.84, n.1, p. 25 -31, 2014.

SECOLI, S. R.; NAURY de JESUS, D.; FERREIRA de LIMA, F. F.; LORENZI FILHO, G.; MACHADO CÉSAR, L. A. Interações medicamentosas em pacientes coronariopatas. *Revista Brasileira de Cardiologia*, v. 25, n. 1, p. 11-18, 2012.

SGANGA, F.; LANDI, F.; RUGGIERO, C.; CORSONELLO, A.; VETRAN, D. L.; LATTANZIO, F.; CHERUBINI, A.; BERNABEI, R.; ONDER, G. Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from hospital: results from the CRIME study. *Geriatrics and Gerontology International*, v. 15, n. 2, p. 141-146, 2015.

SHAH, S. U.; IQBAL, Z.; WHITE, A. ; WHITE, S. Heart and mind: (2) psychotropic and cardiovascular therapeutics. *Postgraduate Medical Journal*, v. 81, n. 951, p. 33-40, 2005.

SHARMA, S.; CHHETRI, H. P.; ALAM, K. A study of potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. *Indian Journal of Pharmacology*, v. 46, n.2, p.152-156, 2014.

SHEPHERD, M. Clinically important examples of drug interaction psychotropic drugs (1). Interaction between centrally acting drugs in man: some general considerations. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, v. 58, n. 11 part 2, p. 964-967, 1965.

SHIRAMA, F. H.; MIASSO, A. I. Consumption of psychiatric drugs by patients of medical and surgical clinics in a general hospital. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 21, n. 4, p. 948-955, 2013.

SILVA, M. A. O. O uso de ansiolíticos e antidepressivos em cardiologia. *Psiquiatria na Prática Médica*, v. 33, n. 2, p.12-20, 2000.

SKINNER, M. H.; KUAN, H. Y.; PAN, A.; SATHIRAKUL, K.; KNADLER, M. P.; GONZALES, C. R.; YEO, K. P.; REDDY, S.; LIM, M.; AYAN-OSHODI, M.; WISE, S. D. Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P450 2D6 in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 73, n. 3, p. 170-177, 2003.

SPECTOR, S.; SULSER, F. Neuropsicofarmacologia. In: EBERT, M. H.; LOOSEN, P. T.; NURCOMBE, B. (Eds). *Psiquiatria: diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre: ARTMED, 2002. p. 43-52.

STEYLEN, P. M.; van der HEIJDEN, F. M.; KOK, H. D.; SIJEN, N. A.; VERHOEVEN, W. M. Cardiometabolic comorbidity in antipsychotic treated patients: need for systematic evaluation and treatment. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, v.17, n.2, p.125-130, 2013.

STINSON, E. B.; HOLLOWAY, E. L.; DERBY, G.; OYER, P. E.; HOLLINGSWORTH, J.; GRIEP, R. B.; HARRISON, D. C. Comparative hemodynamic responses to chlorpromazine, nitroprusside, nitroglycerin, and trimethaphan immediately after open-heart operations. *Circulation*, v. 52, n. (Suppl 2), p. 126-133, 1975.

STRAIN, J. J.; CALIENDO, G.; ALEXIS, J. D; LOWE, R. S.; KARIM, A.; LOIGMAN, M. Cardiac drug and psychotropic drug interactions: significance and recommendations. *General Hospital Psychiatry*, v.21, n.6, p.408-429, 1999.

SUCAR, D. D. Fundamentos de interações medicamentosas: dos psicofármacos com outros medicamentos da clínica médica. 3ª edição. São Paulo: Leitura Médica, 2011.

SUCAR, D. D. Interação medicamentosa de venlafaxina com captopril. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 22, n. 3, p. 134-137, 2000.

SUCAR, D.D. Neuropsicofarmacologia: resolvendo problemas difíceis da prática clínica através das interações medicamentosas terapêuticas. 2 edição. São Paulo: Leitura Médica, 2010.

SUCAR, D. D.; SOUGEY, E. B.; BRANDÃO NETO, J. Surto psicótico pela interação medicamentosa de sibutramina com finasterida. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 24, n. 1, p. 30-33, 2002.

SUCAR, D. D.; SOUGEY, E. B.; CANTILINO, A.; MARINHO, R. Interações medicamentosas dos antidepressivos noradrenérgicos/serotoninérgicos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 52, n. 2, p. 137-142, 2003.

SUMMERS, K. M.; MARTIN, K. E.; WATSON, K. Impact and clinical management of depression in patients with coronary disease. *Pharmacotherapy*, v. 30, n. 3, p. 304-322, 2010.
TAYLOR, R Jr.; PERGOLIZZI, J. Jr.; PUENPATOM, R. A.; SUMMERS, K. H. Economic implications of potential drug-drug interactions in chronic pain patients. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes*, v. 13, n. 6, p. 725-734, 2013.

TELLES-CORREIA, D.; GUERREIRO, D. F.; COENTRE, R.; ZUZARTE, P.; FIGUEIRA, L. Psicofármacos na doença médica - cardiologia, nefrologia. *Acta Médica Portuguesa*, v. 22, n. 6, p. 797-808, 2010.

TEWELEIT, S.; KUSCHEL, U.; HIPPIUS, M.; GOETTLER, M. BORNSCHEIN, B. Manifestation and prevention of adverse drug reactions (ADR) in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases. *Medizinesche Klinik*, v. 96, n. 8; P. 442-450, 2001.

TIMOUR, Q.; FRASSATI, D.; DESCOTES, J.; CHEVALIER, P.; CHRISTÉ, C.; CHAHINE, M. Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs. *Frontier in Pharmacology*, v. 3, p.76, 2012.

TRUMIC, E; PRASIC, N.; BEGIC, L., BECIC, F.; ASCERIC, M. Adverse reactions of most frequent drug combinations long term use among hospitalized patients with polypharmacy. *Medical Archives*, v. 66, n. 4, p. 243-248, 2012.

VARALLO, F. R.; COSTA, M. A; MASTROIANI, P. C. Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 34, n.1, p. 79-85, 2013.

VIEWEG, W. V.; WOOD, M. A. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics*, v. 45, n. 5, p. 371-377, 2004.

VOICU, V. A.; de LEON, J.; MEDVEDOVICI, A. V.; RADULESCU, F. S.; MIRON, D. S. New insights on the consequences of biotransformation processes on the distribution and pharmacodynamic profiles of some neuropsychotropic. *European Neuropsychopharmacology*, v. 22, n. 5, p. 319-329, 2012.

Von LUEDER, T. G.; ATAR, D. Comorbidities an polypharmacy. *Heart Failure Clinics*, v. 10, n. 2, p. 367-372, 2014.

WEISS, J.; DORMANN, S. M.; MARTIN-FACKLAM, M.; KERPEN, C. J.; KETABI-KIYANVASH, N.; HAEFELI, W. E. Inhibition of P-Glycoprotein by newer antidepressants. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 305, n.1, p. 197-204, 2003.

WELCH, R.; CHUE, P. Antipsychotic agents and QT. *Journal of psychiatry and Neuroscience*, v. 25, n. 2, p. 154-160, 2000.

WISNIEWSKA, B.; TYLUTKI, Z.; WYSZOGRODZKA, G.; POLAK, S. Drug-drug interactions and QT prolongation as a commonly assessed cardiac effect comprehensive overview of clinical trials. *BMC Pharmacology and Toxicology*, v.17, n.12, published on line 2016 March 10.

WU, C. K.; HUANG, Y. T.; LEE, J. K.; JIMMY JUANG, J. M.; TSAI, C. T.; LAI, L. P.; HWANG, J. J.; CHIANG, F. T.; LIN, J. L.; CHEN, P. C.; LIN, L. Y. Anti-anxiety drugs use and cardiovascular outcomes in patients with myocardial infarction: a national wide assessment. *Atherosclerosis*, v. 235, n. 2, p. 496-502, 2014.

YACH, D.; HAWKES, C.; GOULD, C. L.; HOFMAN, K. J. The global burden of chronic disease: overcoming impediments to prevention and control. *Journal of the American Medical Association*, v. 291, n. 21, p. 2616-2622, 2004.

YANG, X.; ZHANG, B.; MOLONY, C.; CHUDIN, E.; HAO, K.; ZHU, J.; GAEDIGK, A.; SUVER, C.; ZHONG, H.; LEEDER, J. S.; GUENGERISH, F. P.; STROM, S. C.; SHUETZ, E.; RUSHMORE, T. H.; ULRICH, R. G.; SLATTER, J. G.; SCHADT, E. E.; KASARSKIS, A.; LUM, P. Y. Systematic genetic and genomic analysis of cytochrome P450 enzyme activities in human liver. *Genome Research*, v. 20, n. 8, p. 1020-1036, 2010.

YAP, K. B.; LOW, S. T. Interaction of fluvoxamine with warfarin in an elderly woman. *Singapore Medical Journal*, v. 40, n. 7, p. 480-482, 1999.

YASSA, R.; NASTASE, C.; CAMILLE, Y.; HENDERSON, M.; BELZILE, L.; BELAND, F.; Carbamazepine, diuretics and hyponatremia: A possible interaction. *Journal of Clinical Psychiatry*, v.48, n.7, p.281-283, 1987.

ZHOU, B.; WANG, R.; WU, P.; KONG, D. X. Drug repurposing based on drug – drug interaction. *Chemical Biology and Drug Design* v.85, n.2, p.137-144, 2015

APÊNDICES

Apêndice A - Instrumento de pesquisa

INSTRUMENTO DE PESQUISA

[illegible]

ASSINATURA DO PESQUISADOR _____ RUBRICA _____

3. EVOLUÇÃO

3.1- ALTA

TEMPO DE PERMANÊNCIA EM DIAS: ()

DESFECHO: ☐ alta sem danos/seqüela

☐ alta com danos/seqüela

Quais?

☐ óbito

4.2- FCV			
medicamento	indicação	via / posologia	tempo
TOTAL:			

4.3- OUTRAS CLASSES DE MEDICAMENTOS

Medicamento/classe	indicação	via / posologia	tempo
TOTAL:			

5. ESPECIFICAÇÕES DAS INTERCORRÊNCIAS

Data	Descrição das Intercorrências
------	-------------------------------

6. EXAMES COMPLEMENTARES

Data	tipo	resultado
------	------	-----------

7. POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS IDENTIFICADAS

8. ALGORITMO DE NARANJO PARA CONFIRMAÇÃO DAS IM			
	SIM	NÃO	NÃO SABE
1. Há estudos prévios acerca desta reação	+1	0	0
2. A reação adversa ocorreu após a administração do medicamento	+2	-1	0
3. O paciente melhora quando o medicamento é retirado, ou quando se administra um antagonista específico	+1	0	0
4. A reação reaparece quando se readministra o medicamento	+2	-1	0
(*) 5. Excluído o uso de medicamentos, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação	-1	+2	0
6. A reação reaparece ao se administrar um placebo	-1	+1	0
(*) 7. O medicamento foi detectado no sangue ou em outros líquidos orgânicos em concentrações consideradas tóxicas	+1	0	0
(*) 8. A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose, ou menos intensa quando a dose foi diminuída	+1	0	0
9. O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou fármaco similar	+1	0	0
10. A reação adversa foi confirmada por alguma evidência objetiva	+1	0	0
(*) Não foi testado			
(**) (1) definida/provada > 8; (2) provável: 5 a 8; (3) possível: 1 a 4; (4) duvidosa/condicional < 1.			

Ocorreu interação medicamentosa Sim () Não () Escore _____ Índice de risco: Menor () Moderado () Maior ()
Obs.:

9. DESCRIÇÃO DAS IM CONFIRMADAS E REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Assinatura do Pesquisador Responsável:
Local e data:

Apêndice B

Tabela 10- Classificação dos neuropsicofármacos

GRUPO 1: ANSIOLÍTICOS/HIPNÓTICOS			
Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Alprazolam	1	a	01
Bromazepam	1	b	25
Clonazepam	1	c	18
Diazepam	1	d	01
Midazolam	2	a	21
Zolpidem	2	b	02

GRUPO 2: ANTIDEPRESSIVOS			
Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Amitriptilina	1	a	02
Paroxetina	2	a	01
Sertralina	2	b	02

GRUPO 3: ANTIPSICÓTICOS			
Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Clorpromazina	1	a	03
Haloperidol	1	b	09
Levomepromazina	1	c	03
Quetiapina	2	a	03
Risperidona	2	b	04

GRUPO 4: ESTABILIZADORES DO HUMOR			
Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Carbamazepina	1	a	01
Lamotrigina	2	a	01

GRUPO 5: ANTICONVULSIVANTES			
Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Fenitoina	1	a	02

GRUPO 6: ANALGÉSICOS			
Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Tramadol	1	a	02

GRUPO 7: ANTIDEMENCIAIS			
Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Rivastigmina	1	a	01

GRUPO 8: ANTIPARKINSONIANOS			
Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Prometazina	1	a	01

Apêndice C

Tabela 11- Classificação dos fármacos cardiovasculares

GRUPO 1: ANTI-HIPERTENSIVOS DIURÉTICOS			
Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Espironolactona	1	a	22
Furosemida	1	b	33
Hidroclorotiazida	1	c	14
GRUPO 2: ANTI-HIPERTENSIVOS DIRETOS			
Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Anlodipino	1	a	15
Clonidina	1	b	03
Captopril	1	c	05
Ramipril	1	d	01
Enalapril	1	e	13
Hidralazina	1	f	08
Losartana	1	g	29
Metildopa	1	h	02
Valsartano	1	i	01
Candesartano	1	j	01
GRUPO 3: CARDIOTÔNICOS			
Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Carvedilol	1	a	19
Digoxina	2	a	07

GRUPO 4: ANTIANGINOSOS

Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Isossorbida	1	a	15
Nitroglicerina	1	b	04
Propatilnitrato	1	c	05
Nifedipina	2	a	01
Trimetazidina	3	a	04

GRUPO 5: ANTIARRÍTMICOS

Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Amiodarona	1	a	11
Propranolol	2	a	01
Metoprolol	2	b	07
Atenolol	2	c	20
Bisoprolol	2	d	03
Diltiazem	3	a	02
Verapamil	3	b	01

GRUPO 6: ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
AAS	1	a	26
Clopidogrel	2	a	15
Ticagrelor	3	a	05

GRUPO 7: ANTICOAGULANTES

Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Enoxaparina	1	a	09
Varfarina	2	a	05

GRUPO 8: ANTILIPÊMICOS

Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Atorvastatina	1	a	02
Sinvastatina	1	b	25
Rosuvastatina	1	c	02

GRUPO 9: VASODILATADORES ESPECIAIS

Medicamento	Classe	Tipo	Nº Pacientes que utilizaram
Nitroprussiato de sódio	1	a	02

Apêndice D

Quadro 2 - Pacientes que utilizaram neuropsicofármacos com e sem interações medicamentosas

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON- DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
323136 Hospital Coração 1º IM 2º IM Quadro clínico de admissão: REGULAR	78	73	1.70	Mas	Branca	2º por 5 dias	10	- Rivastigmina - Amitriptilina - Quetiapina - Lamotrigina - Clorpromazina G7C1a G2C1a G3C2a G4C2a G3C1a	05	6mg – VO – 20h 25mg – VO – 20h 25mg – VO – 20h 50mg – VO – 20h 25mg – IV – 20h	1. Losartana 25mg 24h 2. Furosemida 40mg IV / 12hx12h 3. Captopril 25mg 12x12h 4. Hidroclorotiazida 25mg / 24h 5. Anlodipino 5mg / 24h 6. Enalapril 5mg / 24h G2C1g G1C1b G2C1c G1C1c G2C1a G2C1e G1C1b	06 Outros 05 Total med. 16	- Estenose valvar aórtica severa	Sim Alzheimer	Amitriptilina (G2C1a) /Furosemida (G1C1b)efeitos extrapiramidais -hipotensão -alteração do ritmo card. ESCORE 6 PROVÁVEL ----- Clorpromazi-na (G3C1a)/ Furosemida (G1C1b) - Hipotensão grave -aumento da FC ESCORE 7 PROVÁVEL

282857 Hospital do Coração Quadro clínico de admissão: BOM	52	69	1.75	Mas	Branca	3º por 5 dias	09	- Clonazepam - Midazolam G1C1c G1C2a	02	0,5mg – VO – 20h 7,5mg (1/2) IV - 24h	1. Enalapril 5mg / 24h 2. Anlodipina 5mg / 24h G2C1e G2C1a	02 Outros 04 Total med. 08	- Insuficiência valvar mitral Outros: Hipotireoidis- mo	Não	_____
319239 Hospital do Coração Quadro clínico de admissão: BOM	66	70	1.70	Mas	Branca	4º por 1 dia		- Midazolam - Clonazepam G1C2a G1C1c	02	15mg – VO – 24h 2mg – VO – 24h	1. Carvediolol 12,5mg / 12x12h 2. Isossorbida 10mg / 8x8h 3. Furosemida 40mg / 24h G3C1a G4C1a G1C1b	03 Outros 02 Total med. 07	- Hipertensão arterial sistêmica	Não	_____

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
334934 Hospital do Coração Quadro clínico de admissão BOM	58	77	1.79	Mas	Moren a	3º por 02 dias	06	- Midazolam - Bromazepam G1C2a G1C!b	02	7,25mg, VO, 24h 3mg, VO, 24h	1-Atenolol 25mg / 24h G5C2c	01 Outros 02 Total med. 05	- Doença coronária obstrutiva	Não	_____
306050 Hospital do Coração Quadro clínico de admissão REGULAR	61	72	1.63	Mas	Branca	4º por 1 dia	06	- Midazolam G1C2a	01	7,23mg, VO, 20h	1. Atenolol 25mg / 24h G5C2c	01 Outros 03 Total med. 05	- Estenose valvar aórtica	Não	_____

335316	71	63	1.48	Fem	Branca	4º por 4 dias	07	- Bromazepam - Midazolam	02	3mg, VO, 22h 7,5mg, VO, 22h	1. Furosemida 20mg IV / 24h 2. Losartana 25mg / 24h 3. Espironolactona 25mg /24h	03 Outros 07 Total med. 12	- Doença coronária obstrutiva OUTROS: - Hipertensão arterial sistêmica - Diabetes	Não	
Hospital do Coração															
Quadro clínico de admissão BOM								G1C1b G1C2a			G1C1b G2C1g G1C1a				

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
335876 Hospital do Coração Quaro clínico de admissão BOM	40	66,2 00	1.60	Fem	Moren a	3º por 4 dias	07	- Bromazepam G1C1b	01	3mg, VO, noite	1. Atenolol 50mg / 12x12h 2. Losartana 50mg / 12x12h 3. Hidroclorotiazida 50mg / 12x12h 4. Digoxina 0,25mg 24h G5C2c G2C1g G1C1c G3C2a	04 Outros 06 Total med. 11	- Hipertensão arterial sistêmica OUTROS: - Estenose de valva mitral	Não	
335867 Hospital do Coração 3ª IM Quadro clínico de admissão REGULAR	71	61	1.64	Mas	Branca	1º por 2 dias	07	- Haloperidol - Bromazepam G3C1b G1C1b	02	5mg/ml – IV / 24h 6mg, VO, Noite	1. Losartana 50mg / 12x12h 2. Atenolol 25mg / 24h 3. Anlodipina 10mg / 24h G2C1g G5C2c G2C1a	03 Outros 05 Total med. 10	- Estenose valvar aórtica OUTROS: - Dislipidemia - Diabetes	Não	Haloperidol (G3C1b) / Atenolol (G5C2c) -Bradicardia -Hipotensão grave ↓ 90x60mhg ESCORE 8 PROVÁVEL

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
334796 Hospital Coração *Regular	71	90	1,68	Mas	Branca	2º por 06 dias	08	- Bromazepam - Midazolam G1C1b G1C2a	02	3mg, VO, 24h 15mg, VO, 24h	1. AAS 100mg / 24h 2. Hidroclorotiazida 25mg / 24h 3. Metildopa 50mg / 12x12h 4. Losartana 50mg / 24h 5. Nitroglicerina 50mg / 24h G6C1a G2C1g G1C1c G4C1b G2C1h	05 Outros 07 Total med. 14	- Doença coronariana obstrutiva OUTROS: - Hipertensão arterial sistêmica - Dislipdemia - Diabetes	Não	
336124 Hospital do Coração Quadro clínico de admissão REGULAR	37	78	1.63	Mas	Branca	1º por 07 dias	08	- Bromazepam - Midazolam G1C1b G1C2a	02	3mg, VO, 24h 15mg, VO 24h	1. Carvedilol 6, 25mg / 24h 2. Hidroclorotiazida 25mg / 24h 3. Enalapril 10mg / 24h 4. Digoxina 0,25mg 24h G3C1a G1C1c G2C1e G3C2a	04 Outros 07 Total med. 13	- Insuficiência mitral OUTROS: -Hipertensão arterial sistêmica - Fibrilação atrial crônica	Não	

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
336418 Hospital do Coração 4ª IM Quadro clínico de admissão BOM	72	80	1.60	Mas	Branca	2º por 09 dias	09	- Bromazepam - Midazolam G1C1b G1C2a	02	3mg, VO 24h 15mg, VO 24h	1. Atenolol 50mg 12x12h 2. Losartana 50mg 24h 3. Furosemida 40mg IV 24h 4. AAS 100mg 12h G5C2c G2C1g G1C1b G6C1a	04 Outros 10 Total med. 10	- Insuficiência cardíaca congestiva OUTROS: - Hipertensão arterial sistêmica	Não	Bromazepam 1X dia(G1C1b) / Losartana (G5C2c) - Sedação - ↓TA 100x52mhg - ↑FC reflexa ESCORE 4 POSÍVEL
334934 Hospital do Coração 5ª IM Quadro clínico de admissão BOM	58	77	1.79	Mas	Branca	1º 07 dias	07	- Bromazepam - Midazolam G1C1b G1C2a	02	6mg, VO 24h 15mg, VO 24h	1-Atenolol 25mg 12x12h G5C2c	01 Outros 11 Total med. 14	- Doença coronária obstrutiva	Não	Bromazepam Vs Atenolol Sedação ↑FC Reflexa ↓TA ESCORE 4 POSSÍVEL

334615	68	73,6 0	1.76	Mas	Branc	2º por 24 dias	25	- Haloperidol - Clorpromazina - Levomepromazina - Risperidona - Bromazepam - Midazolam	06	5mg IV 8x8h 25mg, IV 12x12h 40mg/ml 10GTS 24h 1mg VO 12x12h 3mg, VO 24h 15mg + 120ml SF com BIC	1. Furosemida 40mg IV 24h 2. Propatilnitrato 10mg / 8x8h 3. Atenolol 25mg / 12x12h 4. Atorvastatina 20mg 24h 5. AAS 100mg / 24h	05 Outros 11 Total med. 22	- Infarto agudo do miocárdio	Não	Haloperidol (G3C1b) / Atenolol (G5C2c) - Bradicardia e Desorientação ESCORE 8 PROVÁVEL - ----- Clorpromazi- na (G3C1a) / Furosemida (G1C1b) - ↓TA - ↑FC ESCORE 8 PROVÁVEL
--------	----	-----------	------	-----	-------	-------------------	----	---	----	--	--	--	------------------------------------	-----	--

a

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
319239 Hospital Coração Quadro clínico de admissão BOM	66	74	1.68	Mas	Branca	3º por 3 dias	07	- Alprazolam - Bromazepam - Midazolam G1C1a G1C1b G1C2a	03	0,5mg, VO, Noite 3mg, VO, 22h 15mg, Y ₂ CP, 22h	1. Carvedilol 12,5mg / 12x12h 2. Isossorbida20mg / 8x8h 3. Furosemida40mg, VO, 12x12h 4. Espironolactona 25mg / 24h G3C1a G4C1a G1C1b G1C1a	04 Outros 03 Total med. 10	- Insuficiência mitral - Insuficiência cardíaca congestiva	Não	↓TA 127x58mhg ↓Plaquetas 72.000mm ³ Bromazepam Alprazolam 1 vez/dia
282857 Hospital Coração 8ª IM Quadro clínico de admissão REGULAR	52	69	1.75	Mas	Branca	4º por 5 dias	09	- Clonazepam G1C1c	01	0,5mg, VO, 20h	1. Enalapril 10mg / 12x12h 2 Anlodipina 10mg / 24h. 3. Enoxaparina40mg / 24h/SC 4. Varfarina5mg / 24h 5. Furosemida20mg IV 12x12h G2C1e G7C2a G2C1a G1C1b G7C1a	05 Outros 02 Total med. 08	- Doença coronariana obstrutiva	Não	Bloqueio AV Total ↓TA Hipotensão Ortostática ESCORE 4 POSSÍVEL

118022	69	79,8 00	1.70	Mas	Negra	1º dia até 25 dias O 2º med. no 2º dia até 5 dias	30	- Clonazepam - Bromazepam G1C1c G1C1b	02	0,5mg, VO, Noite 3mg, VO, Noite	1. Amiodarona 200mg / 8x8h 2. Furosemida 20mg IV / 12x12h 3. Losartana 50mg 24h 4. Espironolactona 25mg 24h 5. Isossorbida 20mg / 8x8h 6. Carvedilol 6,25mg / 12x12h G5c1A g1c1A G1c1B g4c1A G2c1G G3C1a	06 Outros 08 Total med. 16	- Hipertensão arterial sistêmica OUTROS: - Insuficiência cardíaca congestiva	Não	Clonazepam (G1C1c) / Furosemida (G1C1b) ↓TA Hipotensão ortostática queda ESCORE 4 POSSÍVEL
--------	----	------------	------	-----	-------	--	----	--	----	---------------------------------------	---	---	--	-----	---

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON- DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
324763 Hospital Coração 10ª IM Quadro clínico de admissão BOM	50	?	?	Mas	Branca	4º até 4 dias	08	- Clonazepam G1C1c	01	2mg, VO, Noite	1. Metoprolol25m g / 12x12h 2. Losartana 50mg / 12x12h 3. Espironolactona 25mg / 24h 4.Furosemidam 40mg, VO /24h G5C2b G2C1g G1C1a G1C1b	04 Outros 03 Total med. 08	- Hipertensão arterial sistêmica OUTROS: - Insuficiência valva mitral - Diabetes	Não	Clonazepam (G1C1c) / Losartana (G2C1g) ↓TA Tontura ESCORE 4 POSSÍVEL
335876 Hospital Coração Quadro clínico de admissão BOM	40	68	1.60	Fem	Moren a	3º dia por 3 dias	07	- Bromazepam G1C1b	01	3mg, VO, Noite	1. Losartana 50mg / 12x12h 2. Hidroclorotiazid a 25mg / 24h G2C1g G1C1c	02 Outros 05 Total med. 08	- Hipertensão pulmonar OUTROS: - Estenose mitral	Não	Obs.: Bromazepam 1 vez/dia

334418	21	73,7 0	1.70	Mas	Branca	1º por 8 dias	08	- Bromazepam	01	3mg, VO, Noite	1..Espironolacto na 25mg/24h 2.Carvedilol6,25 mg 12x12h 3.Enalapril 5mg 12x12h G1C1a G3C1a G2C1e	01 Outros 02 Total med. 05	- Doença valvar reumática	Não	Obs.: Bromazepam 1 vez/dia
--------	----	-----------	------	-----	--------	---------------	----	--------------	----	-------------------	---	--	---------------------------	-----	-------------------------------

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
335316 Hospital Coração Quadro clínico de admissão BOM	71	62,2 00	1.50	Fem	Branca	1º por 7 dias	07	- Bromazepam - Midazolam G1C1b G1C2a	02	3mg, VO, Noite 15mg, VO, Noite	1. Losartana 25mg / 12x12h 2. Sinvastatina 20mg / noite 3. AAS 100mg / 24h G2C1g G8C1b G6C1a	03 Outros 04 Total med. 09	-Doença coronária obstrutiva OUTROS: - Hipertensão arterial	Não	Obs.: Bromazepam 1 vez/dia Hipotensão
335667 Hospital Coração 11ª IM Quadro clínico de admissão REGULAR	71	63	1.63	Mas	Branca	3º por 2 dias	07	- Haloperidol - Bromazepam - Midazolam G3C1b G1C1b G1C2a	03	5mg, IV, 24h 6mg, VO, 24h 7,5mg, VO, Noite	1. Atenolol 25mg / 24h 2. Anlodipina 10mg / 24h 3. Losartana 50mg / 12x12h G5C2c G2C1a G2C1g	03 Outros 02 Total med. 08	- Hipertensão arterial sistêmica OUTROS: - Estenose valva aórtica	Não	Haloperidol (G3C1b) / Atenolol (G5C2c) -↓FC Desorientação ESCORE 7 PROVÁVEL

Antônio Nunes Filho	64	69	1,68	Mas	Branca	1º por 14 dias	14	- Bromazepam	01	3mg, VO, Noite	1Metoprolol50 mg12x12h 2.Anlodipina 10mg / 24h 3.Hidroclorotiazida 25mg 24h 4.Espironolactona 25mg 24h 5. Amiodarona 200mg / 24h G5C2b G1C1a G2C1a G5C1a G1C1c	05 Outros 04 Total med. 10	- Estenose Valva aórtica OUTROS: - Hipertensão arterial sistêmica	Não	Obs.: Bromazepam 1 vez/dia
---------------------	----	----	------	-----	--------	----------------	----	--------------	----	----------------	---	--	---	-----	----------------------------

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
321793 Hospital Coração 12ª IM Quadro clínico de admissão REGULAR	71	66	1.49	Fem	Branca	1º por 6 dias	07	- Carbamazepina - Quetiapina - Bromazepam G4C1a G3C2a G1C1b	03	200mg, VO, 24h 25mg, VO, 24h 3mg, VO, 24h	1. Furosemda20 mg IV 24h 2. Espironolacto na 25mg / 24h 3. Sinvastatina 20mg / 24h G1C1b G1C1a G8C1b	03 Outros 03 Total med. 09	- Doença coronariana obstrutiva OUTROS: - Hipertensão arterial sistêmica	Sim Depressão	Carbamazepin a (G4C1a) / Espironolacto na (G1C1a) ↑TA ESCORE 3 POSSÍVEL
336825 Hospital Coração Quadro clínico de admissão BOM	71	67,9 0	1.65	Mas	Branca	1º por 6 dias	07	- Bromazepam G1C1b	01	3mg, VO, Noite	1. Metoprolol 100mg 24h 2. Losartana 50mg 12x12h 3. Hidroclorotiaz ida 25mg 24h 4. Sinvastatina 20mg 24h 5. Anlodipina 10mg / 24h G5C2b G2C1g G1C1c	05 Outros 05 Total med. 11	- Doença coronariana obstrutiva OUTROS: - Hipertensão arterial sistêmica	Não	Obs.: Bromazepam 1 vez/dia

											G8C1b G2C1a				
5788	50	70	1,77	Mas	Branca	1º por 07 dias	07	- Bromazepam - Zolpidem	02	3mg, VO, Noite 10mg, VO, Noite	Furosemida 20 mg IV/24h 2. Candesartano 8mg / 24h 3. Amiodarona 200mg / 24h 4. Losartana 25mg / 24h	04 Outros 03 Total med. 09	- Disritmia OUTROS: - Estenose mitral - Hipertensão arterial sistêmica	Não	Bromazepam (G1C1b) / Furosemida (G1C1b) RCI FC 120 Pac. Com doença do ritmo ESCORE 4 POSSÍVEL

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
85404 Natal Hospital Center Quadro clínico de admissão REGULAR	75	62	1.61	Fem	Branca	8º por 4 dias	11	- Risperidona - Zolpidem G3C2b G1C2a	02	1mg, VO, Noite 10mg, VO, Noite	1. Carvedilol 3,125 mg/12x12h 2. Digoxina 0,25mg / 24h 3. Candesartano 8mg / 24h 4. Anoxaparina G3C1a G3C2a G2C1j G7C1a	04 Outros 05 Total med. 11	- Insuficiência cardíaca congestiva	Sim Parkinson Alzheimer	Não
115939 Natal Hospital Center Quadro clínico de admissão BOM	67	70	?	Mas	?	7º por 1 dia	11	- Midazolam G1C2a	01	15mg, VO, Noite	1.Ramipril 5mg/12x12h G2C1d	01 Outros 03 Total med. 05	- Bloqueio trifascicular intermitente	Não	Não

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
735954 Hospital São Lucas 15ª IM Quadro clínico de admissão REGULAR	81	83,3	1.77	Mas	Branca	3º por 5 dias	27	- Levomepromazina - Clonazepam - Bromazepam G3C1c G1C1c G1C1b	03	40gts, VO, Noite 0,5mg, VO, Noite 3mg, VO, Noite	1.Isossorbida 40mg 8x8h 2.Anlodipino 10mg 12x12h 3. Sinvastatina 40mg 24h 4. AAS 100mg / 24 G4C1a G2C1a G8C1b G6C1a	04 Outros 05 Total med. 12	- Doença coronariana obstrutiva crônica	Não	IM ↑Sedação hipotensão ESCORE 6 PROVÁVEL
739129 Hospital São Lucas 16ª IM Quadro clínico de admissão REGULAR	72	67	1.59	Fem	Parda	5º por 6 dias	18	- Haloperidol - Bromazepam G3C1b G1C1b	02	1mg, IV + 10ml ABD IV Lento / 24h 6mg, VO, Noite	1. Anlodipina 10mg/ 24h 2. Clonidina0,100 mg / 24h 3. Clopidogrel 75mg / 24h 4. Sinvastatina 40mg / 24h G2C1a G2C1b G6C2a G8C1b	04 Outros 05 Total med. 11	- Infarto agudo do miocárdio	Não	Haloperidol (G3C1b) / Clonidina (G2C1b) ↑Sedação ↑FC, TA ↓FC Taquipnéia ESCORE 4 POSSÍVEL

740469	73	70	1.69	Mas	Branca	2º por 2 dias	14	- Fenitoína - Midazolam	02	100mg, VO, Noite 15mg, VO, IV 3 dias	1.Isossorbida 20mg /8x8h 2.Amiodarona 200mg 12x12h 3.Furosemida2 0mg IV 12x12h 4. Hidralazina 25mg 8x8h 5. Clopidogrel 75mg / 24h 6. AAS 100mg / 24h G4C1a G6C2a G5C1a G6C1a G1C1b G2C1f	06 Outros 03 Total med. 11	- Insuficiência cardíaca congestiva	Não	Fenitoína (G5C1a) / Amiodarona (G5C1a) ↑Efeito depressor do miocárdio ESCORE 6 PROVÁVEL
--------	----	----	------	-----	--------	---------------	----	----------------------------	----	---	--	---	--	-----	---

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON- DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
737355 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão REGULAR	86	?	?	Mas	Branca	20º por 2 dias	29	- Haloperidol - Midazolam G3C1b G1C2a	02	20ml, 2mg/ml, VO, Noite 15mg, IV, 24h 2 dias	1. Carvediol 6,25mg / 12x12h 2. Clopidogrel 75mg / 24h 3. Sinvastatina 20mg /24h 4. Metoprolol 50mg / 24h 5. AAS 100mg / 24h 6. Furosemida 20mg, IV 24h G3C1a G5C2b G6C2a G6C1a G8C1b G1C1b	06 Outros 05 Total med. 13	- Insuficiência cardíaca congestiva	Não	Não
745524 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão GRAVE	76	72	1.70	Mas	Branca	5º por 1 dia	12	- Quetiapina G3C2a	01	25mg, VO, 24h	1. Captopril 25mg / Sublingual 2. AAS 100mg / 24h G2C1c G6C1a	02 Outros 06 Total med. 09	- Hipertensão arterial sistêmica OUTROS: - Insuficiência cardíaca congestiva	Não	ÓBITO Infecção generalizada

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
753094 Hospital São Lucas 18ª IM Quadro clínico de admissão GRAVE	73	66	1.78	Mas	Negro	1º por 7 dias	8	- Fenitoína G5C1a	01	100mg, VO, 12x12h	1. Furosemda20mg IV / 12x12h 2. Carvedilol 3,125mg / 12x12h 3. Clopidogrel 75mg / 24h 4. Amiodarona 200mg / 24h G1C1b G3C1a G6C2a G5C1a	04 Outros 03 Total med. 08	- Insuficiência cardíaca congestiva	Não	Hidantal (G5C1a) Amiodarona (G5C1a) -↓TA 90x40 -Choque -Parada cardíaca ESCORE 4 POSSÍVEL ÓBITO
749784 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão BOM	70	61	1.55	Fem	Branca	1º por 4 dias	07	- Bromazepam G1C1b	01	3mg, VO, Noite	1. Sinvastatina 20mg /24h 2. Atenolol 25mg / 12x12h 3.Clopidogrel 75mg / 24h 4. AAS 100mg / 24h G8C1b G5C2c G6C2a G6C1a	04 Outros 03 Total med. 08	- Doença coronariana obstrutiva OUTROS: - Hipertensão arterial sistêmica	Não	Obs.: Bromazepam 1 vez/dia

746334	89	60	1.57	Fem	Morena	2º por 13 dias	15	- Risperidona - Clonazepam - Midazolam	03	1mg, VO, Noite 0,5mg, VO, Noite 15mg, VO, Noite	1. Losartana 50mg / 12x12h 2. Digoxina 0,25mg / 24h 3. Furosemida 20mg IV / 8x8h 4. Espironolactona 25mg / 24h 5. AAS 100mg / 24h G2C1g G3C2a G1C1b G1C1a G6C1a	05 Outros 04 Total med. 12	- Insuficiência cardíaca congestiva OUTROS: - Hipertensão arterial sistêmica	Não	Delirium Sedação
--------	----	----	------	-----	--------	----------------	----	--	----	--	--	---	--	-----	---------------------

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
738313 Hospital São Lucas 19ª IM Quadro clínico de admissão REGULAR	72	66,1 00	1.68	Mas	Branca	1º por 22 dias Halope- ridol só 2 dias	23	- Haloperidol - Risperidona - Bromazepam - Sertralina G3C1b G3C2b G1C1b G2C2b	04	5mg, IV / 12x12h 1mg, VO / 24h 3mg, VO / 24h 50mg, VO / 24h	1.Espironolactona 25mg / 24h 2. Ticagrelor 90mg, VO / 12x12h 3. Rosuvastatina 10mg / 24h 4. AAS 100mg / 24h G1C1a G6C3a 8C1c G6C1a	04 Outros 06 Total med. 14	- Doença coronária obstrutiva	Não	Sertralina (G2C2b) / Espironolactona (G1C1a) - ↑ Vasopressi-na - ↓ Na ⁺ - Delirium - ↓ FC ↑ ESCORE 5 PROVÁVEL
47774 Hospital São Lucas 20ª IM Quadro clínico de admissão GRAVE	68	104	1.68	Fem	Negra		25	- Sertralina - Clonazepam G2C2b G1C1b	02	50mg, VO / 24h 2mg, VO / 24h	1. Clonidina 0,200mg 6x6h 2. Bisoprolol 2,5mg 12x12h 3. Losartana 50mg 12x12h 4. Hidroclorotiazida 25mg VO / 24h 5. Furosemida 20mg IV 8x8h 6. Hidralazina 50mg / 6x6h 7. Digoxina 0,25mg / 24h G2C1b G1C1b G5C2d G2C1f G2C1g G3C2a G1C1c	07 Outros 06 Total med. 15	- Bloqueio de ramo esquerdo OUTROS: - Insuficiência cardíaca congestiva - Hipertensão arterial sistêmica	Não	Sertralina (G2C2b) Furosemida (G1C1b) Hidroclorotiazid a(G1C1c) Bradicardia Desorientação delirium ↓ Na ⁺ ↑ Vasopressi-na ESCORE 5 PROVÁVEL

755736	66	70	1,71	Mas	Branca	2º por 1 dia	09	- Haloperidol	01	5mg, IV, 12x12h	1.Isossorbida 20mg / 8x8h 2. Hidralazina 25mg / 8x8h 3.Furosemida 20mg IV / 12x12h 4.Enoxaparina 40mg / SC / 24h G4C1a G2C1f G1C1b G7C1a	04 Outros 03 Total med. 08	- Doença coronariana obstrutiva	Não	Haloperidol (G3C1b) Furosemida (G1C1b) -Hipotensão grave -↑FC 90x50mhg SCORE 5 PROVÁVEL
--------	----	----	------	-----	--------	--------------	----	---------------	----	-----------------	---	--	---------------------------------	-----	---

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
773871 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão GRAVE	72	67,6	1.65	Fem	Parda	4º por 5 dias	07	- Clonazepam	01	0,5mg, VO, 24h	1.Clopidogrel 75mg / 24h 2.Furosemida 20mg IV24 3.Ticagrelor 90mg 12x12h 4. Isossorbida5mg / 12x12h 5.Bisoprolol 10mg / 24h 6. Losartana 50mg / 24h 7. Enoxaparina 60mg SC / 24h 8. AAS 100mg / 24h 9. Rosuvastatina10mg 24h G6C2a G2C1g G1C1b G7C1a G6C3a G6C1a G4C1a G8C1c G5C2d	09 Outros 08 Total med. 18	- Infarto agudo do miocárdio	Não	Infecção pulmonar Clonazepam
743646 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão BOM	86	74,1 00	1.69	Mas	Branca	4º por 3 dias	08	- Haloperidol	01	2mg/ml, 10 gts / 24h	1. Furosemida20mg IV / 24h 2. Espironolactona 25mg / 24h 3. Clopidogrel 75mg / 24h 4. AAS 100mg / 24h 5. Carvedilol 6,25mg / 12x12h 6. Sinvastatina 20mg / 24h 7. Hidrocloriazida 25mg / 24h 8. Enoxaparina 40mg, SC, 24h	08 Outros 05 Total med. 14	- Insuficiência cardíaca congestiva	Não	_____

											G1C1b G8C1b G1C1a G1C1c G6C2a G7!a G6C1a G3C1a				
747270 Hospital São Lucas 22ª IM Quadro clínico de admissão GRAVE	39	66	1.60	Fem	Branca	2º por 3 dias	09	- Clorpromazin a - Clonazepam G3C1a G1C1c	02	25mg + 50ml SG, IV 24 – 3 dias	1. Propatilnitrato 10mg / 8x8h 2. Diltiazem 30mg / 8x8h 3. Atenolol 25mg / 12x12h 4. Sinvastatina 20mg / 24h 5. Nitroprussiato de sódio 50mg IV / 24h 6. Clopidogrel 75mg / 24h G4C1c G6C2a G5C3a G5C2c G8C1b G9C1a	06 Outros 05 Total med. 13	- Infarto agudo do miocárdio	Não	CCorpromazi-na (G3C1a) Nitroprussiato de sódio (G9C1a) ↓TA ↑FC Disritmia ESCORE 5 PROVÁVEL

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
1005432 Hospital Universi- tário Quadro clínico de admissão BOM	50	103	?	Mas	Negra	1º por 2 dias	05	- Tramadol	01	100mg, IV, 24h	1. Captopril 25mg / 12x12h 2. Anlodipino 5mg / 24h 3. Furosemida 40mg IV / 24h 4. Amiodarona 200mg IV / 24h 5. Varfarina 5mg / 24h G2C1c G7C2a G2C1a G1C1b G5C1a	05 Outros 02 Total med. 08	- Flutter atrial	Não	_____
18024321 Hospital Universi- tário Quadro clínico de admissão BOM	42	83	1.80	Mas	Negra	11º por 2 dias	15	- Tramadol	01	100mg, IV / 8x8h	1. Amiodarona 200mg / 12x12h 2. Sinvastatina 20mg / 24h 3. AAS 100mg / 24h 4. Enalapril 5mg / 24h 5. Carvedilol 3,125mg / 12x12h 6. Enoxaparina 40mg /SC / 24h G5C1a G7C1a G8C1b G6C1a G2C1e G3C1a	06 Outros 02 Total med. 09	- Displasia arritmogênica do ventrículo direito	Não	_____

865470	71	?	?	Mas	?	2º por 11 dias	14	- Clonazepam	01	0,5mg, VO, 24h	1. Enalapril 5mg / 12x12h 2. Clopidogrel 75mg / 24h 3. Isossorbida 20mg 8x8h 4. Amiodarona 200mg 24h 5. Carvedilol 3,152mg / 12x12h 6. Enoxaparina 60mg,SC 12x12h 7. Sinvastatina 20mg/ 24h 8. Espironolactona 25mg /24h 9. AAS 100g / 24h G2C1e G5C1a G1C1a G6C2a G3C1A G1C1a G4C1a G7C1a G6C1a	09 Outros 03 Total med. 13	- Doença coronariana obstrutiva	Não	Clonazepam (G1C1c) / Enalapril (G2C1e) Isossorbida (G4C1a) -Tontura -Angina -↓TA (80x40) -Queda ESCORE 2 POSSÍVEL
--------	----	---	---	-----	---	----------------	----	--------------	----	----------------	---	--	---------------------------------	-----	--

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
948153 Hospital Universi- tário 24ª IM Quadro clínico de admissão REGULAR	41	74	1.76	Fem		1º por 17 dias	70	- Paroxetina	01	20mg, VO, 24h	1. Enalapril 10mg / 12x12h 2. Furosemida 40mg IV 12x12h 3. Carvedilol 6,25mg / 12x12h 4. Isossorbida 10mg / 8x8h 5. Espironolactona 25mg / 24h G2C2a G2C1e G1C1b G3C1a G4C1a G1C1a	05 Outros 02 Total med. 08	- Estenose mitral	Não	Paroxetina (G2C2a)/ Enalapril (G2C1e) Furosemida (G1C1b) ↓TA ↑FC Extrasístoles Hipotensão Ortostática ESCORE 4 POSSÍVEL
1001008 Hospital Universi- tário Quadro clínico de admissão REGULAR	82	55	1.50	Fem	Branca	10º por 21 dias	31	- Clonazepam	01	0,5mg, VO	1. Verapamil 80mg / 12x12h 2. Furosemida 20mg / 24h 3. Captopril 25mg / 8x8h 4. Isossorbida 10mg / 8x8h 5. Amiodarona 200mg / 12x12h 6. Bisoprolol 7. Hidroclorotiazida 25mg / 24h G5C3b G5C2d G1C1b G1C1c G2C1c	09 Outros 04 Total med. 14	- Hipertensão arterial sistêmica OUTROS: - Doença coronariana obstrutiva	Não	↑TA

											G4C1a G5C1a				
692633 Hospital Universi- tário Quadro clínico de admissão BOM	49	72	1.79	Mas	Branca	2º por 28 dias	30	- Clonazepam G1C1c	01	2,5mg / ml 15gts / Noite	1. Furosemida 20mg / IV 24h 2. Enalapril 5mg / 12x12h 3. Espironolactona 25mg / 24h 4. Hidroclorotiazida 25mg / 24h 5. Carvedilol 3,125mg / 12x12h G1C1b G2C1e G1c1a G1C1c G3C1a	05 Outros 02 Total med. 08	- Insuficiência cardíaca congestiva OUTROS: - Hipertensão arterial	Não	

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
1002245 Hospital Universi- tário Quadro clínico de admissão BOM	54	78	1,65	Mas	Negra	8º por 21 dias	29	- Clonazepam	01	0,5mg, VO, noite	1. Atenolol 25mg / 12x12h 2. Isossorbida 20mg / 8x8h 3. Sinvastatina 20mg / 24h 4. Losartana 50mg / 12x12h 5. Clopidogrel 75mg / 24h G5C2c G4C1a G8C1b G2C1g G6C2a	05 Outros 02 Total med. 08	- Doença coronária obstrutiva	Não	Angina
320481 Hospital Universi- tário Quadro clínico de admissão REGULAR	66	58	1.57	Fem	Negra	8º por 6 dias	09	- Clonazepam	01	0,5mg, VO, noite	1. Losartana 50mg / 24h 2. Isossorbida 20mg / 8x8h 3. Atenolol 50mg / 24h 4. Enoxaparina 60mg/ml 0,6mg SC / 24h 5. Sinvastatina 20mg / 24h G2C1g G4C1a G5C2c	06 Outros 03 Total med. 10	- Doença coronariana obstrutiva	Não	_____

887163	61	66	1.68	Mas	Parda	2º por 13 dias	15	Levomepronazi na - Haloperidol - Clonazepam - Midazolam - Prometazina G3C1c G3C1b G1C1c G1C2a G8C1a	04	5gts, VO, 8x8h 2%, VO, 12x12h 10gts 2,5mg/ml, VO/ 15gts / noite 15mg, VO, noite 25mg + **** 5g – IM	1. Sinvastatina 20mg / 24h 2. Enalapril 10mg / 12x12h 3. Propranolol 40mg / 8x8h 4. Hidroclorotiazida 25mg / 24h 5. Atenolol 25mg / 12x12h 6. Anlodipino 5mg, 2CP / 24h G8C1b G5C2c G2C1e G2C1a G5C2a G1C1c	12 Outros 06 Total med. 23	- Infarto agudo do miocárdio	Não	Levomepro- mazina (G3C1c) / Enalapril (G2C1e) Hipotensão ↑FC Retenção urinária ↓TA Angina ESCORE 4 POSSÍVEL
--------	----	----	------	-----	-------	-------------------	----	---	----	---	--	---	------------------------------------	-----	---

PRONTUÁRIO/ HOSPITAL/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	SEXO	COR	DIAS DE INTERNA- DO INÍCIO DO NPF	TEMPO TOTAL DE INTER- NADO	MED. NPF	TOTAL	POSOLOGIA	MED. CV	TOTAL	DIAGNÓSTICO CARDIOLÓGICO	DOENÇA MENTAL PRÉVIA	INTERCORRÊNCIA
930296 Hospital Universi- tário Quadro clínico de admissão Bom	58	80	1.62	Mas	Branca	1º 19 dias	20	- Clonazepam G1C1c	01	0,5mg – 1mg / noite	1. Furosemida 40mg / 24h 2. Espironolactona 25mg / 24h 3. Losartana 50mg / 12x12h 4. Isossorbida 10mg / 8x8h 5. Sinvastatina 20mg / 24h 6. Enoxaparina 40mg 12x12h SC 7. AAS 100mg / 24h G1C1b G1C1a G2C1g G4C1a G8C1b G7C1a G6C1a	07 Outros 03 Total med. 11	- Hipertensão arterial sistêmica	Não	_____

Apêndice E

Quadro 3 - Pacientes que não utilizaram neuropsicofármacos

PRONTUÁRIO/ HOSPITALAR/CONDIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDADE	PESO	ALTURA	COR	SEXO	TEMPO INTER-NADO	MED. CV	TOTAL	OUTROS MED.	TOTAL	DIAGNÓSTICO CV	INTERCORRÊNCIA
334796 Hospital Coração Quadro clínico de admissão: REGULAR	71	90	1.68	Branca	Mas	08	1. Atenolol 25mg / 24x24h 2. Metildopa 50mg / 12x12h 3. Nifedipina 20mg / 1x 4. Lorsatan 50g / 12x12h 5. Anlodipina 5,0mg / 24x24h 6. Sinvastatina 20mg / 24x24h 7. AAS 100mg / 24x24h G5C2c G8C1b G2C1h G6C1a G42a G21g G2C1a	07	1. Bromoprida 2. Flebocortid	02	- Doença coronária obstrutiva Outros: - Hipertensão arterial sistêmica - Dislipidemia	- ↑TA Total MED = 09

2023	53	68	1.70	Bran ca	Fe m	06	1. Varfarina 5mg / 24x24h 2. Losartan a 50mg / 24x24h 3. Sinvastat ina 20mg / 24x24h 4. Metoprol ol 50mg / 12x12h G7C2a G2C1g G8C1b G5C2b	04	1. Bromopr ida 5mg	01	- Hiperten são arterial sistêmica Outros: - Insuficiên cia mitral	- Não Total MED = 05
------	----	----	------	------------	---------	----	--	----	--------------------------	----	---	-----------------------------------

PRONTUÁRIO/ HOSPITALAR/CO NDIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDA DE	PES O	ALTU RA	COR	SEX O	TEM PO INTE R- NAD O	MED. CV	TOT AL	OUTROS MED.	TOT AL	DIAGNÓSTIC O CV	INTERCORRÊ NCIA
116896 Natal Hospital Center Quadro clínico de admissão: GRAVE	70	?	?	Bran ca	Fe m	18	1. Nitroprussia to de sódio 50mg/ml – 2ml IV G9C1a	02	1. Prednis ona 20mg/ 12x12h 2. Dipiron a 500mg/ ml 40gts – 6x6h 3. Avalox 400mg – IV 4. Plamet 10mg / 12x12h · Loratadi na 10mg / 24h	05	- Derrame pericárdi co Outros: - Hiperten são arterial sistêmic a Outras doenças - Diabetes	- Não Total MED = 06
7295 Natal Hospital Center Quadro clínico de admissão: BOM	91	83	1.75	Bran ca	M as	09	1. Furosemida 20mg IV8/8h 2. Carvedilol 6,25mg / 12x12h 3. Digoxina 0,25mg / 24h 4. Losartana 50mg / 24h 5. Trimetazidi naMR 35mg / 24h 6. Espironolac tona 25mg / 24h G1C1b G4C3a G3C1a G1C1a	06	1. Atroven t 20gts + O ₂ + 5ml SF / 6x6h 2. Ceftriax ona 1g 24h	02	- Insuficiê ncia cardíaca congesti va	- Não Total MED. = 08

							G3C2a G2C1g					
--	--	--	--	--	--	--	----------------	--	--	--	--	--

PRONTUÁRIO/ HOSPITALAR/CO NDIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDA DE	PES O	ALTU RA	COR	SEX O	TEM PO INTE R- NAD O	MED. CV	TOT AL	OUTROS MED.	TOT AL	DIAGNÓSTICO CV	INTERCORR ÊNCIA
87422 Natal Hospital Center Quadro clínico de admissão: BOM	84	82	1.66	Bran ca	M as	12	1. Furosemida 20mg IV 24h 2. AAS 100mg / 24h 3. Espironolac tona 25mg 24h 4. Lorsatana 50mg / 24h 5. Hidralazina 25mg /12x12h 10 G1C1b G6C1a G1C1b G2C1g G2C1f	05	1. Pantopr azol 40mg / 24h 2. Dipiron a 500mg / 12x12h 3. Plasil 10mg / 12x12h 4. Tilex 30mg / 12x12h	04	- Bloqueio atrioventri cular	- Não Total MED. = 09
41984 Natal Hospital Center Quadro clínico de admissão: BOM	78	82	1.60	Pard a	M as	14	1. Propatinitrato10m g / 12x12h 2. Losartana 50mg / 12x12h 3. Metoprolol100mg / 24h 4. Valsartano 80mg / 24h 5. Sinvastatina 10mg / 24h 6. ASS 100mg / 24h 7. Clopidogrel 75mg 2co / 24h 8- Enoxaparina 50mg 24h G4C1c G6C1a G2C1g G6C2a G5C2b G7C1a G2C1i G8C1b 07		1. Nexium 20mg / 24h	02	- Bloqueio atrioventri cular	- Não Total MED. = 09

PRONTUÁRIO/ HOSPITALAR/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDA DE	PES O	ALTU RA	COR	SEX O	TEM PO INTE R- NAD O	MED. CV	TOT AL	OUTROS MED.	TOT AL	DIAGNÓSTICO CV	INTERCORRÊ NCIA
754731 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão: BOM	63	62	1.67	Par da	M as	03	1. Losartana 50mg / 12x12h 2. Atenolol 25mg / 24h 3. Sinvastati na 20mg / 24h 4. AAS 100mg / 24h G2C1g G5C2c G8C1b G6C1a	04			- Angina instável Outros: - Hiperten são arterial sistêmica	- Não Total MED = 04
749162 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão: BOM	63	?	?	?	M as	04	1. Clopidogr el 75mg / 24h 2. AAS 100mg / 24h 3. Sinvastati na 40mg / 24h 4. Nitroglice rina 10mg – IV / 24h G6C1a G6C2a G8C1b G4C1b	04	1. Ranitidin a IV / 8x8h 2. Bromopr ida 10mg – IV / 8x8h	02	- Infarto agudo do miocárdi o	- Não Total MED = 06

PRONTUÁRIO/ HOSPITALAR/CON DIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDA DE	PESO	ALTU RA	COR	SEX O	TEM PO INTE R- NAD O	MED. CV	TOT AL	OUTROS MED.	TOT AL	DIAGNÓTI CO CV	INTERCORRÊ NCIA
756405 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão: BOM	85	66	1.69	Bran ca	M as	07	1. Ticagrelor 90mg / 12x12h 2. AAS 100mg / 24h 3. Trimetazid ina MR 35mg 12x12h 4. Metoprolo l 25mg / 24h 5. Sinvastatin a 40mg / 24h 6. Enoxapari na 40mg / 24h G6C3a G6C1a G4C3a G5C2b G8C1b G7C1a	06	1. Ranitidin a – IV / 8x8h 2. Bromopr ida – IV / 8x8h	02	- Infarto agudo do miocár dio	-Não Total MED = 08
745476 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão: REGULAR	71	81.5 00	1.74	Bran ca	Fe m	06	1. AAS 100mg / 24h 2. Atenolol 25mg / 24h 3. Diltiazem 30mg / 24h 4. Enoxapari na 60mg / SC 12x12h 5. Clopidogre l 75g 24h 6. Propatilnit rato 10mg / 8x8h 7. Trimetazid	07	1. Ranitidin a 50mg/m l IV – 8x8h 2. Tylex 30mg / 12x12h 3. Plasil10 mg 2ml – IV 8x8h	03	- Doença coroná ria obstrut iva	- Náuseas e vômitos Total MED - 10

							ina MR35mg / 12x12h G6C1a G4C3a G5C2c G5C3a G7C1a G6C2a					
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--

PRONTUÁRIO/ HOSPITALAR/CO NDIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDA DE	PESO	ALTU RA	COR	SEX O	TEM PO INTE R- NADO	MED. CV	TOT AL	OUTROS MED.	TOT AL	DIAGNÓSTIC O CV	INTERCORR ÊNCIA
741402 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão: BOM	73	78,2 00	1.71	Neg ra	M as	10	1. Enoxapari na 60mg SC 12/12h 2. Sinvastati na 40mg / 24h 3. Losartana 50mg / 12x12h 4. Trimetazi dinal MR 35mg / 12x12h 5. Metoprol ol 50mg / 12x12h 6. Ticagrelor 50mg / 12x12h G7C1a G6C3a G8C1b G2C1g G4C3a G5C2b	06	1. Decadron 1 AP – IV 2. Hidrocorti sona 500mg 1 AP – IV	02	- Doença coronári a obstruti va Outros: - Hiperte nsão arterial sistêmic a	- Não Total MED = 08
748162 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão: GRAVE	76	80	1.79	Bran ca	M as	07	1. Enoxapari na 60mg – SC / 12x12h 2. Sinvastati na 40mg / 24h 3. Enalapril 5mg / 24h 4. Atenolol 25mg / 12x12h 5. AAS 100mg / 24h 6. Ticagrelor 50mg / 12x12h 7.	08	1. Antak – 01AP – IV / 8x8h 2. Dipirona 500mg/m l 01 AP – IV / 6x6h	02	- Infarto agudo do miocárd io	- Não Total MED = 11

							Atorvasta tina 20mg/ 24h 8. Propatilni trato 10mg / 8x8h G7C1a G6C3a G8C1b G8C1a G2C1e G4C1c G5C2c					
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--

PRONTUÁRIO/ HOSPITALAR/CO NDIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDA DE	PE SO	ALTU RA	CO R	SEX O	TEM PO INTE R- NAD O	MED. CV	TOT AL	OUTROS MED.	TOT AL	DIAGNÓ TICO CV	INTERCORR ÊNCIA
747815 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão: GRAVE	67	?	?	?	Fe m	11	1. Lorsatana 50mg 12x12h 2. Carvedilol 6,25mg 12x12h 3. AAS 100mg / 24h 4. Clopidogrel 75mg / 24h 5. Anlodipino 5mg / 24h 6. Trimetazidina MR 35mg / 12x12h 7. Ticagrelor 50mg / 12x12h 8. Furosemida 40mg IV / 12x12h 9. Hidralazina 50mg / 8x8h 10. Espironolactona 25mg/24h G2C1g G6C2a G7C3a G3C1a G2C1a G1C11b G6C1a G4C3a G1C1a G2C1f	10	1. Antak – 1AP-IV / 8x8h 2. Calson 500mg / 12x12h 3. Dipirona Sódica 1AP-IV / 8x8h	03	- Doença coronár ia obstruti va Outros - Hiperte nsão arterial sistêmic a	- Não Total MED = 13
745719 Hospital São Lucas Quadro clínico de admissão: GRAVE	63	?	?	?	Fe m	13	1. Nitroglicerina – IV – B I C 2. Enalapril 10mg / 12x12h 3. Clopidogrel 75mg 24h 4. AAS 100mg / 24h 5. Atenolol 50mg / 24h 6. Amiodarona 06 AP – IV 7. Hidralazina 50mg / 8x8h 8. Anlodipina 10mg 12x 12h 9. Carvedilol 3,125 12x12h G4C1b G2C1f G2C1e G2C1a G6C2a G3C1a G6C1a G5C2c G5C1a	09	1. Dopamin a 500g IV - B I C 2. Noradren alina 02AP BIC 3. Hemofol 1AP 3CC / 8x8h 4. Omepraz ol 1FA IV / 24h 5. Atropina 0,25mg 4AP IV 6. Fentanil 5AP – IV – BIC 7. Plamet 2ml - IV / 6x6h 8. Antak 50mg IV / 8x8h 9.	12	- Infarto agudo do miocárd io	- ÓBITO Total MED = 21

								Tagocin 4,5g – IV / 8x8h 10. Hidrocort isona 100g IV / 8x8h 11. Vancomic ina 1g – IV / 72x72h 12. Oxalicina 2g – IV / 4x4h			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

PRONTUÁRIO / HOSPITALAR/ CONDIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	ID AD E	PE SO	ALT URA	CO R	SE XO	TE MP O INT ER- NA DO	MED. CV	TO TA L	OUTROS MED.	TO TA L	DIAGNÓST ICO CV	INTERCO RRÊNCIA
503732 Hospital Onofre Lopes Quadro clínico de admissão: BOM	51	76	1.70	Pa rd a	M as	09	1. Enalapril 20mg / 12x12h 2. Enoxaparin 60mg SC24h 3. Hidralazina 50mg 12x12h 4. Isossorbida 10mg / 8x8h 5. Furosemida 40mg IV 12x12h 6. Carvedilol 3,125g 12x12h 7. Sinvastatina 20mg / 24h 2 CP G2C1e G1C1b G7C1a G3C1a G2C1f G8C1b G4C1a	07	1. Pantoprazol 40mg / 24h 2. Oxacilina 500mg – IV / 4x4h 3. Gentamicina 40g/ml IV / 8x8h 4. Ampicilina 1g – IV / 4x4h 5. Simeticona 40mg / 6x6h	05	- Vegetação em valva aórtica	- Não Total MED = 12
652130 Hospital Onofre Lopes Quadro clínico de admissão: REGULAR	77	69	1.68	Pa rd a	M as	32	1. Sinvastatina 20mg / 24h 2. Amiodarona 200mg 24h 3. Losartana 50mg / 24h 4. Carvedilol 12,5mg 12x12h 5. Espironolactona 25mg 24h 6. Digoxina 0,25mg / 24h 7. Furosemida 40mg IV 12x12h G8C1b G1C1b G5C1a G2C1g G3C1a G1C1a	07	1. Pantoprazol 40mg 24h 2. Ranitidina 150mg / 12x12h	02	- Insuficiência cardíaca	- Não Total MED = 09

PRONTUÁRIO/ HOSPITALAR/ CONDIÇÃO CLÍNICA DE ADMISSÃO	IDA DE	PESO	ALTU RA	COR	SEX O	TEM PO INTE R- NAD O	MED. CV	TOT AL	OUTROS MED.	TOT AL	DIAGNÓSTIC O CV	INTERCORR ÊNCIA
1009079 Hospital Onofre Lopes Quadro clínico de admissão: BOM	45	62,7 00	1.5 7	Bra nca	Fe m	11	1. Furosemid a 20mg, IV / 8x8h 2. Espironola ctona 25mg 02CP, VO/ 24h 3. Atenolol 50mg / 12x12h 4. Enoxoparin a 40mg – 1 seringa, SC / 24h G1C1b G1C1a G5C2c G7C1a	04	1. Dipirona 500mg/ml CAP + 200ml ABO, IV / 8x8h 2. Metoclopr amida 10mg OLP, IV / 24h 3. Pantopraz ol 40mg, 1CP, VO, 24h 4. Azitromici na 500mg 1CP / 24h 5. Cefalexina 500mg 04 CP – dose única	05	- Estenos e mitral	- Não Total MED = 09
961670 Hospital Onofre Lopes Quadro clínico de admissão: REGULAR	55	68	1.6 6	Pard a	Fe m	17	1. Furosemid a 20mg, IV / 8x8h 2. Hidroclorot iazida 25mg / 12x12h 3. Varfarina 5mg / 24x24h 4. Espironola ctona 25mg / 24h G1C1b G1C1c G7C2a G1C1a	04	1. Ranitidina 150mg / 12x12h 2. Penicilina Benzatina 1.200.000 UI-IM / 24x24h	02	- Valvulo patia reumáti ca	- Não Total MED = 06

ANEXOS

Anexo A - Termo de Confidencialidade

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Título do Projeto: **Fatores Associados às Interações Medicamentosas Adversas Entre os Neuropsicofármacos e Fármacos Cardiovasculares em Pacientes Cardíacos em Tratamento Hospitalar.**

Pesquisador responsável: **Douglas Elias Dogol Sucar**

Instituição/Departamento: **Universidade Federal de Pernambuco (UFPE): Centro de Ciências da Saúde, Programa Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do comportamento.**

Telefone de Contato: (84)9985-6691/9983-9909

O pesquisador **Douglas Elias Dogol Sucar** e o orientador do presente projeto **Everton Botelho Sougey** se comprometem a preservar a privacidade dos dados coletados e disponibilizados para a pesquisa. Os dados serão acessados exclusivamente pela equipe de pesquisadores e a informação arquivada em papel que não conterá a identificação dos nomes dos sujeitos elencados. Este material será arquivado de forma a garantir acesso restrito aos pesquisadores envolvidos, e terá a guarda por cinco anos, quando será incinerado. Concordam, igualmente, que essas informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do presente projeto.

As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas nos computadores e arquivos pessoais no endereço: Rua Bruno Fernandes 1858, Parque das Colinas, Natal RN, Cep. 59066-080 sob a responsabilidade do pesquisador acima nomeado. Este projeto está em avaliação/aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Pernambuco – CEP/CCS/UFPE.

Recife 31/03/2014

Douglas Elias Dogol Sucar

Pesquisador responsável

Everton Botelho Sougey

Orientador

EVERTON BOTELHO SOUGEY

Anexo B - Carta de Anuência

**HOSPITAL DO CORAÇÃO****CARTA DE ANUÊNCIA**

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos o pesquisador **Douglas Elias Dogol Sucar** a desenvolver o seu projeto de pesquisa **Fatores Associados às Interações Medicamentosas Adversas Entre os Neuropsicofármacos e Fármacos Cardiovasculares em Pacientes Cardíacos em tratamento Hospitalar**, que está sob a coordenação/orientação do **Prof. Everton Botelho Sougey** cujo objetivo é identificar as interações medicamentosas entre os neuropsicofármacos e fármacos cardiovasculares, e comparar os fatores que influenciaram em suas ocorrências, nesta instituição.

A aceitação está condicionada ao cumprimento do pesquisador aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados e materiais coletados, exclusivamente para os fins da pesquisa.

Natal, 31 de Março de 2014.

HOSPITAL DO CORAÇÃO DE NATAL LTDA

Francisco Elmano Marques de Souza

Diretor Médico

Francisco Elmano Marques de Souza

Anexo C - Autorização de Uso de Dados



AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS

Declaramos para os devidos fins, que cederemos ao pesquisador **Douglas Elias Dogol Sucar**, o acesso aos dados de prontuários para serem utilizados na pesquisa: **Fatores Associados às Interações Medicamentosas Adversas Entre os Neuropsicofármacos e Fármacos Cardiovasculares em Pacientes Cardíacos em tratamento Hospitalar**, que está sob a orientação do Prof. **Everton Botelho Sougey**.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do pesquisador aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se o mesmo a utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.


HOSPITAL DO CORAÇÃO DE NATAL LTDA
Francisco Elmano Marques de Souza
Diretor Médico

Francisco Elmano Marques de Souza

Natal, 31 de Março de 2014.

Anexo D - Carta de Anuência



CASA DE SAÚDE SÃO LUCAS S/A



Rua Maxaranguape, 614 – Tirol - CEP: 59020-160 - Natal/RN
PABX: (84) 3220-5433 - FAX: (84) 3611-1612
Site: <http://www.saolucasnata.com.br>
E-mail: administracao@saolucasn.com.br

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos o pesquisador **Douglas Elias Dogol Sucar** a desenvolver o seu projeto de pesquisa **Fatores Associados às Interações Medicamentosas Adversas Entre os Neuropsicofármacos e Fármacos Cardiovasculares em Pacientes Cardíacos em tratamento Hospitalar**, que está sob a coordenação/orientação do **Prof. Everton Botelho Sougey** cujo objetivo é identificar as interações medicamentosas entre os neuropsicofármacos e fármacos cardiovasculares, e comparar os fatores que influenciaram em suas ocorrências, nesta instituição.

A aceitação está condicionada ao cumprimento do pesquisador aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados e materiais coletados, exclusivamente para os fins da pesquisa.

Natal/RN, 31 de março de 2014.

Sidney Gurgel

CASA DE SAÚDE SÃO LUCAS S/A

Sidney Gurgel
Diretor

Anexo E - Autorização de Uso de Dados



CASA DE SAÚDE SÃO LUCAS S/A

ISO 9001:2008
CERTIFICADO Nº: 68.481

Rua Maxaranguape, 614 – Tirol - CEP: 59020-160 - Natal/RN
PABX: (84) 3220-5433 - FAX: (84) 3611-1612
Site: <http://www.saolucasnatal.com.br>
E-mail: administracao@saolucasrn.com.br

AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS

Declaramos para os devidos fins, que cederemos ao pesquisador **Douglas Elias Dogol Sucar**, o acesso aos dados de prontuários para serem utilizados na pesquisa: **Fatores Associados às Interações Medicamentosas Adversas Entre os Neuropsicofármacos e Fármacos Cardiovasculares em Pacientes Cardíacos em tratamento Hospitalar**, que está sob a orientação do Prof. **Everton Botelho Sougey**.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do pesquisador aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se o mesmo a utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Natal/RN, 31 de março de 2014.

Sidney Gurgel

CASA DE SAÚDE SÃO LUCAS S/A

Sidney Gurgel
Diretor

Anexo F - Carta de Anuência



Natal Hospital Center
O Hospital de Natal

CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos o pesquisador **Douglas Elias Dogol Sucar** a desenvolver o seu projeto de pesquisa **Fatores Associados às Interações Medicamentosas Adversas Entre os Neuropsicofármacos e Fármacos Cardiovasculares em Pacientes Cardíacos em tratamento Hospitalar**, que está sob a coordenação/orientação do **Prof. Everton Botelho Sougey** cujo objetivo é identificar as interações medicamentosas entre os neuropsicofármacos e fármacos cardiovasculares, e comparar os fatores que influenciaram em suas ocorrências, nesta instituição.

A aceitação está condicionada ao cumprimento do pesquisador aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados e materiais coletados, exclusivamente para os fins da pesquisa.

Natal(RN), 31 de Março de 2014.

NATAL HOSPITAL CENTER S.A

Henrique Eduardo Macedo Fonseca.
Diretor Médico

Anexo G - Autorização de Uso de Dados



Natal Hospital Center
O Hospital de Natal

AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS

Declaramos para os devidos fins, que cederemos ao pesquisador **Douglas Elias Dogol Sucar**, o acesso aos dados de prontuários para serem utilizados na pesquisa: **Fatores Associados às Interações Medicamentosas Adversas Entre os Neuropsicofármacos e Fármacos Cardiovasculares em Pacientes Cardíacos em tratamento Hospitalar**, que está sob a orientação do Prof. **Everton Botelho Sougey**.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do pesquisador aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se o mesmo a utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Natal(RN), 31 de Março de 2014.

NATAL HOSPITAL CENTER S.A

Henrique Eduardo Macedo Fonseca
Diretor Médico

Anexo H - Carta de Anuência



EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES

**CARTA DE ANUÊNCIA**

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos o pesquisador **Douglas Elias Dogol Sucar** a desenvolver o seu projeto de pesquisa **Fatores Associados às Interações Medicamentosas Adversas Entre os Neuropsicofármacos e Fármacos Cardiovasculares em Pacientes Cardíacos em tratamento Hospitalar**, que está sob a coordenação/orientação do **Prof. Everton Botelho Sougey** cujo objetivo é identificar as interações medicamentosas entre os neuropsicofármacos e fármacos cardiovasculares, e comparar os fatores que influenciaram em suas ocorrências, nesta instituição.

A aceitação está condicionada ao cumprimento do pesquisador aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados e materiais coletados, exclusivamente para os fins da pesquisa.

Natal 01/04/2014.

Irami Araújo Filho

Prof. Dr. Irami Araújo Filho
Gerente de Ensino e Pesquisa / HUOL / EBSERH
Mat. SIAPE 3328273

Anexo I - Autorização de Uso de Dados



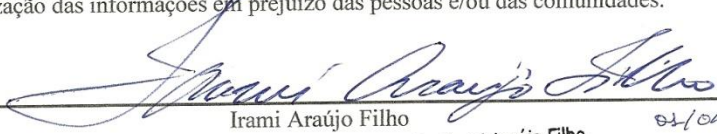
EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES



AUTORIZAÇÃO DE USO DE DADOS

Declaramos para os devidos fins, que cederemos ao pesquisador **Douglas Elias Dogol Sucar**, o acesso aos dados de prontuários para serem utilizados na pesquisa: **Fatores Associados às Interações Medicamentosas Adversas Entre os Neuropsicofármacos e Fármacos Cardiovasculares em Pacientes Cardíacos em tratamento Hospitalar**, que está sob a orientação do Prof. **Everton Botelho Sougey**.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento do pesquisador aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se o mesmo a utilizar os dados pessoais dos sujeitos da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.


Irami Araújo Filho
Prof. Dr. Irami Araújo Filho
Gerente de Ensino e Pesquisa / HUOL / EBSEH
Mat. SIAPE 3328273

02/04/2014

Missão do HUOL: "Promover, de forma integrada, o ensino, a pesquisa, a extensão e a assistência no âmbito das ciências da saúde e correlatas, com qualidade, ética e sustentabilidade".
Visite a home page do Hospital (www.huol.ufrn.br)

Av. Nilo Peçanha, 620, Petrópolis, CEP 59.012-300 Natal/RN
Fones: (84) 3342-5079 - E-mail: huol@huol.ufrn.br

Anexo J - Comitê de Ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE. CAAE: 30436314.1.0000.5208 e parecer nº 946732.