



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

MESTRADO EM ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

**Morbilidade Evitável Relacionada
com Medicamentos:
Desenvolvimento de novos
indicadores e validação preliminar
para cuidados primários em
Portugal**

Elsa da Boanova Cabaço Bento Cantante

**Dissertação de Mestrado em Acompanhamento
Farmacoterapêutico**

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernández- Llimós

Co-orientador: Professora Doutora Mara Guerreiro

Setembro 2010



UNIVERSIDADE DE ÉVORA

MESTRADO EM ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

**Morbilidade Evitável Relacionada
com Medicamentos:
Desenvolvimento de novos
indicadores e validação preliminar
para cuidados primários em
Portugal**

Elsa da Boanova Cabaço Bento Cantante

**Dissertação de Mestrado em Acompanhamento
Farmacoterapêutico**

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernández- Llimós

Co-orientador: Professora Doutora Mara Guerreiro



176420

Setembro 2010

Agradecimentos

Não poderia deixar de começar por agradecer à Doutora Mara Guerreiro, minha co-orientadora, pelos conhecimentos, dedicação, empenho e persistência, com que sempre me brindou, Mara muito obrigada, sem ti não teria chegado até aqui.

Ao Professor Doutor Fernando Fernández-Llimós, meu orientador, por ter plantado a primeira semente e pelos conhecimentos, sabedoria e experiência.

Ao Professor Doutor Carlos Sinogas que nos acompanhou e apoiou ao longo do percurso deste mestrado.

Um agradecimento especial para, o Professor Doutor Armando Brito de Sá, a Professora Doutora Maria Augusta Soares, a Professora Doutora Ana Cristina Rama e a Dr^a Teresa Libório, pelo precioso contributo, sem o qual este trabalho não se teria efectuado.

Um obrigada para a Dr^a Maria Dulce Gonçalves, pela compreensão e flexibilidade de horário.

À minha família, por serem o meu suporte... Mãe, obrigada por me facilitares tanto a vida. Pai, obrigada pela força de vontade, empenho, inteligência, espírito de entrega e profissionalismo que sempre me deste como exemplo. A ambos agradeço a educação e os valores que têm pautado a minha vida e que me permitiram chegar até aqui com sucesso. Ao meu mano querido, por me ajudar sempre... à sua maneira. Padrinho, tenho pena que já não esteja entre nós para me ver dar mais este passo...

E ainda... aos meus amigos, por me escutarem e apoiarem em todos os momentos da minha vida.

“Cravou nele um olhar profundo... e amou-o”

Mar. X, 21

Resumo

Sumário: A morbidade evitável relacionada com medicamentos (MERM) é um problema de saúde pública com considerável impacto negativo para os doentes e os sistemas de saúde. Os indicadores de MERM constituem medidas operacionais de gestão do risco terapêutico, uma vez que permitem identificar processos de cuidados de saúde que predizem um resultado clínico negativo potencialmente evitável. O uso destes indicadores pode contribuir para reduzir a morbidade evitável relacionada com medicamentos, evitando danos desnecessários e desperdício de recursos.

Objectivo: Desenvolver novos indicadores de MERM para cuidados primários em Portugal a partir da análise de resumos das características de medicamentos (RCM's) e determinar a validade preliminar de face e de conteúdo dos indicadores derivados para este *setting*.

Métodos: A primeira fase deste estudo consistiu num ensaio piloto, com o intuito de testar uma metodologia de inclusão dos RCM's com base na frequência de dispensa da especialidade farmacêutica no ambulatório. Seguidamente procedeu-se ao desenvolvimento de mais indicadores de MERM utilizando a metodologia testada no ensaio piloto. Os indicadores obtidos foram alvo de uma primeira análise com base em aspectos como duplicações e relevância para cuidados primários, de modo a seleccionar os que poderiam passar à fase de validade preliminar de face e de conteúdo. Procedeu-se então à pesquisa de evidência clínica em fontes de referência para estes indicadores. Na última fase do estudo estes indicadores, bem como a respectiva evidência clínica, foram analisados por um painel de peritos constituído por quatro académicos (dois médicos de família e dois farmacêuticos), sendo aprovados ou eliminados com base num critério de consenso.

Resultados: Obteve-se um total de 64 indicadores de MERM, a partir da análise de 35 RCM's. Sujeitaram-se à determinação da validade preliminar de face e de conteúdo 44 indicadores. Foram aprovados por consenso 28 indicadores, tendo sido excluídos 17 (4 por consenso e 13 sem obtenção de consenso).

Conclusão: É exequível derivar novos indicadores de MERM para cuidados primários a partir da análise de RCM's. A validade formal de face e de conteúdo destes indicadores obtidos será objecto de estudo de ulterior investigação.

Preventable Drug-Related Morbidity: Development of new indicators and preliminary validation for primary care in Portugal

Abstract

Background: Preventable drug-related morbidity (PDRM) is a public health problem with significant negative impact at a patient and system level. PDRM indicators are operational measures of therapeutic risk management; they identify processes of care leading to preventable adverse outcomes. The use of these indicators may contribute to tackle preventable drug-related morbidity, avoiding unnecessary harm and waste of resources.

Objective: To develop new PDRM indicators for Portuguese primary care based on the analysis of summaries of product characteristics (SPC's) and to determine their preliminary face and content validity to this setting.

Methods: Firstly a pilot study was conducted to test a methodology for including SPC's based on the most frequently sold medicines in the ambulatory. Then more indicators were developed using the previously tested methodology. The indicators obtained were analysed in respect to aspects such as duplications and relevance for primary care to select those that could proceed to the next stage. Clinical evidence was searched for each of these indicators in gold-standard information sources. Finally this set of indicators and the respective clinical evidence were analysed by a panel of four experts (two academic general practitioners and two academic pharmacists). Preliminary face and content validity was established by means of consensus.

Results: A total of 64 indicators was obtained, based on the analysis of 35 SPCs. Forty-four indicators were subjected to a preliminary assessment of face and content validity, resulting in 28 consensus-approved indicators. Seventeen indicators were excluded (4 rejected by consensus and 13 that did not reach consensus).

Conclusion: It is feasible to derive new PDRM indicators for primary care based on SPC's. The formal face and content validity of the indicators will be determined in a further study.

Índice Geral

Introdução	1
Conceitos gerais.....	1
Magnitude de MERM	2
Indicadores de MERM	6
- Avaliação psicométrica dos indicadores: validade.....	10
- Desenvolvimento e validação de indicadores de MERM.....	11
- Indicadores de MERM – vantagens e desvantagens	22
Sumário	24
Objectivos	25
Métodos	26
Ensaio piloto.....	26
- Resultados do ensaio piloto.....	29
Desenvolvimento de novos indicadores de MERM	29
Determinação da validade preliminar de face e de conteúdo.....	30
- Desenvolvimento do questionário	30
- Critério de aprovação dos indicadores.....	33
- Análise de dados.....	33
Resultados	34
Resultados do desenvolvimento de novos indicadores de MERM.....	34
Resultados da validação preliminar de face e de conteúdo.....	35
Discussão	49
Ensaio piloto.....	49
Desenvolvimento de novos indicadores de MERM	50
Validação preliminar de face e de conteúdo	50
- Resultados da validação preliminar de face e de conteúdo.....	51
Conclusão	54
Referências Bibliográficas	55
Anexos	60
Anexo 1.....	61
Anexo 2	130

Índice de tabelas

Tabela 1 – Resumo de revisões efectuadas sobre MERM que levaram a admissões hospitalares.....	3
Tabela 2 – Exemplos de indicadores de MERM validados para Portugal.....	8
Tabela 3 – Exemplos de indicadores de MERM validados para Portugal e sua classificação.....	9
Tabela 4 – Validade de critério dos indicadores de MERM dos EUA.....	12
Tabela 5 – Validade de critério dos indicadores de MERM do Canadá.....	12
Tabela 6 – Indicadores de MERM – estudos realizados nos EUA.....	14
Tabela 7 – Indicadores de MERM – estudos realizados no Reino Unido.....	15
Tabela 8 – Estudos realizados no Canadá sobre desenvolvimento de indicadores de MERM.....	17
Tabela 9 – Indicadores rejeitados por consenso.....	37
Tabela 10 – Indicadores que não obtiveram consenso por representarem situações raras para cuidados primários.....	38
Tabela 11 – Indicadores que não obtiveram consenso por motivos variados ou resultantes da combinação de mais do que um motivo.....	39
Tabela 12 – Modificações à definição dos indicadores de MERM.....	41
Tabela 13 – Indicadores de morbilidade evitável relacionada com medicamentos aprovados por consenso.....	45

Índice de figuras

Figura 1 – Resultados obtidos no ensaio piloto.....	29
Figura 2 – Número de indicadores eliminados e respectivo motivo.....	34
Figura 3 – Classificação dos indicadores segundo a fase do processo de uso do medicamento a que respeitam.....	35
Figura 4 – Resultados obtidos na validação preliminar de face e de conteúdo.....	36
Figura 5 – Indicadores excluídos representados segundo o processo de uso do medicamento.....	36
Figura 6 – Indicadores aprovados por consenso classificados segundo o processo de uso do medicamento.....	45

Lista de Abreviaturas

AAM – Acontecimento Adverso Medicamentoso

AAMe – Acontecimentos Adversos Medicamentosos Evitáveis

AINE's – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

ARA II – Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II

CIM – Centro de Informação de Medicamentos da Ordem dos Farmacêuticos

EMEA – Agência Europeia de medicamentos

IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

INR – Relação Internacional Normalizada

MERC – Morbilidade Evitável Relacionada com Cuidados

MERM – Morbilidade Evitável Relacionada com Medicamentos

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MRM – Morbilidade Relacionada com Medicamentos

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OMS – Organização Mundial de Saúde

PRM – Problema Relacionado com Medicamentos

RAM – Reacção Adversa Medicamentosa

RCM's – Resumos das Características dos Medicamentos

SNC – Sistema Nervoso Central

SP-SQS – Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care

Introdução

Esta tese tem por finalidade o desenvolvimento e validação preliminar de novos indicadores de morbilidade evitável relacionada com medicamentos para cuidados primários em Portugal. A introdução inicia-se com a descrição de conceitos gerais e terminologia. Seguidamente discute-se a magnitude da morbilidade evitável relacionada com medicamentos (MERM). Finalmente apresenta-se informação sobre os indicadores de MERM, definição, caracterização, desenvolvimento e, principalmente, o seu uso e utilidade em cuidados de saúde.

Conceitos Gerais

Existem vários termos para definir os resultados clínicos negativos da terapêutica medicamentosa. “Reacção adversa medicamentosa” (RAM) é definida pela OMS^(1,2)^a como “qualquer reacção prejudicial, não procurada, e que aparece nas doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento ou para modificação da função fisiológica”. Outro termo utilizado na literatura é o de “acontecimento adverso medicamentoso” (AAM) definido pelo SP-SQS (Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care)⁽³⁾^b como “qualquer dano que ocorra durante a terapêutica medicamentosa do doente e que resulta do tratamento adequado, ou inadequado ou sub-óptimo” Este termo é mais lato que o anterior englobando também resultados adversos que advenham de erros de medicação, tanto de comissão como de omissão.

^a “An *adverse reaction* to a drug is one that is noxious, is unintended, and occurs at doses normally used in man”

^b “*Adverse drug event* : any injury occurring during the patient’s drug therapy and resulting either from appropriate care, or from unsuitable or suboptimal care. Adverse drug events include: the adverse drug reactions during normal use of the medicine, and any harm secondary to a medication error, both errors of omission or commission

Hepler e Segal⁽⁴⁾ propuseram o conceito de “morbilidade relacionada com medicamentos” definido como “An unintended patient injury with a scientifically plausible relationship either to drug therapy or an untreated indication of drug therapy” [uma reacção prejudicial, não procurada com uma relação cientificamente plausível com a terapêutica medicamentosa ou com a falta de terapêutica medicamentosa.] Este conceito tem um âmbito semelhante à definição de AAM proposta pelo SP-SQS, incluindo os resultados clínicos negativos resultantes da falta de tratamento, como sejam, falha de prescrição de medicamentos que são necessários, falhas na dispensa ou não adesão à terapêutica por parte do doente e a falta de efectividade da terapêutica medicamentosa.

Muitos casos de morbilidade relacionada com medicamentos são inevitáveis, fazendo parte da relação benefício-risco do uso dos medicamentos. No entanto avoluma-se evidência de que um número considerável destes casos é potencialmente evitável. Têm sido propostas várias definições de evitabilidade^(4,5); nesta dissertação adoptou-se a proposta por Hepler e Strand⁽⁵⁾. Estes autores definiram a morbilidade evitável relacionada com medicamentos (MERM) como um “ Acontecimento adverso previsível, antecedido por um problema relacionado com um medicamento reconhecível, com causa provável relacionada com o uso de medicamentos, que é razoavelmente identificável e razoavelmente controlável”

Magnitude de MERM

Guerreiro⁽⁶⁾ apresentou na sua tese de doutoramento uma revisão sobre o impacto clínico da MERM, incluindo estudos que estimam a magnitude deste fenómeno no ambulatório, bem como as suas formas mais graves, que levam a visitas à urgência ou a internamento hospitalar. Estes últimos (tabela 1) são de particular relevância, devido essencialmente às implicações clínicas e humanísticas para os indivíduos afectados, bem como aos custos para o sistema de saúde.

Tabela 1: Resumo de revisões efectuadas sobre MERM que levaram a admissões hospitalares⁽⁶⁾

Revisão	Total do número de admissões	Tipos de MRM	Proporção de ARM	Proporção de ARME	Taxa de evitabilidade
Muehlberger ⁽⁷⁾	160364				Mediana
(1997) & Goettler ⁽⁸⁾	(30627 admissões provenientes de 10 estudo com estimativas quantitativas de evitabilidade.)	RAM (OMS)	Mediana 4,1% (AIQ 2,5-5,9%)	Não calculadas	30,7% (AIQ 24,8%-51,8%)
Bejer ⁽⁹⁾ (2002)	123794 (incluí 1410 admissões provenientes de 12 estudos que avaliam a evitabilidade.)	RAM (OMS)	Média ± IC 4,9%±0,1%	Não calculadas	Média ± IC 28,9%±0,02%
Alonso ⁽¹⁰⁾ (2002)	105855 (incluí 13076 admissões provenientes de 7 estudos que avaliam evitabilidade.)	RAM s; AAM s; Problemas relacionados com falência da terapêutica	Mediana 4,2% (AIQ 2,5-11,0%)	Não calculadas	Mediana 58,9% (AIQ 47,0-66,8%)
Winterstein ⁽¹¹⁾ (2002)	9427	Efeitos adversos ou tóxicos de sobredosagem; Falta de terapêutica necessária	Mediana 7,1% (AIQ 5,7-16,2%)	Mediana 4,3% (AIQ 3,1-9,5%)	Mediana 59% (AIQ 50-73%)
Howard ⁽¹²⁾ (2007)	31950	RAM s; Problemas de efectividade; Não aderência	Não calculadas	Mediana 3,7% (Amplitude 1,4 – 15,4)	Não calculadas

MRM - Morbilidade relacionada com medicamentos; ARM - Admissões relacionadas com medicamentos; ARME - Admissões relacionadas com medicamentos evitáveis; AIQ - Amplitude Inter-quartil; IC - Intervalo de confiança

Com base na tabela 1, é notório o elevado número de admissões hospitalares que derivaram de MERM e as taxas de evitabilidade também são bastante significativas. Os primeiros estudos⁽⁷⁻⁹⁾ consideram apenas um tipo específico de morbidade relacionada com medicamentos (RAM's) enquanto que outros⁽¹⁰⁻¹²⁾ englobam uma definição mais extensa e abrangente de morbidade relacionada com medicamentos.

Mais recentemente foi publicada por Thomsen⁽¹³⁾ e seus colaboradores uma revisão sistemática que descreve a incidência e características dos acontecimentos adversos medicamentosos evitáveis no ambulatório. Este estudo foi executado com base em pesquisas sistemáticas efectuadas na "Pubmed" (dados recolhidos entre 1966 e Março de 2007), na "International Pharmaceutical Abstracts" (1970 – Dezembro de 2006), na "Cochrane database of systematic reviews" (1993 – Março de 2007), na "Embase" (1980 – Fevereiro de 2007) e na "Web of Science" (1945 – Março de 2007). Esta revisão sistemática teve como objectivo calcular a incidência e descrever as características dos acontecimentos adversos medicamentosos evitáveis (AAMe) em ambulatório. Permitindo determinar, a incidência de acontecimentos adversos medicamentosos (AAM)/ acontecimentos adversos medicamentosos evitáveis (AAMe) e caracterizar os tipos de resultados clínicos negativos, os tipos de grupos de fármacos que mais suscitam AAM e AAMe e os tipos de erros de medicação que provocam AAM e AAMe. Nesta pesquisa foram excluídos os estudos que incluíam crianças e doentes com uma doença em particular. Foram seleccionados 29 estudos, dos quais, 14 correspondem a estudos de coorte no ambulatório (estudos de incidência) e 15 foram conduzidos em hospitais, que se utilizaram para analisar o tipo de AAMe (estudos de prevalência ou de base hospitalar). A incidência mediana de AAM estimada foi de 14,9 (amplitude: 4,0 – 91,9) para 1000 pessoas – mês ou 16,7 (amplitude: 4,9 – 81,7) pessoas com AAM por 1000 pessoas – mês, com uma taxa de evitabilidade de 21%. Adicionalmente, Thomsen e colaboradores estimaram uma incidência mediana de AAM que requeriam hospitalização de 0,45 (amplitude: 0,10 – 13,1) por 1000 pessoas – mês. Isto sugere que uma proporção considerável de AAM é gerida no ambulatório.

Os medicamentos mais frequentemente associados a AAMe, que requerem hospitalização são os do aparelho cardiovascular (mediana=46,6%; amplitude=6-80,0%), sistema nervoso central (mediana=14,9%; amplitude=5-44%) e sistema respiratório (mediana=12,2%; amplitude=5,3-14%). Por outro lado, os estudos de ambulatório, indicam que os fármacos do aparelho cardiovascular, analgésicos e agentes hipoglicemiantes são responsáveis por 86,5% de AAMe. Nos estudos de ambulatório, os resultados clínicos negativos que mais frequentemente surgiram foram: sintomas do SNS: vertigens, perturbações do sono, mudanças de humor, equivalente a 25,1%; amplitude=9,6 – 44,2%; seguidos de sintomas gastrointestinais como náuseas, diarreia, anorexia (22,7%; amplitude=5,8 – 30,0%) e sintomas renais/hidroelectrolítico (12,4%; amplitude=2-16,8%). Os erros de medicação que causam AAMe ocorrem principalmente nas fases de prescrição e monitorização. Thomsen e colaboradores investigaram também combinações de erros de medicação, fármacos associados e resultado adverso correspondente, tendo constatado que a falência em prescrever medicação profilática a doentes a fazer anti-inflamatórios não esteróides ou antiagregantes plaquetários, causa frequentemente toxicidade gastrointestinal; enquanto que a falta de monitorização aquando da administração de diuréticos, de hipoglicemiantes ou anticoagulantes pode levar a uma desregulação da diurese, a estados de hiper ou hipoglicémia e a hemorragias, respectivamente.

Este estudo é complementar da literatura apresentada na tabela 1, ao fornecer estimativas da incidência de AAM e sua evitabilidade no ambulatório, que não conduzem necessariamente a hospitalização. Por outro lado, para determinar as características dos AAMe esta revisão inclui também estudos de base hospitalar, prestando-se assim a comparações com os resultados de outros autores.

Relativamente ao estudo realizado por Howard⁽¹²⁾ et al (tabela 1) verifica-se que existem algumas semelhanças nos dados obtidos sobre os fármacos que mais frequentemente estão associados a hospitalizações evitáveis, a saber: antiagregantes plaquetários (16%), os diuréticos (16%), os AINE`s (11%) e os anticoagulantes (8%). No estudo de Thomsen⁽¹³⁾ et al, destacou como os principais responsáveis os fármacos pertencentes ao aparelho cardiovascular (englobando neste os antihipertensores, diuréticos, hipolipemiantes e a digoxina), ao SNC e ao aparelho respiratório. O estudo de Howard⁽¹²⁾ aponta como a maior causa de hospitalizações evitáveis relacionada com medicamentos, os problemas de adesão à terapêutica (mediana=33,3%; amplitude=20,9-

41,7%), seguida pelos problemas de prescrição (mediana=30,6%; amplitude=11,1-41,8%) e por último os problemas de monitorização (mediana=22,2%; amplitude=0-31,3%). Pelo contrário Thomsen⁽¹²⁾ et al consideram que, a maioria das hospitalizações relacionadas com medicamentos derivam de problemas relacionados com monitorização inadequada (45,4%; amplitude=22,2-69,8%).

Apesar de algumas discrepâncias, ambos os estudos revelam os grupos de medicamentos e as fases do processo de uso do medicamento onde os esforços e intervenções devem ser concentrados de modo a reduzir os casos de MERM e consequentemente as admissões hospitalares.

Indicadores de MERM

Este trabalho centra-se nos indicadores de morbilidade evitável relacionada com medicamentos. Estes constituem medidas operacionais de gestão do risco terapêutico, uma vez que permitem identificar processos de cuidados de saúde que predizem um resultado clínico negativo potencialmente evitável.⁽¹⁴⁾ O uso de indicadores de morbilidade evitável relacionada com medicamentos em cuidados primários em Portugal pode contribuir para uma melhor utilização do medicamento, evitando danos desnecessários e desperdício de recursos do sistema de saúde.

Primeiramente abordar-se-ão alguns conceitos essenciais sobre o desenvolvimento dos indicadores, bem como a sua utilidade em cuidados de saúde primários a nível internacional e em especial em Portugal.

Os indicadores, foram definidos pela *USA Joint Commission on Accreditation of Health Care Organisation*⁽⁴⁾ como “ a quantitative measure that can be used to monitor and evaluate the quality of important... clinical and support functions that affect patient outcomes”. Assim, os indicadores não providenciam respostas definitivas mas permitem detectar potenciais problemas e inferir sobre a qualidade dos cuidados de saúde prestados, podendo ser utilizados para avaliar e aperfeiçoar a qualidade dos mesmos.

Os indicadores podem versar sobre estrutura, processo ou resultados.⁽¹⁵⁾ Os indicadores de estrutura abrangem problemas organizacionais, como recursos humanos, equipamentos ou sistemas de apoio. Os de processo definem processos de prescrição, investigação e interações entre profissionais de saúde e pacientes. Por último os indicadores de resultados avaliam frequentemente aspectos clínicos como mortalidade e morbidade e aspectos humanísticos como a satisfação dos doentes.

Os indicadores de MERM, que são de particular interesse para esta dissertação, foram derivados com base na definição de evitabilidade de Hepler e Strand⁽⁵⁾, já apresentada e que pressupõe 4 condições cumulativas:

1. Existência de um problema relacionado com medicamentos reconhecível (PRM);
2. Previsibilidade da morbidade relacionada com medicamentos (MRM) na sequência do PRM;
3. O problema relacionado com medicamentos (PRM) e a morbidade evitável relacionada com medicamentos (MRM) são de causa medicamentosa identificável;
4. Possibilidade de controlar esta causa sem sacrificar o objectivo terapêutico.

Estes indicadores têm a particularidade de combinar no mesmo indicador elementos de processo e de resultado. A sua estrutura comum consiste num processo de cuidados de saúde preditor de um resultado adverso, ou seja, os indicadores são constituídos por um resultado clínico negativo, que corresponde à morbidade evitável relacionada com medicamentos e por um padrão de cuidados de saúde, que constitui o processo de saúde que permite evitar a ocorrência desse resultado clínico negativo. (Tabela 2)

Tabela 2: Exemplos de indicadores de MERM validados para Portugal⁽²⁹⁾

Indicador 1

Resultado: Hipercaliemia (concentração plasmática de potássio ≥ 5.5 mmol/l).

Processo de cuidados de saúde: Uso de um IECA sem monitorização da caliemia antes de iniciar o fármaco, nas primeiras 6 semanas da terapêutica e pelo menos anualmente após este período.

Indicador 2

Resultado: Discrasias sanguíneas.

Processo de cuidados de saúde: Uso de carbamazepina sem determinação do hemograma antes de iniciar o fármaco e periodicamente durante a terapêutica.

Os indicadores de morbilidade evitável relacionada com medicamentos podem ser classificados em quatro tipos diferentes: de prescrição, de dispensa, de monitorização e de falência de prescrição, consoante a fase do processo de uso do medicamento (Tabela 3). De referir que esta classificação foi originada durante o trabalho de validação de indicadores de MERM realizado no Reino Unido.

Tabela 3: Exemplos de indicadores de MERM validados para Portugal⁽²⁹⁾ e sua classificação

Exemplo	Tipo de Indicador
<p>Indicador 12</p> <p>Resultado: Retenção urinária aguda.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de um fármaco anticolinérgico num doente com história ou diagnóstico de hipertrofia benigna da próstata (HBP).</p>	<p>Indicador de Prescrição</p>
<p>Indicador 31</p> <p>Resultado: Agranulocitose ou pancitopenia.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Dispensa de tiamazol por um membro da equipa técnica da farmácia sem aconselhar o doente a contactar o médico assistente caso apresente qualquer um dos seguintes sintomas: dores de garganta, aftas, equimoses, febre, fadiga.</p>	<p>Indicador de Dispensa</p>
<p>Indicador 36</p> <p>Resultado: Evento hemorrágico <i>major</i> e/ou <i>minor</i>.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de heparina IV sem monitorizar o TTP pelo menos diariamente.</p>	<p>Indicador de monitorização</p>
<p>Indicador 19</p> <p>Resultado: Obstipação crónica.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso regular de um analgésico opióide forte [ou dextropropoxifeno+paracetamol (Algifene®) ou codeína+paracetamol (Dol-u-ron® forte/Dafalgan® codeína) em dose ≥ 4 comprimidos/cápsulas por dia] sem uso concomitante de um laxante estimulante.</p>	<p>Indicador de falência de prescrição</p>

Relativamente ao desenvolvimento dos indicadores é importante referir que este requer o uso de métodos sistemáticos ou não sistemáticos.⁽¹⁵⁾ Os métodos não sistemáticos são rápidos e de fácil execução mas originam indicadores menos credíveis e com menor fiabilidade. Por isso, neste trabalho recorreu-se ao uso de métodos sistemáticos, os quais requerem o desenvolvimento dos indicadores baseados em evidência clínica ou “guidelines” ou de um modo ainda mais rigoroso, a combinação de evidência clínica com a opinião de peritos. Na área dos cuidados primários a sujeição dos indicadores apenas a evidência clínica parece pouco consistente sendo por isso necessário combinar essa evidência com a experiência e conhecimentos dos profissionais de saúde.

Avaliação psicométrica dos indicadores: validade

A determinação da validade é um pré-requisito para a utilização dos indicadores⁽¹⁶⁾ uma vez que estes medem morbilidade evitável relacionada com medicamentos, um conceito subjectivo, definido de várias formas^(16,17) e sujeito à influência de factores culturais e organizacionais.

Define-se validade como a capacidade de um instrumento realmente medir o que se propõe medir.⁽¹⁶⁾ De entre os vários tipos de validade descritos⁽¹⁶⁾ são de especial relevância para este trabalho a validade de face, de conteúdo e de critério. A validade de face corresponde a uma avaliação subjectiva da apresentação e relevância do instrumento em análise. A validade de conteúdo é uma avaliação do conteúdo do instrumento, ou seja, analisa toda a sua estrutura de modo a avaliar as características que o instrumento pretende medir. Regra geral, estas validades são feitas a partir de metodologias que utilizam painéis de peritos que avaliam o instrumento em análise.

A validade de critério corresponde a uma correlação feita entre o instrumento e uma medida padrão. Os resultados são analisados em termos de sensibilidade e especificidade. No caso dos indicadores de MERM a sensibilidade reflecte a capacidade do instrumento para detectar casos de MERM, enquanto que a especificidade se refere à capacidade para identificar casos que não constituam MERM.⁽¹⁷⁾ Outro índice utilizado na validade é o valor preditivo positivo que reflecte a probabilidade de um indicador considerado positivo vir a constituir efectivamente um caso de MERM.⁽¹⁷⁾ É importante referir que a determinação de validade é sempre feita para uma população específica⁽¹⁶⁾

(por exemplo, adultos em cuidados primários). Assim, os indicadores desenvolvidos noutros países têm que ser validados para o país para o qual se importam, com vista a adaptá-los não só linguisticamente mas também à prática clínica da população em que se pretendem utilizar. Pelo exposto conclui-se que a validação é essencial para garantir que os indicadores de MERM são instrumentos de medição fiáveis.

Desenvolvimento e validação de indicadores de MERM

O primeiro investigador a desenvolver e validar estes indicadores foi Mackinnon, nos EUA^(18,19) (tabela 6). Posteriormente seguiu-se trabalho no Reino Unido^(20,21,22,23,24) (tabela 7), Canadá^(25,26,27) (tabela 8) e mais tarde em Espanha⁽²⁸⁾, Portugal⁽²⁹⁾ e Itália.⁽³⁰⁾

A análise dos artigos mais importantes publicados sobre esta temática evidencia que a validade de face e de conteúdo foi, em todos os países, determinada utilizando uma técnica de consenso. Na maioria dos casos foi utilizada uma técnica de Delphi em duas rondas. No entanto, em dois dos estudos^(23,27) foi utilizada a técnica do grupo nominal. Adicionalmente verifica-se que os trabalhos efectuados nos EUA^(18,19) e no Reino Unido⁽²⁰⁻²⁴⁾ permitiram também a aplicação retrospectiva dos indicadores em processos informatizados dos doentes de modo a avaliar a sua incidência. No Reino Unido⁽²³⁾ ainda foi feita uma pesquisa que tentou avaliar como os indicadores de MERM poderiam contribuir para uma melhoria na gestão do uso dos medicamentos. Os trabalhos efectuados nos EUA^(18,19) e Reino Unido⁽²⁰⁻²⁴⁾ permitiram desenvolver indicadores que podem ser aplicados nos seus países, mas também proporcionaram a investigadores de todo o mundo a validação desses indicadores para cuidados em diferentes países.

Nos EUA⁽¹⁹⁾ e no Canadá⁽²⁶⁾ foi determinada a validade de critério para alguns indicadores de MERM, na sequência da sua aplicação retrospectiva a processos informatizados dos doentes (electronic patient records – EPRs). Foram elaborados sumários clínicos dos casos com acontecimentos adversos e posteriormente foi pedido a um painel constituído por 5 farmacêuticos clínicos para classificarem cada caso como sendo ou não morbidade evitável relacionada com medicamentos segundo a definição de MERM de Hepler e Strand. A sensibilidade e especificidade dos dois indicadores no estudo dos EUA⁽¹⁹⁾ foi de 87,5% e de 73,5%, respectivamente.

Tabela 4: Validade de critério dos indicadores de MERM dos EUA⁽¹⁹⁾

Indicador	Resumos (n)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
“Secondary myocardial infarction (MI) after the following pattern of care: 1) History/diagnosis of MI 2) No use of ASA and/or a beta-blocker”	39	82,4	66,7
“ER visit/hospitalization due to hyperglycaemia after the following pattern of care: 1) Use of an oral hypoglycaemic agent 2) Hemoglobin A _{1c} not done at least every 6 months”	32	93,3	81,3

No estudo desenvolvido no Canadá⁽²⁶⁾ a sensibilidade foi de 81% e a especificidade de 56%.

Tabela 5: Validade de critério dos indicadores de MERM do Canadá⁽²⁶⁾

Indicador de MERM	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
“Thromboembolic cerebrovascular event after the following pattern of care: 1) History of chronic atrial fibrillation 2) no use of warfarin or aspirin.”	90	62,5
“Cerebrovascular event after the following pattern of care: 1) diagnosis of isolated systolic hypertension 2) no use of pharmacologic treatment.”	33,5	51,3
“Exacerbation of congestive heart failure (CHF) after the following pattern of care: 1) diagnosis of CHF 2) use of an NSAID (including COX-2 inhibitor) 3) no follow-up within 1 week.”	100	51,8
“Secondary MI after the following pattern of care: 1) History/diagnosis of MI 2) No use of ASA and/or a betablocker.”	100	71

Tanto no estudo dos EUA⁽¹⁹⁾ como no estudo do Canadá⁽²⁶⁾, os valores da sensibilidade foram bastante mais elevados e satisfatórios que os valores da especificidade. Torna-se então relevante prestar atenção às implicações práticas destes resultados.⁽⁶⁾ Um instrumento de baixa sensibilidade leva a muitos falsos negativos, no caso dos indicadores de MERM pode originar uma sobreavaliação da ausência de MERM. Por outro lado, um instrumento pouco específico, produz falsos positivos, dando origem a uma diminuição da eficiência que é necessária para fazer o “follow-up” e pesquisar sobre os eventos que não correspondam a MERM. Ao contrário do que acontece com alguns instrumentos necessários para o diagnóstico de doenças, os procedimentos utilizados na investigação de MERM não são muito dispendiosos em termos monetários. Além do mais, tendo por base os casos de MERM que podem ser excluídos, verifica-se que a sua análise pode permitir oportunidades de melhoria, pois podem ter potencialidades para não só diminuir o sofrimento humano como também os custos económicos na área da saúde. Deste modo, no que concerne aos indicadores de MERM, uma elevada sensibilidade é bem mais importante que uma elevada especificidade.

Tabela 6: Indicadores de MERM - estudos realizados nos EUA ^(18,19)

Estudo	Informação chave
Mackinnon ⁽¹⁸⁾ et al (2002)	<ul style="list-style-type: none"> • Desenvolvimento de 50 indicadores de MERM com base numa pesquisa bibliográfica de fontes com arbitragem científica (1967 a 1998) das morbidades relacionadas com medicamentos em pessoas idosas. • Validação preliminar com um painel de 20 farmacêuticos de diferentes áreas profissionais (comunidade, hospital, “managed care”, consultores e académicos), que levou à eliminação de 7 indicadores e à adição de 5 novos indicadores. • Validação de face e conteúdo dos indicadores para a população idosa numa “managed care organisation” através de um painel de sete especialistas em geriatria (6 médicos e 1 farmacêutico clínico) através de uma técnica de Delphi em duas rondas. • Obtiveram-se 52 indicadores aprovados por consenso, 11 dos quais gerados durante o Delphi.
Mackinnon ⁽¹⁹⁾ et al (2003)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aplicação dos 52 indicadores previamente validados ao processo clínico de 3.365 doentes, de modo a identificar a ocorrência de resultados adversos precedidos de processos de cuidados de saúde de acordo com o definido. ✓ Foram identificados 158 casos que correspondiam aos acontecimentos adversos e processos de cuidados de saúde descritos, representando 97 doentes. ✓ Foi estimada uma incidência de MERM de 28,8 para 1.000 doentes (2,9%), considerando um período de um ano (1997). ✓ Apenas dois indicadores ocorreram com frequência suficiente para permitir a determinação da validade de critério.

Tabela 7: Indicadores de MERM - estudos realizados no Reino Unido ^(20,21,22,23,24)

Estudo	Informação chave
Morris ⁽²⁰⁾ et al (2002)	<ul style="list-style-type: none"> • 51 indicadores de MERM derivados nos EU utilizados como ponto de partida . • Avaliação preliminar feita por três farmacêuticos clínicos, o que levou à rejeição de 30% dos indicadores da lista inicial. • Seguidamente o conteúdo de cada indicador foi verificado com base no <i>British National Formulary</i>, levando a alterações em 3 indicadores. • A determinação formal da validade de face e conteúdo englobou um painel de 16 peritos (6 clínicos gerais e 10 farmacêuticos envolvidos na revisão da terapêutica em centros de saúde), utilizando uma técnica de Delphi em duas rondas. • Obtiveram-se 29 indicadores com validade de face e conteúdo; adicionalmente o painel de peritos gerou 16 indicadores.
Morris ⁽²¹⁾ et al (2003)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ O ponto de partida foram 41 indicadores com várias origens (indicadores obtidos no Delphi + indicadores derivados a partir de outras fontes, como hospitalizações evitáveis relacionadas com medicamentos), ✓ Foi utilizado um Delphi em 2 rondas, com um painel composto por 8 médicos de clínica geral e 9 farmacêuticos de cuidados primários. ✓ Obtiveram-se por consenso 24 indicadores.
Morris ⁽²²⁾ et al (2004)	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaio piloto de modo a identificar retrospectivamente casos de MERM validados por clínicos gerais com base nos processos electrónicos dos doentes, usando o software MIQUEST (<i>Morbidity Information and Query Export</i>

	<p><i>Syntax</i>). Ensaio piloto conduzido utilizando 49.658 processos de doentes com mais de 18 anos, vindos de 9 hospitais.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Na totalidade foram encontrados 507 potenciais acontecimentos de MERM, tendo sido estimada uma <i>incidência de 1%</i>. • Quatro indicadores foram contabilizados em 59,6% dos acontecimentos. • Os acontecimentos adversos que mais surgiram estavam relacionados com o uso de AINE`s em doentes com insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão.
<p>Morris⁽²³⁾ et al (2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Estudo que teve por finalidade descrever como os dados quantitativos obtidos anteriormente poderiam facilitar mudanças, de modo a contribuir para uma melhoria na gestão do uso dos medicamentos. ✓ Criação de um fórum multidisciplinar de discussão constituído por pessoas com prática clínica em diversas áreas, utilizando a metodologia do grupo nominal, que englobou 8 ingleses, de modo a promover alterações positivas para o uso dos indicadores na prática. ✓ Verificou-se que a aplicação dos indicadores de MERM pode ser usada na prática para aumentar a discussão sobre o uso mais adequado dos medicamentos.
<p>Hammersley⁽²⁴⁾ et al (2006)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Descrição do processo utilizado para aplicar uma série de indicadores clínicos de MERM no processo clínico informatizado do doente, bem como os problemas inerentes à aplicação do referido processo e a solução para a sua resolução. • Os indicadores de MERM foram aplicados retrospectivamente no processo clínico de todos os pacientes adultos de nove hospitais, utilizando o sistema informático MIQUEST (<i>Morbidity Information and Query Export Syntax</i>).

Tabela 8: Estudos realizados no Canadá sobre desenvolvimento indicadores de MERM^(25,26,27)

Estudo	Informação chave
Robertson ⁽²⁵⁾ et al (2002)	<ul style="list-style-type: none"> • 52 indicadores de MERM derivados nos EU foram validados para a população idosa do Canadá. • Validação preliminar, em termos de relevância, por farmacêuticos clínicos com experiência em medicina geriátrica. • A lista de indicadores foi submetida a dois painéis independentes constituídos por seis médicos geriátricos e seis farmacologistas clínicos, utilizando uma técnica de Delphi em duas rondas. • Obtiveram-se 58 indicadores (16 novos indicadores foram validados e alguns dos originais foram eliminados). • Os 58 indicadores obtidos na primeira fase do estudo foram submetidos a uma análise efectuada por 12 clínicos gerais, utilizando para isso a técnica do grupo nominal. • Obtenção por consenso de uma lista de 52 indicadores de MERM.
Flanagan ⁽²⁶⁾ et al (2004)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Os 52 indicadores obtidos no estudo acima, foram submetidos a um estudo retrospectivo usando as reclamações administrativas do <i>Seniors Pharmacare Programme in Nova Scotia</i>, uma base de dados com uma lista com mais de 20.000 doentes. ✓ A incidência de MERM foi de 90,9 doentes para 1.000 doentes em 1998, o equivalente a uma percentagem de 9,1% e de 75,6 para 1000 em 1999 (7,6%). ✓ Os indicadores que foram seleccionados para avaliação da validade de critério continham acontecimentos adversos cardiovasculares, representando diferentes tipos de problemas relacionados com medicamentos e em número suficiente de modo a ir de encontro ao que havia sido identificado na base de dados.

Mackinnon⁽²⁷⁾
et al
(2008)

- Desenvolvimento de uma lista de indicadores de MERM e de MERC (morbilidade evitável relacionada com cuidados) para a diabetes tipo 2, tendo-se utilizado inicialmente a técnica do grupo nominal para obtenção da primeira lista e posteriormente um Delphi em 3 rondas (painel composto por 2 médicos, 7 farmacêuticos e 1 nutricionista).
- Obtenção de 21 indicadores de MERM e MERC.

É importante referir mais pormenorizadamente o estudo de Mackinnon e colaboradores⁽²⁷⁾ sobre o desenvolvimento de indicadores de MERM para a diabetes tipo 2, este estudo teve como finalidade desenvolver indicadores clínicos de morbidade evitável relacionada com medicamentos (MERM) e de morbidade evitável relacionada com cuidados (MERC), para a diabetes tipo 2 no Canadá.

Esta pesquisa teve diversas parcerias: “Dalhousie University, Nova Scotia Department of Health, Diabetes Care Program of Nova Scotia, and Sobeys Pharmacy Group” às quais foi solicitado que identificassem as prioridades relativas a cuidados da diabetes relacionados com medicamentos, tendo por base o Guia de Boas Práticas Clínicas da Associação de Diabetes Canadiana de 2003. Para tal foi utilizada a técnica do grupo nominal. Com base nos resultados obtidos, ou seja, as prioridades estabelecidas, foi construída uma lista de indicadores clínicos de MERM e de MERC para a diabetes tipo 2. Todos os indicadores foram desenvolvidos com o mesmo formato, primeiro o evento adverso (resultado) e depois o correspondente padrão de cuidados de saúde. Para a sua obtenção foi realizada uma técnica de Delphi em 3 rondas, constituída por um painel de 10 peritos com diferentes experiências profissionais na área da diabetes (2 médicos, 7 farmacêuticos e 1 nutricionista), de modo a obter um consenso relativamente aos indicadores desenvolvidos. Obtiveram-se assim, 21 indicadores clínicos, dos quais 9 pertenciam à lista original e os 12 restantes foram gerados pelo painel durante a primeira e segunda ronda do Delphi. Este último estudo realizado no Canadá⁽²⁷⁾ criou indicadores específicos para uma patologia, a diabetes tipo 2 (*Development of clinical indicators for type 2 diabetes*), uma vez que a morbidade evitável relativa a diabetes tipo 2 é uma grande preocupação mundial. Com este estudo constatou-se que uma das prioridades considerada como essencial na melhoria dos cuidados da diabetes é o reforço da educação do doente diabético. Verificando-se que os 21 indicadores que resultaram desta investigação são uma mais valia para os clínicos, uma vez que melhoram a tomada de decisões pois correspondem a um instrumento de medida que permite avaliar a qualidade da medicação usada nos doentes com diabetes tipo 2.

Martínez e seus colaboradores⁽²⁸⁾ em 2007 seleccionaram e estudaram a aceitabilidade, em termos de relevância e pertinência, de certas situações clínicas que se podem utilizar como indicadores de MERM e que possam ser empregues nas farmácias comunitárias. Para isso utilizaram um método Delphi em duas rondas, constituído por um painel de 14 peritos (médicos e farmacêuticos), que avaliaram em termos de relevância e pertinência 68 tipos de situações clínicas de modo a constituírem indicadores de MERM, tendo como base a experiência profissional do perito, a evidência clínica do acontecimento adverso evitável, considerando ainda a frequência no meio ambulatório e que apresentassem uma causa e um resultado controláveis. Com base no estudo, consideraram-se pertinentes e aplicáveis, 43 dos 68 indicadores estudados, que se englobavam em três áreas: tipo de medicamento (medicamentos de margem terapêutica estreita, com dose individualizada e com reacções adversas graves); problemas de saúde (problemas crónicos, especialmente asma, doenças cardíacas, da tiróide, da próstata e a dor) e ainda o tipo de doente (idosos e/ou polimedicados). Houve pequenas alterações de análise entre médicos e farmacêuticos, mas em termos globais pouco significativas.

Guerreiro e colaboradores⁽²⁹⁾ procederam à validação de indicadores de MERM para cuidados primários em Portugal. Inicialmente foram traduzidos para português 61 indicadores com origem nos EUA e Reino Unido, posteriormente foi efectuada a sua validação preliminar de face através de um questionário postal, utilizando um painel ad-hoc de 4 farmacêuticos com diferentes experiências profissionais. A validação preliminar de conteúdo foi realizada a partir do cruzamento da definição de cada um dos indicadores com fontes de informação de medicamentos consideradas padrão em Portugal (Prontuário Terapêutico e Resumo das Características do Medicamento). A validade formal de face e de conteúdo foi efectuada com um painel constituído por 37 peritos (20 farmacêuticos comunitários e 17 médicos de família), através de uma técnica Delphi em duas rondas. Dos 61 indicadores iniciais 19 foram eliminados durante a validação preliminar de face. Aquando da validação de conteúdo 8 dos 42 indicadores aprovados sofreram alterações, relacionadas com diferenças na comercialização e padrões de monitorização entre Portugal e os EUA/Reino Unido. No final do estudo foram aprovados por consenso, 35 indicadores de MERM para cuidados primários em Portugal.

Gianino⁽³⁰⁾ e a sua equipa realizaram um estudo em 2008, que teve por intuito validar e aplicar 24 indicadores derivados no Reino Unido⁽¹⁷⁾ no sistema de cuidados de saúde italiano, especialmente no contexto de cuidados domiciliários. Começaram por realizar a validade de face e de conteúdo dos indicadores para os cuidados domiciliários, utilizando para isso um painel composto por médicos especialistas, médicos do distrito onde foi desenvolvido o estudo e farmacêuticos. Desta fase resultaram aprovados 19 indicadores. Posteriormente foi realizado um ensaio piloto com o objectivo de aplicar retrospectivamente, os indicadores anteriormente validados, a uma amostra de 50 doentes integrados nos cuidados de saúde em estudo, o que permitiu detectar 11 casos de MERM com base em 3 indicadores. A mesma metodologia realizada no ensaio piloto foi expandida à totalidade da população em estudo (205 pacientes). O número de casos de MERM obtidos foi de 32, com uma incidência de 15,6%. Sete indicadores foram eliminados dos 19 considerados como identificativos de MERM. Destes, houve um indicador que apresentou uma taxa de detecção de 72%. Este estudo revelou que o sistema de indicadores de MERM tem a capacidade de detectar acontecimentos de morbilidade evitável relacionada com medicamentos e que é exequível para o sistema de cuidados domiciliários italiano.

Medir e avaliar a qualidade dos serviços de saúde é actualmente de grande significado internacional, por isso, o fornecimento de valores de incidência e a existência de softwares informáticos como o MIQUEST (*Morbidity Information and Query Export Syntax*), que permitam fornecer dados que podem ser extraídos de forma fiável a partir do registo informatizado dos doentes, pode ajudar em muito na melhoria dos serviços de saúde com vista a melhorar a qualidade do atendimento ao doente que em última instância leva á melhoria da sua qualidade de vida.

Em Portugal⁽²⁹⁾, Espanha⁽²⁸⁾ e Itália⁽³⁰⁾ começaram a surgir recentemente estudos sobre indicadores de MERM, mas comparativamente aos EUA, Reino Unido e Canadá ainda muito há a fazer, em especial em Portugal, principalmente a nível de estratégias para reduzir este problema, por isso esta temática parece tão essencial no nosso país.

Indicadores de MERM – Vantagens e Desvantagens

Uma das principais vantagens⁽⁶⁾ dos indicadores de MERM, se não a maior, é o facto de estes proporcionarem definições explícitas sobre morbidade evitável relacionada com medicamentos (MERM). Antes da existência dos indicadores a MERM só podia ser identificada a partir da análise dos processos dos doentes, o que era mais dispendioso em termos de tempo e de recursos e menos proveitoso em termos de obtenção de resultados. Isto porque, é difícil ter acesso aos processos médicos e apenas é praticável a análise de uma pequena quantidade de processos pertencentes a determinados grupos (ex: pacientes polimedicados ou com determinadas situações específicas). Por outro lado a ausência de definições explícitas, torna o processo de validação muito mais subjectivo, ao contrário do que acontece utilizando os indicadores de MERM, uma vez que estes proporcionam ao método uma maior reprodutibilidade.

Uma outra importante vantagem dos indicadores⁽⁶⁾ é o facto de estes abrangerem todos os estádios do uso do medicamento, desde a prescrição, passando pela dispensa, administração e subsequente monitorização. Tal não se verifica para outros indicadores^(31,32) que se focavam apenas na prescrição de medicamentos. Isto permite uma melhoria acentuada do processo do uso do medicamento uma vez que detecta resultados negativos não só na prescrição mas também nas restantes fases do seu uso.

Outro ponto forte dos indicadores de MERM⁽⁶⁾ reside no facto destes indicadores combinarem na sua estrutura dois componentes, isto é, o mesmo instrumento possui um resultado de saúde e um processo de cuidados de saúde. Ao associar processos de cuidados de saúde a resultados adversos é possível utilizar os primeiros como preditores dos segundos, permitindo uma intervenção antes da ocorrência de MERM. Tendo por base uma determinada população os indicadores de MERM permitem fazer avaliações retrospectivas de processos que os ligam a um resultado de saúde negativo. Mas os indicadores têm potencialidades para mais, uma vez que podem ser utilizados de forma prospectiva, promovendo a intervenção antes da ocorrência dos eventos adversos. A actuação dos indicadores prospectivamente parece não só melhorar a qualidade de vida dos doentes, uma vez que evita que os eventos adversos ocorram, como também diminuir os custos dos processos de cuidados de saúde, pois os gastos que se efectuariam no tratamento do evento adverso são poupados. Assim, uma análise da

relação efectividade/custos poderia ser muito útil para avaliar os custos dos processos de cuidados de saúde, os custos que advém do tratamento dos eventos adversos ocorridos e a sensibilidade e especificidade de cada indicador.

As desvantagens⁽⁶⁾ dos indicadores prendem-se com factores inerentes à sua validação empírica, especialmente no que concerne à determinação da sua sensibilidade e especificidade. A validade de critério foi estabelecida com base num número reduzido de indicadores, o que de facto é uma limitação, o que se reflecte em termos de restrições no acesso a dados. Para estabelecer a sensibilidade e especificidade é assim necessário recorrer a uma pesquisa eficiente e extensa em bases de dados electrónicas para obter um número de casos suficiente para a sua determinação. Em países em que os processos clínicos ainda não se encontram, na sua grande maioria, informatizados, o que acontece em Portugal, a determinação do critério de validação é provavelmente de difícil execução, uma vez que os processos clínicos em papel demoram muito tempo a ser consultados e muitas vezes ilegíveis.

No entanto, esta é apenas uma limitação, não querendo dizer que os indicadores de MERM não possam ser usados na prática. Pois como foi referido nos estudos acima descritos, várias foram as pesquisas que utilizaram este critério com obtenção de bons resultados.

Sumário

A ocorrência de morbidade relacionada com medicamentos (MRM) é muito frequente no ambulatório, resultando num elevado número de hospitalizações. A literatura indica que muitos dos casos podem ser evitados.

Assim, urge implementar estratégias que permitam reduzir este problema, evitando o sofrimento humano desnecessário e desperdício para o sistema de saúde. Os indicadores de MERM são uma ferramenta potencialmente útil para este fim.

Embora já existam indicadores de MERM validados para o nosso país estes tiveram origem em indicadores de MERM norte-americanos e ingleses. Este estudo propõe-se colmatar esta lacuna, testando uma metodologia inovadora para o desenvolvimento de novos indicadores.

Tratando-se portanto de uma problemática importante mas muito pouco desenvolvida a nível nacional, parece pois pertinente uma investigação nesta área em Portugal.

Objectivos

Este estudo tem como objectivo geral contribuir para o desenvolvimento e validação de novos indicadores de morbilidade evitável relacionada com medicamentos (MERM) para cuidados primários em Portugal.

Consideraram-se como objectivos específicos:

- 1- Desenvolver novos indicadores de morbilidade evitável relacionada com medicamentos (MERM) a partir da consulta de resumos das características de medicamentos (RCM's) das especialidades farmacêuticas mais utilizadas no ambulatório;
- 2- Determinar a validade preliminar de face e de conteúdo dos indicadores neo-derivados para cuidados primários em Portugal.

Métodos

Ensaio piloto

A primeira fase deste estudo consistiu na realização de um ensaio piloto com o intuito de testar uma metodologia de inclusão dos resumos das características dos medicamentos (RCM's) com base na frequência de dispensa da especialidade farmacêutica no ambulatório. Para tal, utilizou-se a lista das 100 apresentações com maior número de embalagens dispensadas nas farmácias comunitárias (Top 100+) em 2007^c. Considerou-se que a utilização de um critério de frequência poderia gerar indicadores com maior aplicabilidade, uma vez que as especialidades farmacêuticas que constam nesta lista constituem cerca de 80% dos medicamentos consumidos no ambulatório em Portugal.

Os RCM's constituem o resumo da informação relevante que resulta da avaliação do medicamento, representando as condições e especificações em que o medicamento foi aprovado pela autoridade competente (Infarmed ou EMEA – Agência Europeia de Medicamentos). Qualquer alteração ao conteúdo do RCM requer aprovação prévia da autoridade competente.⁽³³⁾ Os RCM's são compostos por 10 itens diferentes:

1. Nome do medicamento;
2. Composição qualitativa e quantitativa;
3. Forma farmacêutica;
4. **Informações clínicas** – este grupo está subdividido em:
 - 4.1. indicações terapêuticas;
 - 4.2. posologia e modo de administração;
 - 4.3. contra-indicações;
 - 4.4. advertências e precauções especiais de utilização;
 - 4.5. interações medicamentosas e outras formas de interacção;
 - 4.6. gravidez e aleitamento;
 - 4.7. efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas;
 - 4.8. efeitos indesejáveis;
 - 4.9. sobredosagem.

^c Dados cedidos pelo “ Centro de estudos e avaliação em saúde (CEFAR), da Associação Nacional das Farmácias (ANF).

5. Propriedades farmacológicas.
6. Informações farmacêuticas.
7. Titular de autorização de introdução no mercado (AIM).
8. N° de AIM.
9. Data da primeira AIM.
10. Data de revisão do texto.

Todas estas divisões apresentam subdivisões, mas apenas se referiram as que fazem parte do grupo 4, pois é este que apresenta potencialidades para permitir, através da análise do seu conteúdo, a derivação de indicadores de MERM.

Para a realização do ensaio piloto procedeu-se a:

1. Análise do conteúdo dos vinte primeiros RCM's disponíveis na Infomed^d do Top 100+:

- Ben-u-ron 1000 mg;
- Ben-u-ron 500 mg;
- Aspirina GR 100 mg;
- Yasmin;
- Tromalyt;
- Risidon 1000 mg;
- Plavix;
- Ben-u-ron xarope;
- Lasix 40 mg;
- Brufen suspensão;
- Ilvico N;
- Minigeste;
- Viartril S;

^d A **Infomed**⁽³³⁾ contém informação relativa aos medicamentos de uso humano, nomeadamente, o nome dos medicamentos, substâncias activas (DCI/nome genérico), dosagem, forma farmacêutica, preço de venda ao público, taxa de comparticipação, etc.

Em muitos medicamentos, permite consultar: folheto informativo (FI); resumo das características do medicamento (RCM) e relatório público de avaliação (PAR).

A Infomed é actualizada diariamente através da transferência dos dados da base de dados interna do Infarmed.

- Cêgripe;
- Cartia;
- Co-aprovel 300/12,5 mg;
- Stilnox;
- Voltaren emulgel;
- Aerius 5mg;
- Zarator 10 mg.

2. Derivação de novas definições de morbidade evitável relacionada com medicamentos, com base no conceito de morbidade evitável relacionada com medicamentos de Hepler e Strand.⁽⁵⁾ Verificou-se que a secção 4 dos RCM's (Informações Clínicas) era aquela que possuía maior potencialidade para o desenvolvimento de novos indicadores de MERM com base neste conceito.

3. Análise adicional do conteúdo de três RCM's de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM):

- Betadine dérmico;
- Halibut pomada;
- Canesten creme.

Este passo foi efectuado uma vez que a análise dos MNSRM nos 20 RCM's referidos anteriormente não resultou na obtenção de nenhum indicador. A análise de conteúdo de mais três RCM's de MNSRM confirmou este resultado, não levando à obtenção de qualquer indicador de MERM.

Resultados do Ensaio Piloto

Com a realização do ensaio piloto foi possível obter 40 indicadores derivados a partir da análise de um total de 23 RCM's.

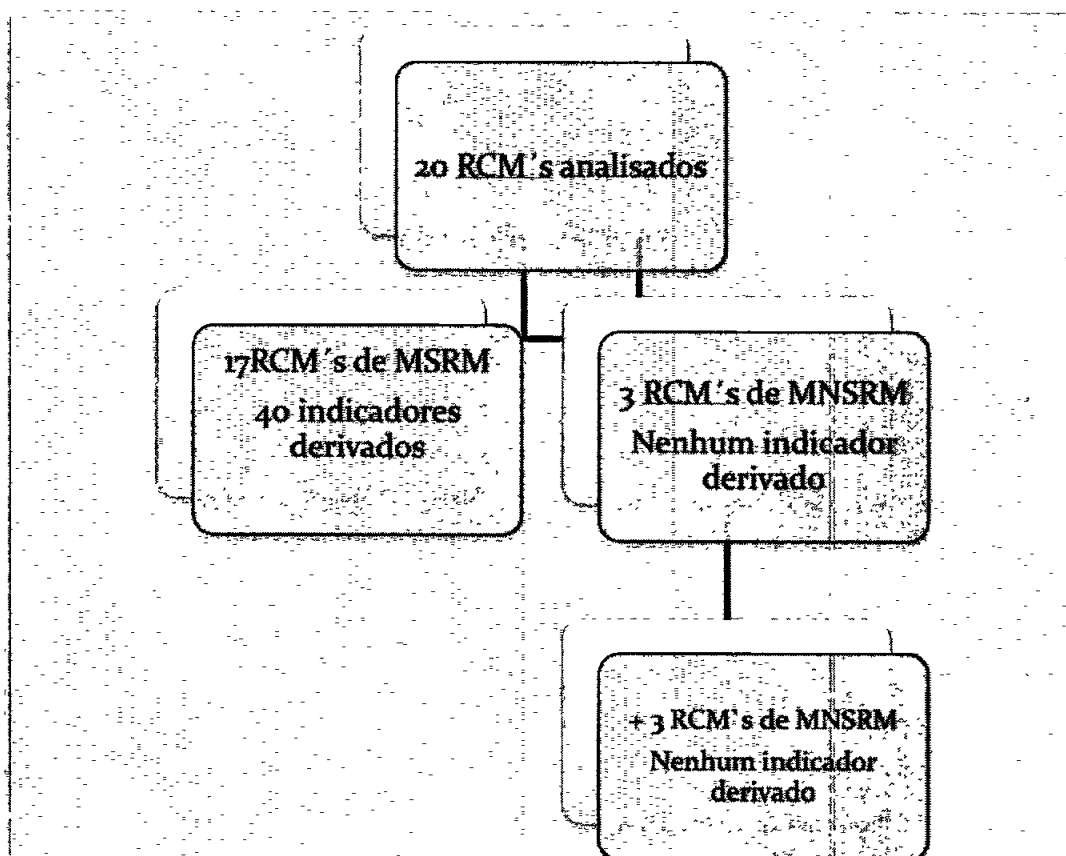


Figura 1: Resultados obtidos no ensaio piloto.

Desenvolvimento de novos indicadores de MERM

Com base nos resultados obtidos a partir deste ensaio piloto, procedeu-se à análise dos doze RCM's subsequentes na lista (disponíveis na Infomed), excluindo os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM):

- Fosavance;
- Adalat CR 30;
- Ventilan inalador;

- ☑ Harmonet;
- ☑ Betaserc 16 mg;
- ☑ Inluvac;
- ☑ Diane 35;
- ☑ Glucobay 100 mg;
- ☑ Lendormin;
- ☑ Coversyl 5 mg;
- ☑ Zaldiar;
- ☑ Tri-Gynera.

De modo a completar a análise das 50 apresentações mais vendidas no ano de 2007 e assim obter um número de indicadores considerado suficiente para posterior validação.

Finalmente, os indicadores derivados foram alvo de discussão entre a autora e um dos orientadores, com vista a:

- Verificar a adequação dos indicadores à definição de MERM utilizada no estudo;
- Avaliar possíveis duplicações;
- Uniformizar a redacção dos indicadores.

Determinação da validade preliminar de face e de conteúdo

A segunda fase deste estudo correspondeu à validação preliminar de face e de conteúdo dos novos indicadores de MERM para cuidados primários em Portugal, derivados na primeira fase do estudo. Para tal foi utilizado um questionário postal administrado a um painel de quatro académicos: dois médicos e dois farmacêuticos. Definiu-se como perito um farmacêutico ou um médico de família com conhecimentos e experiência clínica aprofundados sobre farmacoterapia em cuidados primários em saúde. Todos os peritos integrantes do estudo foram identificados por conhecimento pessoal.

Desenvolvimento do questionário

Embora os RCM's sejam uma fonte de informação de medicamentos oficial, constituindo uma base de informação para os profissionais de saúde, necessária a uma

utilização segura e eficiente do medicamento⁽³³⁾, estudos^(34,35,36) indicam que existem discrepâncias entre as diferentes fontes de informação. Por tal facto, a validade preliminar de conteúdo iniciou-se pela pesquisa da evidência clínica disponível para cada indicador desenvolvido, utilizando-se para isso duas fontes de informação de referência. A escolha destas fontes de informação teve por base os seguintes critérios⁽³⁷⁾:

- ✓ Acessibilidade – capacidade ou facilidade para obter a informação;
- ✓ Fiabilidade – capacidade para oferecer confiança relativamente à veracidade do conteúdo;
- ✓ Completa - faculdade de ser completa e equilibrada, devendo portanto, estar actualizada;
- ✓ Aplicabilidade – capacidade de a informação encontrada ser útil para a toma de decisões para o problema que levou à sua procura.

Com base nestes critérios utilizaram-se como fontes de informação de referência o “Stockley`s Drug Interactions”⁽³⁸⁾ para indicadores cuja definição incluía interacções e o “Martindale the complete drug reference”⁽³⁹⁾ para os restantes indicadores. De referir que ambas as fontes são elaboradas a partir de informação clínica relevante, actualizada trimestralmente e devidamente referenciada.

O “Stockley`s Drug Interactions”⁽³⁸⁾ apresenta informação organizada sob a forma de 3100 monografias, que incluem mais de 17000 interacções. Embora muitas vezes as monografias apresentem interacções por classes de fármacos aqui é fornecida informação sobre interacções para fármacos individuais. Cada monografia é constituída por quatro secções, “clinical evidence”, “mechanism”, “importance and management” e “references”. Apresentando ainda a data de revisão e de actualização. Uma das vantagens desta fonte em relação a outras similares é a discussão aprofundada sobre a evidência clínica apresentada e seu significado⁽⁴⁰⁾, nomeadamente no que toca a questões práticas como a gravidade da interacção, proporção de doentes em que é expectável a ocorrência de um resultado adverso e monitorização da interacção.

O Martindale⁽³⁹⁾ inclui mais de 6700 monografias de fármacos. Cada monografia está subdividida em sete secções: “ nomenclature and pharmacy”, “adverse effects”, “treatment of adverse effects”, “precautions”, “interactions”, “pharmacokinetics” e “uses and administration”. Providenciando informação clínica fidedigna e regularmente actualizada num formato conciso, tendo por base a evidência clínica. Permitindo

recolher informação organizada, correcta, actual e imparcial de uma forma bastante rápida.

Acedeu-se ao “Stockley`s Drug Interactions⁽³⁸⁾ em CD-ROM (oitava versão). Foram pesquisadas as interacções descritas no processo de cuidados de saúde de cada indicador através da utilização dos fármacos envolvidos como palavra-chave. Quando não havia resultados recorria-se à classe farmacológica em que se insere o fármaco em pesquisa. A informação obtida foi recolhida na íntegra na linguagem original (inglês) para ulterior avaliação dos peritos, incluindo as referências bibliográficas e não se limitando ao resultado adverso descrito no indicador. Pretendeu-se com este procedimento evitar o eventual enviesamento, quer por problemas de tradução quer por falta de informação. Exclui-se apenas informação sobre os fármacos não comercializados em Portugal, por este dado não ter qualquer relevância para a validação para cuidados primários neste país.

Uma vez que a pesquisa e recolha de informação se revelou uma tarefa morosa e laboriosa, sujeita ao efeito de fadiga, foi utilizado um segundo pesquisador para controlo de qualidade. Este pesquisou informação no “Stockley`s Drug Interactions”⁽³⁸⁾ seguindo a metodologia acima descrita, de forma independente e sem acesso à pesquisa realizada pela autora, para um subconjunto de 10 indicadores. Seguidamente um dos orientadores comparou a informação obtida pelos pesquisadores, com o intuito de identificar discrepâncias significativas. Estas foram resolvidas pela investigadora através de nova consulta no Stockley`s.⁽³⁸⁾

A partir do Martindale⁽³⁹⁾ que se acedeu no CIM (Centro de informação de Medicamentos da Ordem dos farmacêuticos), pesquisou-se a evidência clínica dos restantes indicadores, que englobavam resultados adversos de outra etiologia. Para isso utilizou-se a mesma metodologia que se executou para a pesquisa no Stockley`s.

A informação recolhida nestas duas fontes de informação foi sumarizada sob a forma de tabela (anexo 1).

Foi elaborado um questionário (anexo 2) que pretendia averiguar:

- ✓ a relevância de cada um dos indicadores apresentados para cuidados primários em Portugal;
- ✓ se a definição do indicador reflectia de forma adequada e completa a definição de MERM.

Para resposta foi fornecida uma escala de Likert de três pontos (“Sim”, “Não” e “Não tenho a certeza”). Adicionalmente, solicitava-se aos peritos, em perguntas abertas sugestões para refinar a redacção dos indicadores e opiniões sobre aspectos específicos, como intervalos de monitorização recomendados.

A cada perito foi enviado um questionário com folhas de resposta para preenchimento, um livro com a evidência clínica de todos os indicadores e um envelope para devolução do questionário preenchido.

Critério de aprovação dos indicadores

Foi utilizado consenso como critério de aprovação e rejeição de indicadores, definido da seguinte forma:

- Resposta afirmativa de pelo menos 3 dos 4 peritos à relevância do indicador;
- Resposta negativa de pelo menos 3 dos 4 peritos à relevância do indicador

O primeiro critério representa consenso de que o indicador é relevante para adultos tratados em cuidados primários em Portugal, levando à sua aprovação para fases ulteriores de validação. O segundo critério representa consenso de que o indicador não é relevante para este setting, levando à sua rejeição. A não obtenção de consenso implica a não aprovação dos indicadores, que podem no entanto ser reavaliados em futuro trabalho.

Análise dos dados

Os dados quantitativos foram analisados por meio de estatística descritiva: as respostas às questões abertas foram codificadas em várias categorias através da análise de conteúdo.

Resultados

Resultados do desenvolvimento de novos indicadores de MERM

A fase de desenvolvimento de novos indicadores de MERM permitiu derivar mais 24 indicadores, obtendo-se uma média de derivação de 2 indicadores por RCM. Assim, a partir de um total de 35 RCM's (23 analisados no ensaio piloto + 12 analisados nesta fase) foi possível derivar 64 indicadores.

Após análise deste grupo de indicadores foram eliminados 20, pelas razões discriminadas na figura 2.

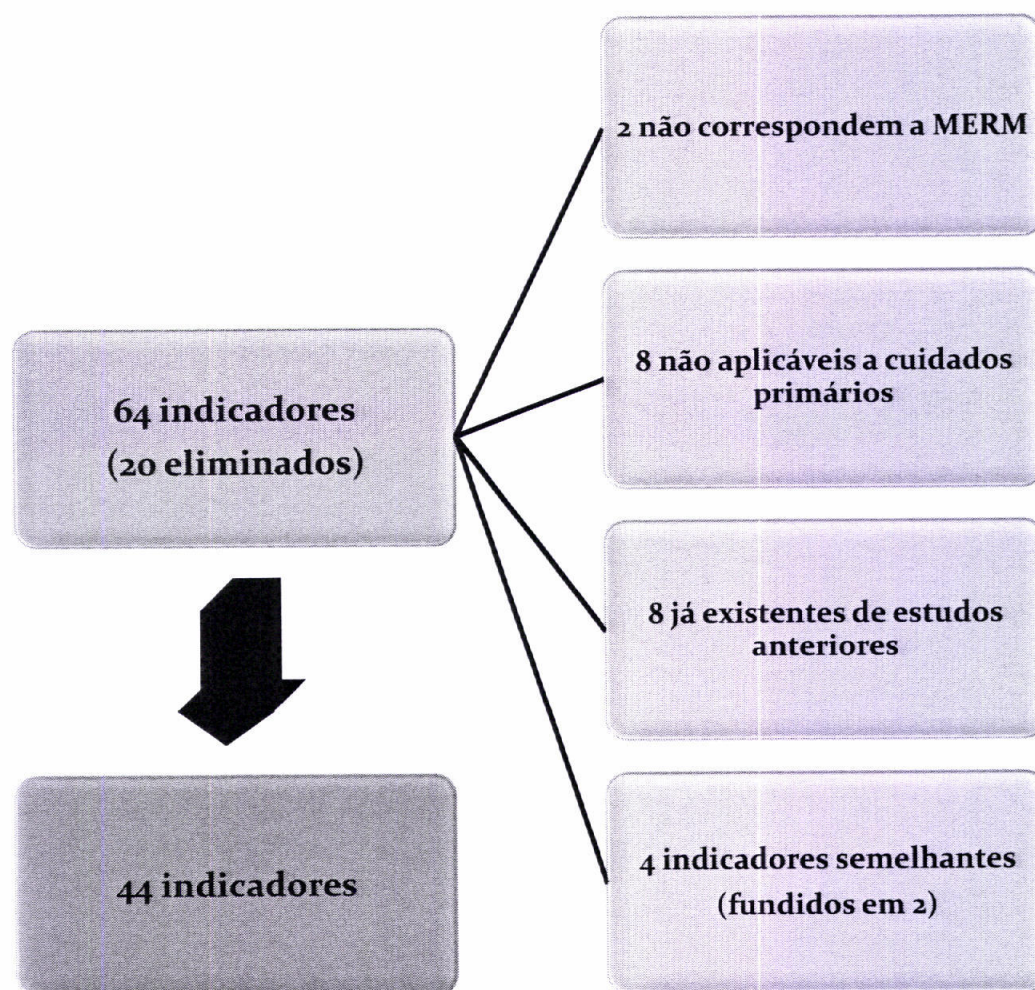


Figura 2: Número de indicadores eliminados e respectivo motivo.

Os 44 indicadores que se propuseram para a validação preliminar, podem-se subdividir em quatro classes diferentes: indicadores de prescrição, de monitorização, de dispensa e de falência de prescrição. Na figura abaixo estão representadas as diversas classes e o número de indicadores correspondentes a cada uma.

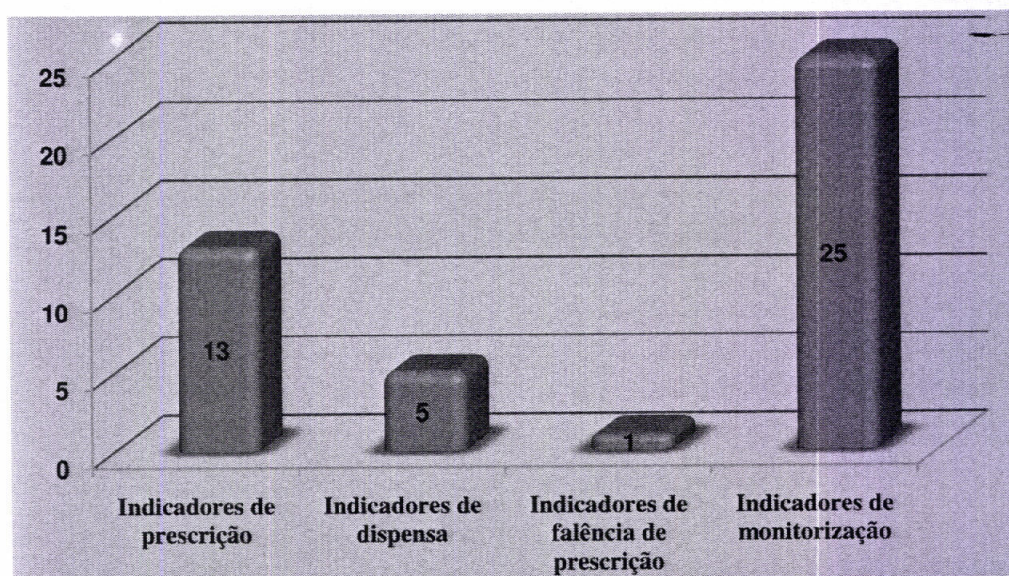


Figura 3: Classificação dos indicadores segundo a fase do processo de uso do medicamento a que respeitam.

Resultados da validação preliminar de face e de conteúdo

A validação preliminar de face e de conteúdo levou à exclusão de 17 indicadores, dos quais: 4 foram rejeitados por consenso e 13 foram eliminados mas sem obtenção de consenso. Dos 44 indicadores iniciais, 27 foram aceites como definições de MERM com relevância.

A figura 3 resume os resultados obtidos.

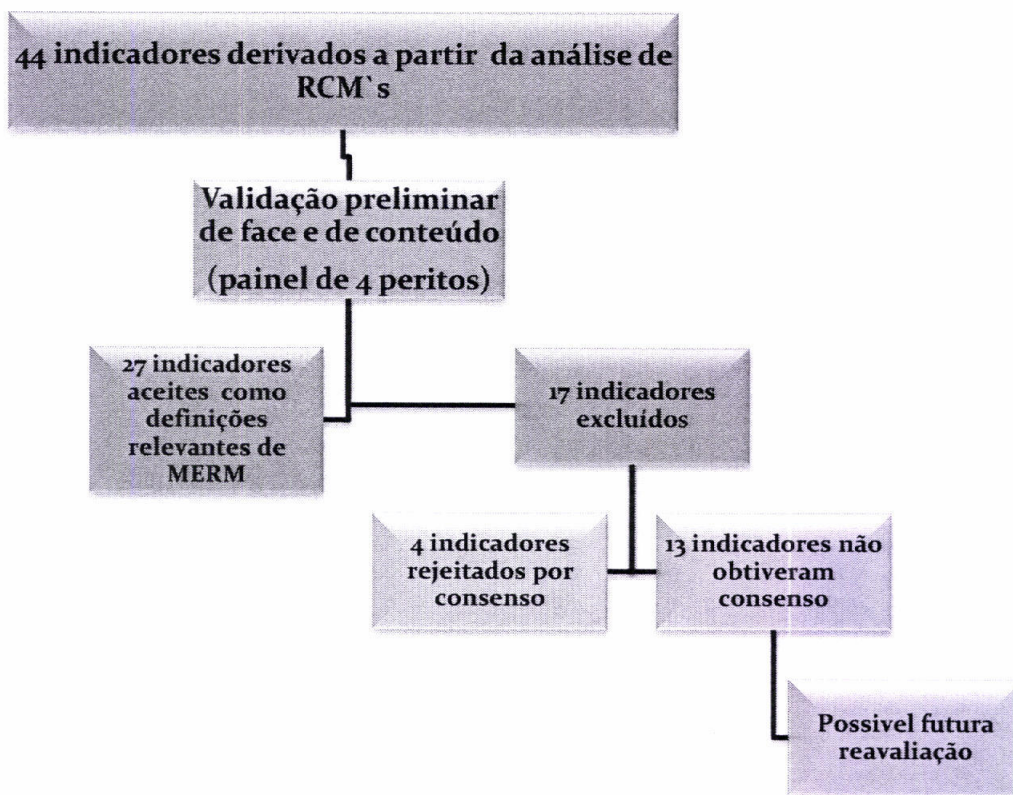


Figura 4: Resultados obtidos na validação preliminar de face e de conteúdo

Os 17 indicadores não aprovados podem-se subdividir em três categorias de acordo com o processo de uso do medicamento. A figura 5 mostra o número de indicadores pertencentes a cada classe.

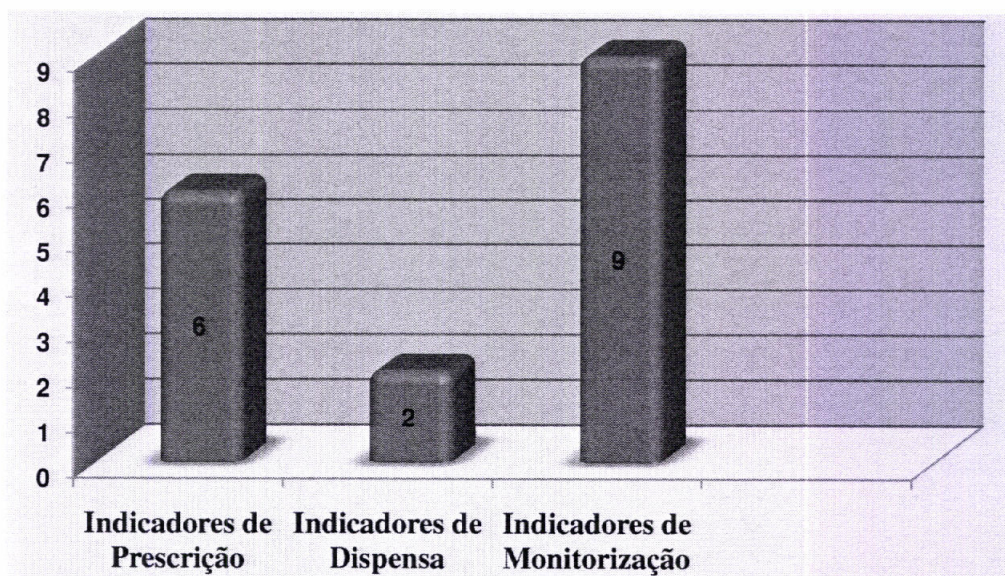


Figura 5: Indicadores excluídos representados segundo o processo de uso do medicamento.

A análise das figuras 3 e 5 revela que, em termos de percentagem, 46% dos indicadores excluídos são de prescrição, 40% são de dispensa e 36% de monitorização.

Como foi referido acima, dos 17 indicadores não aprovados, quatro foram eliminados por consenso e 13 sem obtenção de consenso. A tabela 9 mostra quais as causas que levaram à eliminação dos indicadores rejeitados por consenso.

Tabela 9: Indicadores rejeitados por consenso

Indicadores Rejeitados	Motivos de Rejeição
<p>Indicador 1 Resultado: Toxicidade Hematológica. Processo de cuidados de saúde: Prescrição concomitante de ácido acetilsalicílico 150mg e metotrexato em doses ≥ 15mg/semana</p>	<p>✓ Associação raramente encontrada em cuidados primários</p>
<p>Indicador 30 Resultado: Intoxicação digitálica (anorexia ou náuseas e vômitos ou diarreia ou perturbações visuais ou fadiga ou sonolência ou confusão ou arritmias ou delírio ou alucinações). Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de nifedipina e digoxina sem monitorização da digoxinémia</p>	<p>✓ Sem evidência clínica e experiência profissional que o justifiquem</p>
<p>Indicador 35 Resultado: Cetoacidose Padrão de cuidados de saúde: Uso concomitante de agonistas β-adrenérgicos com corticosteróides em doentes diabéticos sem monitorização da glicemia.</p>	<p>✓ Sem evidência clínica e experiência profissional que o justifiquem</p>
<p>Indicador 36 Resultado: Tromboembolismo Processo de cuidados de saúde: Prescrição de contraceptivo oral combinado antes do 28º dia após o parto nas mulheres que não estão a amamentar ou após aborto ao segundo trimestre.</p>	<p>✓ Sem evidência clínica que o fundamente</p>

Os motivos que levaram à não aprovação dos 13 indicadores que não obtiveram consenso são apresentados na tabela 10 que indica os 5 indicadores cuja não aprovação resultou de indicadores representando situações raras em cuidados primários e a tabela 11 que apresenta os indicadores não aprovados devido a razões várias, alguns englobam situações raras com outros motivos de eliminação.

Tabela 10: Indicadores que não obtiveram consenso por representarem situações raras para cuidados primários.

Indicador 12

Resultado: Aumento das concentrações séricas de lítio e toxicidade

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de lítio e irbesartan ou hidroclorotiazida sem a monitorização estreita dos níveis séricos de lítio.

Indicador 31

Resultado: Glaucoma agudo de ângulo fechado.

Processo de cuidados de saúde: Prescrição concomitante de salbutamol e brometo de ipratrópio para nebulização sem aconselhar o doente a evitar o contacto da solução com os olhos.

Indicador 32

Resultado: Glaucoma agudo de ângulo fechado.

Processo de cuidados de saúde: Dispensa de salbutamol e brometo de ipratrópio para nebulização, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem aconselhar o doente a evitar o contacto da solução com os olhos.

Indicador 39

Resultado: Lesões hepáticas (adenomas hepáticos, carcinoma hepatocelular).

Processo de cuidados de saúde: Uso de contraceptivo orla de associação (COA) em mulheres com história de colestase associada à toma de COA ou com colestase durante a gravidez sem vigilância cuidadosa.

Indicador 40

Resultado: Hipertrigliceridémia (pancreatite e outras complicações).

Processo de cuidados de saúde: Uso de contraceptivos orais de associação (COA) em mulheres com terapêutica antilipidémica sem vigilância cuidadosa.

Tabela 11: Indicadores que não obtiveram consenso por motivos variados ou resultantes da combinação de mais do que um motivo

Indicadores que não obtiveram consenso	Motivos da não obtenção de consenso
<p>Indicador 10 Resultado: Hiperglicémia. Processo de cuidados de saúde: Uso de sulfato de glucosamina em doentes diabéticos sem monitorização dos valores de glicemia, em especial no início do tratamento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Situação sem grande significado clínico
<p>Indicador 17 Resultado: Aumento da concentração plasmática das transaminases ou bilirrubina conjugada ou fosfatase alcalina na ordem de 2 vezes o limite superior do intervalo de referência. Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ibuprofeno sem aconselhar o doente a consultar o médico caso apresente sintomas como: anorexia, náuseas, vômitos, icterícia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Situação clínica rara. ✓ Evidência clínica restrita a casos específicos.
<p>Indicador 20 Resultado: Elevação da concentração plasmática da creatina fosfoquinase cpk (>10 vezes o limite superior do intervalo de referência), mioglobulinemia e mioglobulinúria. Processo de cuidados de saúde: Uso de uma estatina sem a monitorização dos níveis da creatina fosfoquinase (cpk) antes de iniciar o tratamento em doentes com factores de risco para a rabdomiólise.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ “Monitorização deve ser feita sempre após o início da terapêutica.”
<p>Indicador 27 Resultado: Osteonecrose do maxilar. Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ácido alendrónico em doentes com factores de risco concomitantes corticosteróides, higiene dentária insuficiente, doença periodontal), sem a realização de exame dentário com odontologia preventiva apropriada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Situação clínica rara. ✓ “Irrealista considerar cuidados dentários na população idosa portuguesa.”

Indicadores que não obtiveram consenso	Motivos da não obtenção de consenso
<p>Indicador 28 Resultado: Hipocalcémia sintomática. Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ácido alendrónico em doentes com perturbações que afectam o metabolismo dos sais minerais (deficiência em vitamina D e hipoparatiroidismo), sem tratamento destas alterações antes de iniciar o fármaco, bem como correcção da hipocalcémia e monitorização do cálcio sérico e dos sintomas que resultam da hipocalcémia durante a terapêutica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sem evidência clínica que o justifique ✓ Situação rara e normalmente associada a patologia conhecida
<p>Indicador 37 Resultado: Reacções adversas cardiovasculares graves (doença cardiovascular) Processo de cuidados de saúde: Prescrição de um contraceptivo oral a mulheres com mais de 35 anos e com hábitos tabágicos (consumo de 15 ou mais cigarros/dia).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ “Importante é o abandono do tabagismo”

Dos 27 indicadores aprovados por consenso 21 sofreram alterações à sua redacção após análise dos comentários realizados pelos peritos. A Tabela 12 mostra os indicadores antes da sujeição à análise dos peritos e as alterações efectuadas que resultaram da validação preliminar de conteúdo. De referir que um dos indicadores foi subdividido originando 2 indicadores. Assim os 27 indicadores aceites por consenso deram origem a 28 indicadores.

Tabela 12: Modificações à definição dos indicadores de MERM

Nº do indicador	Versão sujeita a validação preliminar de face e de conteúdo	Alterações à redacção
2	<p>Resultado: Acidose láctica</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de metformina sem determinação dos níveis de creatinina sérica: 1) antes do início do tratamento 2) durante o tratamento, anualmente em doentes com função renal normal; 3) 2 a 4 vezes/ano em doentes com níveis de creatinina sérica no limite superior da normalidade e em doentes idosos.</p>	<p>“anualmente” substituído por “semestralmente”</p>
3	<p>Resultado: Hiperglicémia</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de antidiabéticos orais e glucocorticóides (via sistémica, local e inalatória), e/ou diuréticos, em indivíduos com diabetes, sem monitorização regular da glicemia durante o início do tratamento e ajuste da(s) dose(s) do(s) fármaco(s) envolvido(s).</p>	<p>“via sistémica, local e inalatória” substituída por “via sistémica”</p>
4	<p>Resultado: Hipoglicémia</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de 2 antidiabéticos orais, ou um antidiabético oral e insulina, sem monitorização da glicemia e eventual ajuste da(s) dose(s) do(s) fármaco(s) envolvidos.</p>	<p>“Prescrição” substituída por “Uso”</p>
5	<p>Resultado: Aumento assintomático das transaminases.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de acarbose sem monitorização das transaminases de 3 em 3 meses no primeiro ano de administração e depois periodicamente.</p>	<p>“periodicamente” substituído por “anualmente”</p>
9	<p>Resultado: Evento hemorrágico major.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de clopidogrel e anticoagulantes orais sem uma monitorização mais frequente do INR e/ou alertar o doente para recorrer ao seu médico no caso de aparecimento de sinais de hemorragia minor.</p>	<p>Alteração do processo de cuidados de saúde para: “Adição de copidogrel à terapêutica de um doente a fazer anticoagulante oral sem uma monitorização estreita do INR”</p>

Nº do indicador	Versão sujeita a validação preliminar de face e de conteúdo	Alterações à redacção
11	<p>Resultado:Evento hemorrágico major e ou minor.</p> <p>Processo de cuidados de saúde:Uso concomitante de sulfato de glucosamina com um anticoagulante cumarínico sem monitorização do INR</p>	<p>Alteração do processo de cuidados de saúde para: “Adição de sulfato de glucosamina a um doente a fazer anticoagulante cumarínico sem uma monitorização estreita do INR”</p>
13	<p>Resultado: Deterioração da função renal ou insuficiência renal aguda.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição concomitante de um AINE com um IECA e/ou ARAII.</p>	<p>Adição de “sem monitorização da função renal após o início da terapêutica e depois periodicamente.”</p>
14	<p>Resultado: Hipertensão.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de ARAII e AINE`s, sem monitorização de forma estreita da pressão arterial</p>	<p>“monitorização de forma estreita” substituído por “monitorização de forma mais estreita”</p>
15	<p>Resultado: Hipocaliemia.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de um diurético e um corticosteroide, sem monitorização da caliemia antes de iniciar a associação e periodicamente durante a terapêutica.</p>	<p>“diurético” substituído por “diurético espoliador de potássio”</p>
16	<p>Resultado: Deterioração da função renal.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de um AINE em doentes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca com predisposição para retenção hidrossalina, sem ajuste de dose e monitorização da função renal</p>	<p>“ajuste” substituído por “redução”</p>
19	<p>Resultado: Hemorragia ou ulceração ou perfuração gastrointestinal.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ibuprofeno com anti-agregantes plaquetários (ex. ácido acetilsalicílico), ou corticosteróides, ou anticoagulantes (ex: varfarina) ou inibidores selectivos da recaptção da serotonina, sem a co-administração de um gastroprotector</p>	<p>“ibuprofeno” substituído por “AINE`s” e adição de “por um período igual ou superior a um mês”</p>

Nº do indicador	Versão sujeita a validação preliminar de face e de conteúdo	Alterações à redacção
21	<p>Resultado: Elevação dos níveis da cpk (>5 vezes o limite superior do intervalo de referência) ou miopatia ou rabdomiólise.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de uma estatina num doente com dores musculares, câibras ou fraqueza, especialmente quando acompanhadas de mal-estar ou febre, sem monitorização do cpk.</p>	<p>“cpk” substituído por “creatina fosfoquinase”</p>
23	<p>Resultado: Ulceração orofaríngea.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ácido alendrónico sem advertir o doente para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - engolir o comprimido com um copo cheio de água (pelo menos 200ml), só após o levantar de manhã; - não deve mastigar o comprimido nem deixar que este se dissolva na boca; - não deve deitar-se até à ingestão da primeira refeição do dia, que deverá ser pelo menos 30 minutos após a toma do comprimido. 	<p>“ácido alendrónico” substituído por “bifosfonatos” e retirada a palavra “deve”</p>
24	<p>Resultado: Ulceração orofaríngea.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Dispensa de ácido alendrónico, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem advertir o doente para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - engolir o comprimido com um copo cheio de água (pelo menos 200ml), só após o levantar de manhã; - não deve mastigar o comprimido nem deixar que este se dissolva na boca; - não deve deitar-se até à ingestão da primeira refeição do dia, que deverá ser pelo menos 30 minutos após a toma do comprimido. 	<p>“ácido alendrónico” substituído por “bifosfonatos” e retirada a palavra “deve”</p>
25	<p>Resultado: Lesões esofágicas (esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas).</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ácido alendrónico sem aconselhar o doente a interromper o tratamento e consultar o seu médico, no caso de desenvolver sintomas de irritação esofágica como: disfasia ou dor ao engolir ou dor retro-esternal ou início de pirose ou agravamento desta.</p>	<p>“ácido alendrónico” substituído por “bifosfonatos”</p>

Nº do indicador	Versão sujeita a validação preliminar de face e de conteúdo	Alterações à redacção
29	<p>Resultado: Hipotensão grave (síncope).</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de nifedipina e β-bloqueadores sem monitorização da pressão arterial.</p>	<p>“monitorização da pressão arterial” substituído por “monitorização periódica da pressão arterial”</p>
33	<p>Resultado: Hipocaliémia.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de agonistas β_2 concomitantemente com derivados xantínicos e/ou esteróides e/ou diuréticos sem monitorização da concentração sérica de potássio.</p>	<p>“diuréticos” substituído por “diuréticos espoliadores de potássio” “monitorização” substituído por “monitorização periódica”</p>
38	<p>Resultado: Hipertensão arterial.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de contraceptivo oral de associação (COA) em mulheres com hipertensão, antecedentes de hipertensão ou doenças relacionadas com a hipertensão (incluindo algumas doenças renais), sem monitorização da pressão arterial.</p>	<p>Adição ao resultado de “ou agravamento da hipertensão arterial pré-existente.”</p>
42	<p>Resultado: Neutropenia/ agranulocitose, trombocitopenia, anemia e infecções graves.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de IECA's e alopurinol, sem monitorização periódica do hemograma (série branca), e sem alertar o doente para consultar o seu médico em caso de aparecimento de qualquer sinal precoce de infecção.</p>	<p>Divisão em dois novos indicadores cujos processos de cuidados de saúde são:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dispensa concomitante de um IECA e alopurinol por um membro da equipa técnica da farmácia sem alertar o doente para consultar o seu médico em caso de aparecimento de dor de garganta ou febre. - Prescrição de um IECA ou alopurinol a um doente a fazer terapêutica concomitante, sem aconselhamento para regressar em caso de dor de garganta ou febre.
43	<p>Resultado: Toxicidade</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de furosemida e de digoxina, sem monitorização da concentração sérica de potássio.</p>	<p>“furosemida” substituída por “diurético espoliador de potássio” e “monitorização” substituída por “monitorização periódica”</p>
44	<p>Resultado: Aumento do efeito cardiotoxico e neurotóxico do lítio.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de furosemida e lítio sem monitorização dos níveis de lítio.</p>	<p>Processo de cuidados de saúde substituído para “Adição de furosemida à terapêutica de um doente a fazer lítio sem monitorizar os níveis séricos de lítio de forma mais estreita durante o primeiro mês.”</p>

Os 28 indicadores aceites por consenso podem-se subdividir em quatro classes: monitorização, prescrição, dispensa ou falência de prescrição (gráfico 3).

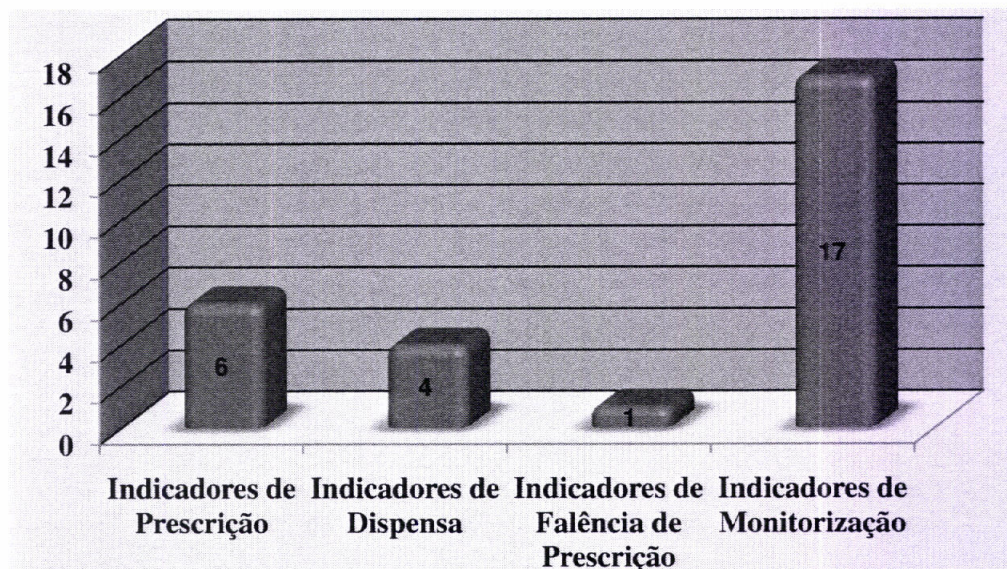


Figura 6: Indicadores aprovados por consenso classificados segundo o processo de uso do medicamento.

Os resultados finais da validação preliminar de conteúdo são apresentados na tabela 13, onde estão representados todos os indicadores, já com as respectivas alterações, que foram aceites como definições de MERM com relevância e que podem posteriormente ser submetidos a uma validação formal de face e de conteúdo.

Tabela 13: Indicadores de morbilidade evitável relacionada com medicamentos aprovados por consenso (atribuição de nova numeração).

Indicador 2 (1)

Resultado: Acidose láctica

Processo de cuidados de saúde: Uso de metformina sem determinação dos níveis de creatinina sérica: 1) antes do início do tratamento 2) durante o tratamento, semestralmente em doentes com função renal normal; 3) 2 a 4 vezes/ano em doentes com níveis de creatinina sérica no limite superior da normalidade e em doentes idosos.

Indicador 3 (2)

Resultado: Hiperglicémia

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de antidiabéticos orais e glucocorticóides (via sistémica), e/ou diuréticos, em indivíduos com diabetes, sem monitorização regular da glicemia durante o início do tratamento e ajuste da(s) dose(s) do(s) fármaco(s) envolvido(s).

Indicador 4 (3)

Resultado: Hipoglicemia

Processo de cuidados de saúde: Uso de 2 antidiabéticos orais, ou um antidiabético oral e insulina, sem monitorização da glicemia e eventual ajuste da(s) dose(s) do(s) fármaco(s) envolvidos.

Indicador 5 (4)

Resultado: Aumento assintomático das transaminases.

Processo de cuidados de saúde: Uso de acarbose sem monitorização das transaminases de 3 em 3 meses no primeiro ano de administração e depois anualmente.

Indicador 6 (5)

Resultado: Hipoglicemia grave (vertigens, confusão, esgotamento, fraqueza, dores de cabeça, comportamento inadequado (semelhante a um estado de embriaguez) incapacidade de concentração, anomalias da visão, convulsões e coma.)

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de acarbose sem alertar o doente de que deve utilizar glucose (não sacarose) para alívio rápido de um episódio de hipoglicemia.

Indicador 7 (6)

Resultado: Hipoglicemia grave (vertigens, confusão, esgotamento, fraqueza, dores de cabeça, comportamento inadequado (semelhante a um estado de embriaguez) incapacidade de concentração, anomalias da visão, convulsões e coma.)

Processo de cuidados de saúde: Dispensa de acarbose, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem alertar o doente de que deve utilizar glucose (não sacarose) para alívio rápido de um episódio de hipoglicemia.

Indicador 8 (7)

Resultado: Evento hemorrágico major.

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de clopidogrel e anti-inflamatórios não esteróides selectivos e não selectivos (incluindo ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetário) sem monitorização de sinais de hemorragia minor (incluindo hemorragia oculta).

Indicador 9 (8)

Resultado: Evento hemorrágico major.

Processo de cuidados de saúde: Adição de clopidogrel à terapêutica de um doente a fazer anticoagulante oral sem uma monitorização estreita do INR e/ou alertar o doente para recorrer ao seu médico no caso de aparecimento de sinais de hemorragia minor

Indicador 11 (9)

Resultado: Evento hemorrágico major e ou minor.

Processo de cuidados de saúde: Adição de sulfato de glucosamina a um doente a fazer anticoagulante cumarínico sem uma monitorização estreita do INR

Indicador 13 (10)

Resultado: Deterioração da função renal ou insuficiência renal aguda.

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de um AINE com um IECA e/o ARAII sem monitorização da função renal após o início da terapêutica e depois periodicamente.

Indicador 14 (11)

Resultado: Hipertensão.

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de ARAII e AINE`s, sem monitorização de forma mais estreita da pressão arterial.

Indicador 15 (12)

Resultado: Hipocaliemia.

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de um diurético expoliador de potássio e um corticosteroide, sem monitorização da caliemia antes de iniciar a associação e periodicamente durante a terapêutica.

Indicador 16 (13)

Resultado: Deterioração da função renal.

Processo de cuidados de saúde: Uso de um AINE em doentes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca com predisposição para retenção hidrossalina, sem redução de dose e monitorização da função renal.

Indicador 19 (14)

Resultado: Hemorragia ou ulceração ou perfuração gastrointestinal.

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de AINE's com anti-agregantes plaquetários (ex. ácido acetilsalicílico), ou corticosteróides, ou anticoagulantes (ex: varfarina) ou inibidores selectivos da recaptção da serotonina, por um período igual ou superior a um mês, sem a co-administração de um gastroprotector.

Indicador 21 (15)

Resultado: Elevação dos níveis da creatina fosfoquinase (>5 vezes o limite superior do intervalo de referência) ou miopatia ou rabdomiólise.

Processo de cuidados de saúde: Uso de uma estatina num doente com dores musculares, câibras ou fraqueza, especialmente quando acompanhadas de mal-estar ou febre, sem monitorização da creatina fosfoquinase.

Indicador 23 (16)

Resultado: Ulceração orofaríngea.

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de bifosfonatos sem advertir o doente para: - engolir o comprimido com um copo cheio de água (pelo menos 200ml), só após o levantar de manhã; - não mastigar o comprimido nem deixar que este se dissolva na boca; - não deitar-se até à ingestão da primeira refeição do dia, que deverá ser pelo menos 30 minutos após a toma do comprimido

Indicador 24 (17)

Resultado: Ulceração orofaríngea.

Processo de cuidados de saúde: Dispensa de bifosfonatos, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem advertir o doente para: - engolir o comprimido com um copo cheio de água (pelo menos 200ml), só após o levantar de manhã; - não mastigar o comprimido nem deixar que este se dissolva na boca; - não deitar-se até à ingestão da primeira refeição do dia, que deverá ser pelo menos 30 minutos após a toma do comprimido.

Indicador 25 (18)

Resultado: Lesões esofágicas (esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas).

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de bifosfonatos sem aconselhar o doente a interromper o tratamento e consultar o seu médico, no caso de desenvolver sintomas de irritação esofágica como: disfasia ou dor ao engolir ou dor retro-esternal ou início de pirose ou agravamento desta.

Indicador 26 (19)

Resultado: Lesões esofágicas (esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas).

Processo de cuidados de saúde: Dispensa de ácido alendrónico, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem aconselhar o doente a interromper o tratamento e

consultar o seu médico no caso de, desenvolver sintomas de irritação esofágica como, disfasia ou dor ao engolir ou dor retro-esternal ou início de pirose ou agravamento desta.

Indicador 29 (20)

Resultado: Hipotensão grave (síncope).

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de nifedipina e β - bloqueadores sem monitorização periódica da pressão arterial.

Indicador 33 (21)

Resultado: Hipocaliémia.

Processo de cuidados de saúde: Uso de agonistas β_2 concomitantemente com derivados xantínicos e/ou esteróides e/ou diuréticos expoliadores de potássio sem monitorização periódica da concentração sérica de potássio.

Indicador 34 (22)

Resultado: Isquémia do miocárdio.

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de salbutamol a doentes com doença coronária grave (doença coronária isquémica, arritmia ou insuficiência coronária grave) sem aconselhar a regressar em caso de dor no peito, dispneia ou outros sintomas de agravamento da doença coronária.

Indicador 38 (23)

Resultado: Hipertensão arterial ou agravamento da hipertensão arterial pré-existente.

Processo de cuidados de saúde: Uso de contraceptivo oral de associação (COA) em mulheres com hipertensão, antecedentes de hipertensão ou doenças relacionadas com a hipertensão (incluindo algumas doenças renais), sem monitorização periódica da pressão arterial.

Indicador 41 (24)

Resultado: Necrose hepática fulminante.

Processo de cuidados de saúde: Falência em suspender a terapêutica com um IECA num doente em que surja icterícia ou elevação marcada das enzimas hepáticas.

Indicador 42 (25)

Resultado: Neutropenia/ agranulocitose, trombocitopenia, anemia e infecções graves.

Processo de cuidados de saúde: Dispensa concomitante de um IECA e alopurinol por um membro da equipa técnica da farmácia sem alertar o doente para consultar o seu médico em caso de aparecimento de dor de garganta ou febre.

Indicador 42^a (26)

Resultado: Neutropenia/ agranulocitose, trombocitopenia, anemia e infecções graves.

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de um IECA ou alopurinol a um doente a fazer terapêutica concomitante, sem aconselhamento para regressar em caso de dor de garganta ou febre.

Indicador 43 (27)

Resultado: Toxicidade

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de um diurético expoliador de potássio e de digoxina, sem monitorização periódica da concentração sérica de potássio

Indicador 44 (28)

Resultado: Aumento do efeito cardiotoxico e neurotóxico do lítio.

Processo de cuidados de saúde: Adição de furosemida à terapêutica de um doente a fazer lítio sem monitorizar os níveis séricos de lítio de forma mais estreita durante o primeiro mês.

Discussão

Pelo exposto anteriormente nesta dissertação e com base nos estudos referenciados, parece evidente que esta temática é muito relevante para cuidados de saúde primários, daí a escolha deste tema para o desenvolvimento desta investigação. Em Portugal⁽²⁹⁾ apenas haviam sido validados indicadores provenientes de outros países, parece pois que, dadas as evidências do interesse desta temática a nível dos cuidados de saúde, seria de todo o interesse o desenvolvimento de novos indicadores de MERM, utilizando uma metodologia nunca antes efectuada em Portugal, para cuidados primários no nosso país. Trabalho de investigação⁽⁶⁾ desenvolvido nesta área sugere que a análise de RCM's pode ser promissora para o desenvolvimento de novos indicadores de MERM.

Ensaio piloto

Os resultados obtidos no ensaio piloto demonstraram que a metodologia de inclusão de RCM's com base nos critérios definidos, parece ser viável para o estudo que se pretende efectuar, uma vez que apresenta informação fidedigna e organizada com potencial para dedução de indicadores e permitiu a obtenção de um elevado número de indicadores, ocorrendo mesmo duplicação com indicadores já obtidos por outros métodos. Por tal facto optou-se por continuar este estudo utilizando a mesma metodologia do ensaio piloto. Verificou-se, no entanto, que a análise de RCM's pode ser um processo moroso, que os RCM's possuem uma linguagem muito vaga com informação demasiado abrangente, o que pode dificultar a sua dedução e ainda que os indicadores deduzidos nesta primeira fase necessitam de uma validação preliminar de conteúdo, efectuada com base em fontes de informação de referência.

Foi possível também constatar que os RCM's dos MNSRM não permitiram a obtenção de qualquer indicador. Tal situação já era esperada, uma vez que a derivação destes indicadores requer informação que contenha casos de MERM considerada grave. O que, regra geral, não acontece para MNSRM.

Desenvolvimento de novos indicadores de MERM

Este procedimento permitiu obter um *pool* de indicadores considerado suficiente para posterior validação. De referir que, a metodologia utilizada levou à obtenção de indicadores que já estão validados e que haviam sido derivados por outros métodos, o que parece revelar tratar-se de um método adequado para a derivação de indicadores de MERM.

A análise dos RCM's e a derivação de definições de MERM foram elaboradas apenas pelo autor. A execução desta mesma metodologia por parte de outra pessoa poderia resultar em indicadores diferentes dos obtidos. Tal deve-se ao tipo de informação contida nos RCM's (vaga e abrangente) e à própria interpretação inerente à pessoa que executa a análise. Não se considera, no entanto, uma limitação do estudo, pois o que se pretendia era a obtenção de novos indicadores de MERM a partir de RCM's e não ser-se exaustivo no que respeita à sua derivação.

Validação preliminar de face e de conteúdo

A validação preliminar de face e de conteúdo englobou duas fases. Na primeira todos os indicadores foram submetidos à respectiva evidência clínica, no entanto, e constatando-se que para cuidados primários esta metodologia não é suficientemente consistente⁽¹⁵⁾, realizou-se uma segunda fase na qual se combinou a evidência clínica com a opinião de peritos na área da farmacoterapia. A selecção dos peritos para a validação preliminar de conteúdo corresponde a um ponto essencial para que a validação seja efectuada com sucesso. Assim, os peritos que constituam um painel devem possuir, treino, experiência e qualificações⁽⁴¹⁾ na área sobre a qual o trabalho versa. Outro ponto importante corresponde ao número de peritos a englobar no painel. Estudos⁽⁴²⁾ sugerem que deve existir um número mínimo de 3 peritos, outros estudos^(43,44,45) recomendam um número entre 2 a 20 painelistas. O importante é seleccionar um número de peritos que seja representativo para o estudo em análise. De facto é muito difícil encontrar peritos que possuam todos estes requisitos, e que sejam especialistas em todas as áreas que o estudo abrange. Por isso é importante constituir um painel com peritos provenientes de diferentes áreas, de modo a tornar mais abrangentes os conhecimentos do painel.

O painel seleccionado para este estudo enquadró 4 académicos com diferentes conhecimentos na área da farmacoterapia, tentando englobar todos os critérios acima referidos. No entanto, a existência de algumas não respostas, sobretudo às últimas perguntas, bem como a diminuição de justificações pormenorizadas para o fim do questionário, pode revelar alguma fadiga por parte dos peritos, pois trata de uma análise de uma elevada quantidade de informação, que é morosa e que exige concentração. A utilização de dois painéis idênticos, em vez de um único, com a subsequente divisão do material de análise, eliminaria o factor fadiga da avaliação. Mas devido a constrangimentos de ordem prática (tempo e recrutamento de peritos) a sua execução não foi possível.

Resultados da validação preliminar de face e de conteúdo

Relativamente aos resultados obtidos da validação preliminar de face e de conteúdo constatou-se que 4 indicadores foram rejeitados por consenso (tabela 9), três por não apresentarem evidência clínica e experiência profissional por parte dos peritos que os justificassem e um por ser raro em cuidados primários. De facto, um dos factores que mais levou à não aprovação de indicadores por não obtenção de consenso (tabela 10), foi a raridade da situação para cuidados primários representada no indicador. Porém, houve um indicador (tabela 13 – indicador 41) cujo resultado é a necrose hepática fulminante, considerado um caso bastante raro, mas que foi aprovado por consenso. Esta situação pode revelar que os peritos, quando fizeram a sua análise não consideraram apenas aspectos relacionados com a prevalência da situação mas também com a gravidade da mesma. De referir que a eliminação de indicadores por consenso resultou essencialmente da falta de evidência clínica enquanto que os indicadores que não obtiveram consenso foram fundamentalmente eliminados por se tratarem de situações raras. As técnicas utilizadas neste estudo não permitem analisar as razões que determinaram a obtenção ou não de consenso, mas isto não constitui uma fragilidade do estudo, uma vez que os indicadores para os quais não foi obtido consenso podem ser reavaliados no futuro.

Da totalidade dos 27 indicadores aprovados por consenso, 21 foram submetidos a alterações à sua redacção, em resultado dos comentários efectuados pelos peritos (tabela 12). Uma das principais alterações efectuadas relacionou-se com a extensão do

indicador ao grupo farmacológico e não somente a uma substância activa (ex: Ibuprofeno para AINE's; Ácido Alendrónico para Bifosfonatos). Outra alteração esteve relacionada com as frequências de monitorização. Para alguns indicadores foram colocadas perguntas específicas, nomeadamente sobre a frequência de monitorização de diversos parâmetros (anexo 2). No entanto, foi difícil a obtenção de respostas consensuais no que diz respeito a este assunto, variando bastante de perito para perito. Este resultado, na maioria dos casos, levou a que não fosse possível definir intervalos ou períodos específicos de monitorização. Na verdade era um resultado já esperado, uma vez que não existem dados consensuais, mesmo em termos de literatura que nos permitam definir rigorosamente frequências de monitorização.

Ainda se procederam a pequenas alterações na redacção de alguns indicadores que resultaram de um processo de revisão e melhoria contínua dos indicadores. Dos 21 indicadores alterados, 3 sofreram grandes alterações no processo de cuidados de saúde (tabela 13 – indicadores 9,11,44) que se prenderam com o facto de se considerar que, face ao exposto pelos peritos, o processo de cuidados de saúde parecia pouco explícito, suscitando algumas dúvidas. O indicador 42, que correspondia a um indicador de monitorização foi subdividido em dois indicadores, um de dispensa e um de prescrição, tendo-se assim gerado um novo indicador a partir das considerações do painel de peritos.

Constatou-se também que houve um elevado número de não respostas, essencialmente na segunda pergunta, que questionava o perito sobre se a definição de MERM do indicador era adequada e completa (anexo 2). Também surgiram algumas não respostas na pergunta que questionava a frequência de monitorização de determinados parâmetros, as quais surgiram nos últimos indicadores, o que indica a fadiga dos peritos, já referida anteriormente. Mas as não respostas à segunda pergunta ocorreram ao longo de todo o questionário e para indicadores que eram respondidos negativamente à primeira pergunta, que questionava sobre a relevância do indicador (anexo 2). As não respostas não parecem assim fragilizar o estudo uma vez que, mesmo sendo a definição de MERM do indicador adequada e completa se não possuírem relevância, segundo o critério de aceitação pré-estabelecido, não há obtenção de consenso. Deste modo responder às “não respostas” não levaria a alterações nos resultados obtidos. Estas podem ter resultado da não compreensão por parte de alguns peritos (um dos peritos

revelou essa dificuldade) do intuito da pergunta. O que pode resultar da própria estruturação da pergunta, que é algo extensa. Por outro lado as instruções de preenchimento podem não ter sido suficientemente explícitas de modo a indicar que uma resposta negativa à primeira pergunta não eliminava a necessidade de resposta às restantes.

Os indicadores derivados a partir da análise de RCM's são principalmente indicadores de monitorização (figura 6), com uma percentagem de 61%. Segundo o estudo de Thomsen et al⁽¹³⁾, a maioria das hospitalizações relacionadas com medicamentos resulta de problemas relacionados com monitorização inadequada. O que parece revelar que os indicadores de monitorização são de grande relevância em termos de MERM.

Constata-se também que aproximadamente 50% dos indicadores obtidos resultam de interações medicamentosas. Estudo realizado por Becker e seus colaboradores⁽⁴⁶⁾ sobre hospitalizações e visitas às urgências devido a interações fármaco-fármaco, indica que, na população adulta, as interações medicamentosas são responsáveis por 0,054% das idas às urgências, 0,57% das admissões hospitalares e 0,12% de re-hospitalizações. Os fármacos que mais estão envolvidos nestas interações são os anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) e os fármacos do aparelho cardiovascular. As razões que mais levam a idas às urgências são as hemorragias gastrointestinais, estados de hiper ou hipotensão arterial e distúrbios do ritmo cardíaco. De facto, os indicadores derivados que envolvem interações são essencialmente do grupo dos fármacos do aparelho cardiovascular, dando particular ênfase à monitorização da pressão arterial e dos fármacos anti-inflamatórios não esteróides. No entanto, as percentagens reveladas neste estudo⁽⁴⁶⁾ parecem indicar que as interações medicamentosas não constituem uma importante causa de MERM.

Assim, parece existir nos indicadores desenvolvidos uma sobre-representação de indicadores que resultam de interações medicamentosas. Na verdade, os indicadores validados anteriormente apresentam uma percentagem bastante mais baixa de indicadores que representam interações medicamentosas. Deste modo, a sobre-representação destes indicadores pode constituir uma limitação do estudo, a qual é inerente à fonte que se utilizou para derivação dos indicadores, os RCM's. Apesar de ser uma limitação, não se poderá considerar uma fragilidade do estudo constituindo sim um contributo para o desenvolvimento de novos indicadores de MERM.

Conclusão

Com este estudo concluiu-se que a partir da análise dos resumos das características dos medicamentos (RCM's) é possível derivar novas definições de morbilidade evitável relacionada com medicamentos (MERM). Verificando-se que os RCM's de MNSRM não permitem derivar novos indicadores.

Tendo por base 35 RCM's foi possível obter 64 indicadores, que após selecção inicial, resultaram em 44 indicadores que se submeteram a uma validação preliminar de face e de conteúdo.

No final obtiveram-se por consenso, 28 novos indicadores de MERM, validados preliminarmente em termos de face e de conteúdo para cuidados primários em Portugal. Constatou-se que esta metodologia permite obter um elevado número de indicadores de monitorização e que muitos dos indicadores derivados representam interacções medicamentosas.

A aplicabilidade destes indicadores e de outros já validados, em cuidados primários em Portugal, nomeadamente em farmácia comunitária seria de grande interesse para posteriores investigações.

Referências Bibliográficas

- (1) World Health Organization. *International Drug Monitoring: the role of national centres*. Geneva, 1972.
- (2) Pinheiro L, Silva PM, Carmona R, Maria VA (eds). *Farmacovigilância em Portugal*, Infarmed, 2003.
- (3) Committee of Experts on Management of Safety and Quality in Health Care. *Glossary of terms related to patient and medication safety*. Council of Europe, 2005.
- (4) Hepler CD, Segal R. *Preventing medication errors and improving drug therapy outcomes*. Boca Raton: CRC Press, 2003.
- (5) Hepler CD, Strand LM. *Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care*. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47:533-543.
- (6) Guerreiro MS. *Risk Management of Preventable Drug-related Morbidity in Portuguese Community Pharmacies*. PhD thesis. University of Manchester; 2007.
- (7) Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. *Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6 (Suppl 3):S71-S77.
- (8) Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. *Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations. Part II: cost and Page 274 preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6 (Suppl 3):S79-S90.
- (9) Beijer HJM, De Blaey CJ. *Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies*. *Pharm World Sci* 2002; 24(2):46-54.

- (10) Alonso HP, Otero Lopez MJ, Maderuelo Fernandez JA. *Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste [Spanish: Drug-induced hospital admissions: Incidence, characteristics and cost]*. *Farm Hosp* 2002; 26(2):77-89.
- (11) Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. *Preventable drugrelated hospital admissions*. *Ann Pharmacother* 2002; 36(7-8):1238-1248.
- (12) Howard RL, Avery A.J, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P et al. *Which drugs cause preventable hospital admissions to hospital? A systematic review*. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63(2):136-147.
- (13) Thomsen LA, Winterstein AG, Søndergaard B, Haugbølle LS, Melander A. *Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care*. *Ann Pharmacother* 2007;41.
- (14) Guerreiro MP, Cantrill JA, Martins AP. *Morbilidade evitável relacionada com medicamentos. Validação de indicadores para cuidados primários de saúde em Portugal*. *Acta Med Port* 2007; 20:107-130.
- (15) Campbell SM, Braspenning J, Hutchinson A, Marshall M. *Research methods used in developing and applying quality indicators in primary care*. *Qual Saf Health Care* 2002; 11(4):358-364.
- (16) Streiner D.L., Norman G.R. *Health measurement scales: a practical guide to their development and use*. Oxford University Press, 2003.
- (17) Bowling A. *Research methods in health - investigating health and health services*. 2nd ed. Maidenhead: Open University Press, 2002.
- (18) MacKinnon NJ, Hepler CD. *Preventable drug-related morbidity in older adults - I. Indicator development*. *J. Manag. Care Pharm* 2002; 8(5):365-370.

- (19) MacKinnon NJ, Hepler CD. *Preventable drug-related morbidity in older adults - 2. Use within a managed care organization*. J. Manag. Care Pharm 2003; (9)2:134-141.
- (20) Morris CJ, Cantrill JA, Hepler CD, Noyce PR. *Preventing drug-related morbidity--determining valid indicators*. Int J Qual Health Care 2002; 14(3):183-198.
- (21) Morris CJ, Cantrill JA. *Preventing drug-related morbidity - The development of quality indicators*. J Clin Pharm Ther 2003; 28(4):295-305.
- (22) Morris CJ, Rodgers S, Hammersley VS, Avery AJ, Cantrill JA. *Indicators for preventable drug related morbidity: application in primary care*. Qual Saf Health Care 2004; 13(3):181-185.
- (23) Morris CJ, Cantrill JA, Avery AJ, Howard RL. *Preventing drug related morbidity: a process for facilitating changes in practice*. Qual Saf Health Care 2006; 15(2):116-121.
- (24) Hammersley VS, Morris CJ, Rodgers S, Cantrill JA, Avery AJ. *Applying preventable drug-related morbidity indicators to the electronic patient record in UK primary care: methodological development*. J Clin Pharm Ther 2006; 31(3):223-229.
- (25) Robertson HA, MacKinnon NJ. *Development of a list of consensus-approved clinical indicators of preventable drug-related morbidity in older adults*. Clin Ther 2002; 24(10):1595-1613.
- (26) Flanagan PS, MacKinnon NJ, Bowles SK, Kirkland SA. *Validation of four clinical indicators of preventable drug-related morbidity*. Ann Pharmacother 2004; 38(1):20-24.
- (27) Mackinnon NJ, Hartnell NR, Black EK, Dunbar E, Johnson J, Halliday-Mahar S, Pattar Rumi. *Development of clinical indicators for type 2 diabetes*. Can Pharm 2008; 141(2):120-128.

- (28) Dago MA, Arcos PG, Toledo FA, Baena MI, Martinez JO, Gorostiza IG: *Indicadores de riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos*. Gac Sanit 2007;21:29-36.
- (29) Guerreiro MP, Cantrill JA, Martins AP. *Morbilidade evitável relacionada com medicamentos. Validação de indicadores para cuidados primários de saúde em Portugal*. Acta Med Port 2007;20:107-130.
- (30) Gianino MM, Foti G, Borghese R, Lorelli S, Siliquini R, Renga G. *Indicators for preventable drug-related morbidity. Practical application in home-based care*. Pharmacoepidemiol drug saf 2008;17:501-510.
- (31) Campbell SM, Cantrill JA, Roberts D. *Prescribing indicators for UK general practice: Delphi consultation study*. BMJ 2000; 321(7258):425-428.
- (32) Hoven JL, Haaijer-Ruskamp FM, Vander Stichele RH. *Indicators of prescribing quality in drug utilisation research: report of a European meeting (DURQUIM, 13-15 May 2004)*. Eur J Clin Pharmacol 2005; 60:831-834.
- (33) www.infarmed.pt. (accedido 2 Setembro 2009).
- (34) Chao SD, Maibach HI. *Lack of drug interaction conformity in commonly used drug compendia for selected at-risk dermatologic drugs*. Am J Clin Dermatol. 2005;6(2):105-11.
- (35) Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Hansten PD, Van Bergen RC, Lipton RB. *Concordance of severity ratings provided in four drug interaction compendia*. J Am Pharm Assoc (2003). 2004;44(2):136-141.
- (36) Vitry AI. *Comparative assessment of four drug interaction compendia*. Br J Clin Pharmacol 2006; 63(6): 709–714.
- (37) Fernández-Llimós F. *La información sobre medicamentos para la farmacia comunitaria*. Pharmaceutical Care España 1999; 1:90-96.

- (38) Baxter K. *Stockley's Drug Interactions*, 8th Edition. London: Pharmaceutical Press; 2008.
- (39) Sweetman SC. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 35th Edition. London: Pharmaceutical Press; 2009.
- (40) Baxter K. *Book reviews: Stockley's Drug Interactions*, 8th Edition, CD-ROM Single-User Version. *Ann Pharmacother* 2008; 42:906-908.
- (41) Grant JS, Davis LL. *Focus on Quantitative Methods Selection and Use of Content Experts for Instrument Development*. *Res Nurs Health*, 1997, 20, 269–274.
- (42) Lynn M. *Determination and quantification of content validity*. *Nurs Res* 1986; 35:465-469.
- (43) Gable RK, Wolf JW. *Instrument development in the affective domain: Measuring attitudes and values in corporate and school settings*. Boston: Kluwer Academic 1993.
- (44) Tilden, V., Nelson, C., & May, B.. *Use of qualitative methods to enhance content validity*. *Nurs Res*, 1990; 39, 172–175.
- (45) Waltz, C.F., Strickland, O., & Lenz, E. *Measurement in nursing research* (2nd ed.) 1991. Philadelphia: F.A. Davis.
- (46) Becker ML, Kallewaard M, Caspers PWJ, Visser LE, Leufkens HGM, Stricker B Hch. *Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review*. *Pharmacoepidemiol drug saf* 2007; 16: 641–651.

Anexos

Anexo 1

**Validação Preliminar de Conteúdo de Novos Indicadores de MERM
para Cuidados Primários em Portugal**

Questionário

Lista de Indicadores e Evidência Clínica


Código

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
Tromalyt	<p>Indicador 1</p> <p>(Prescrição)</p> <p>Resultado Toxicidade Hematológica.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição concomitante de ácido acetilsalicílico 150mg e metotrexato em doses ≥ 15mg/semana</p>	<p>Stockley’s</p> <p>Resumo “Increased methotrexate toxicity, sometimes life-threatening, has been seen in a few patients also taking NSAIDs whereas other patients have been treated uneventfully. The pharmacokinetics of methotrexate can also be changed by some NSAIDs (aspirin, choline magnesium trisalicylate, etodolac, etoricoxib, ibuprofen, metamizole sodium, naproxen, rofecoxib, sodium salicylate, tolmetin). The development of toxicity may be dose related and the risk appears to be lowest in those taking low-dose methotrexate for psoriasis or rheumatoid arthritis who have normal renal function.”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “A study in 15 patients with rheumatoid arthritis given a single 10-mg bolus dose of methotrexate, either with or without aspirin 975 mg four times daily, found that the methotrexate clearance was reduced by aspirin (systemic clearance about 16%, renal clearance of unbound methotrexate about 30%). Also the unbound fraction of methotrexate was higher during aspirin use. Despite these changes no acute toxicity was seen. ¹” • “Another study found that aspirin did not affect the pharmacokinetics of methotrexate. ²” • “Yet another study found that, although aspirin did not alter the pharmacokinetics of methotrexate, it did increase the AUC of the metabolite 7-hydroxymethotrexate. ³” • “A study in 4 patients found that the renal clearance of methotrexate was reduced by 35% by an infusion of sodium salicylate (2 g initially, then 33 mg/minute). ⁴” • “A further study found that choline magnesium trisalicylate reduced methotrexate clearance by 24 to 41%, and increased the unbound fraction by 28%, when compared with paracetamol (acetaminophen). ⁵” • “Lethal pancytopenia in 2 patients given methotrexate and aspirin prompted a retrospective survey of the records of other patients given intra-arterial infusions of methotrexate 50 mg daily for 10 days, for epidermoid carcinoma of the oral cavity. Six out of 7 who developed rapid and serious pancytopenia were found to have taken aspirin or other salicylates. ⁶” • “There are other case reports ^{7,8} of methotrexate toxicity in patients taking salicylates but whether a causal relationship exists is uncertain. It has been suggested that pneumonitis in patients receiving low-dose methotrexate may have resulted from the concurrent use of aspirin 4 to 5 g daily. ⁹” <p>Recomendação “The evidence presented here clearly shows that a few patients taking methotrexate have developed very serious toxicity, apparently due to the concurrent use of NSAIDs whereas many other patients have experienced no problems at all. There is also other evidence that the pharmacokinetics of the methotrexate are changed (in particular reduced clearance) by some NSAIDs (aspirin, choline magnesium trisalicylate, etodolac, ibuprofen, metamizole sodium, rofecoxib (at higher than therapeutic doses), sodium salicylate, tolmetin), which might be expected to increase its toxicity. The consensus of opinion seems to be that the risks are greatest with high-dose methotrexate (150 mg or more daily to treat neoplastic diseases) and in patients with impaired renal function, but less in those given low doses (5 to 25 mg</p>

weekly) for psoriasis or rheumatoid arthritis and with normal kidney function. The manufacturers of methotrexate and the CSM do not advise the avoidance of NSAIDs (except azapropazone and non-prescription aspirin and ibuprofen), even though their use is a recognised additional risk factor for toxicity. Instead their advice is that the methotrexate dosage should be well monitored, which implies that the precautions for methotrexate use should be stepped up. The advice of the CSM in the UK is that any patient given methotrexate alone should have a full blood count, renal and liver function tests before starting treatment. These should be repeated weekly until therapy is stabilised, and thereafter every 2 to 3 months. Patients should be told to report any sign or symptom suggestive of infection, particularly sore throat (which might possibly indicate that white cell counts have fallen) or dyspnoea or cough (suggestive of pulmonary toxicity).¹⁰ Aminophenazone or metamizole sodium can cause agranulocytosis on their own (and they consequently have limited use) so their use with methotrexate should also be avoided. Some of the NSAIDs cited here have not been reported to interact (celecoxib, lumiracoxib, meloxicam, piroxicam), and information about some other NSAIDs seems to be lacking, but the same general precautions indicated above should be followed with all NSAIDs just to be on the safe side.”

Referências Bibliográficas

1. Stewart CF, Fleming RA, Germain BF, Seleznick MJ, Evans WE. Aspirin alters methotrexate disposition in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* (1991) 34, 1514–20.
2. Iqbal MP, Baig JA, Ali AA, Niazi SK, Mehboobali N, Hussain MA. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Biopharm Drug Dispos* (1998) 19, 163–7.
3. Furst DE, Herman RA, Koehnke R, Erickson N, Hash L, Riggs CE, Porras A, Veng-Pedersen P. Effect of aspirin and sulindac on methotrexate clearance. *J Pharm Sci* (1990) 79, 782–6.
4. Liegler DG, Henderson ES, Hahn MA, Oliverio VT. The effect of organic acids on renal clearance of methotrexate in man. *Clin Pharmacol Ther* (1969) 10, 849–57.
5. Tracy TS, Krohn K, Jones DR, Bradley JD, Hall SD, Brater DC. The effects of salicylate, ibuprofen, and naproxen on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* (1992) 42, 121–5.
6. Zuik M, Mandel MA. Methotrexate-salicylate interaction: a clinical and experimental study. *Surg Forum* (1975) 26, 567–9.
7. Dubin HV, Harrell ER. Liver disease associated with methotrexate treatment of psoriatic patients. *Arch Dermatol* (1970) 102, 498–503.
8. Baker H. Intermittent high dose oral methotrexate therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* (1970) 82, 65–9.
9. Maier WP, Leon-Perez R, Miller SB. Pneumonitis during low-dose methotrexate therapy. *Arch Intern Med* (1986) 146, 602–3.
10. The Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Blood dyscrasias and other ADRs with low-dose methotrexate. *Current Problems* (1997) 23, 12

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley's ou Martindale
<p>Risidon 1000mg</p>	<p> (Monitorização)</p> <p>Resultado: Acidose láctica</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de metformina sem determinação dos níveis de creatinina sérica: 1) antes do início do tratamento 2) durante o tratamento, anualmente em doentes com função renal normal; 3) 2 a 4 vezes/ano em doentes com níveis de creatinina sérica no limite superior da normalidade e em doentes idosos.</p>	<p>Martindale:</p> <p>“Biguanidines should not be given to patients with even mild renal impairment, as it may predispose patients to lactic acidosis, and renal function should be monitored throughout therapy.”</p> <p>“There is a small but definite risk of lactic acidosis associated with use of biguanidines, most early reports involved phenformin. Most patients who do develop lactic acidosis have one or more precipitating risk factors such renal impairment.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paterson KR, <i>et al</i> Undesired effects of biguanide therapy. <i>Adverse Drug React Acute Poisoning Rev</i> 1984; 3: 173–82. 2. Howlett HCS, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. <i>Drug Safety</i> 1999; 20: 489–503.

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
<p>Risidon 1000mg</p>	<p>Indicador 3</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Hiperglicémia</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de antidiabéticos orais e glucocorticóides (via sistémica, local e inalatória), e/ou diuréticos, em indivíduos com diabetes, sem monitorização regular da glicemia durante o início do tratamento e ajuste da(s) dose(s) do(s) fármaco(s) envolvido(s).</p>	<p>Stockley’s</p> <p>Antidiabéticos + Glucocorticóides</p> <p>Resumo “The blood glucose-lowering effects of the antidiabetics are opposed by corticosteroids with glucocorticoid (hyperglycaemic) activity and significant hyperglycaemia has been with systemic corticosteroids. A report also describes deterioration in diabetic control with inhaled high-dose fluticasone, then high dose budesonide, in a patient taking glibenclamide and metformin. High doses of high potency corticosteroid creams may also, rarely, cause hyperglycaemia.”</p> <p>(a) Local corticosteroids</p> <p>Evidência Clínica</p> <p>1. Inhaled “A 67-year-old man with diabetes taking glibenclamide 5 mg daily and metformin 1.7 g daily had a deterioration in diabetic control (glycosuria and an increase in glycosylated haemoglobin) 3 weeks after starting inhaled fluticasone 2 mg daily, by metered dose inhaler with a spacer device, for asthma. The fluticasone dose was gradually decreased to 500 micrograms daily after about 3 months, with an improvement in diabetic control. Subsequently, the fluticasone dose was increased from 0.5 to 1 mg, and within a week he again developed glycosuria.¹”</p> <p>2. Topical “Two patients with an abnormal response to the glucose tolerance test, but without overt signs of diabetes mellitus, developed postprandial hyperglycaemia and one developed glycosuria when they used topical corticosteroids for severe psoriasis. These patients were given 15 g of halcinonide 0.1% or betamethasone 0.1% cream, applied every 12 hours for 15 days under occlusive dressings.²”</p> <p>Recomendação “These cases appear to be rare, and were associated with high doses of potent or very potent corticosteroids, used under occlusive dressings, which increases systemic absorption. No additional special precautions would generally appear to be necessary in diabetics using moderate amounts of topical corticosteroids.”</p>

(b) Systemic corticosteroids

Evidência Clínica

- “Systemic corticosteroids with glucocorticoid activity can raise blood glucose levels and induce diabetes. ³ This can oppose the blood glucose-lowering effects of the antidiabetics used in the treatment of diabetes mellitus.”
- “Another glucocorticoid, prednisone, had no significant effect on the metabolism or clearance of tolbutamide in healthy subjects. ⁴”
- “There are very few studies of this interaction, probably because the hyperglycaemic activity of the corticosteroids has been known for such a long time that the outcome of concurrent use is self-evident. A case-control study found that in patients taking glucocorticoids, the relative risk for development of hyperglycaemia requiring treatment was 2.23, when compared with controls. Risk increased with an increasing daily dose of hydrocortisone: doses of 1 to 39 mg were associated with a 1.77-fold increase in risk, doses of 40 to 79 mg were associated with a 3.02-fold increase in risk, doses of 80 to 119 mg were associated with a 5.82-fold increase in risk, and doses of greater than 120 mg were associated with a 10.34-fold increase in risk. ⁵”
- “Similarly, another study, in healthy subjects, found dose-related decreases in glucose tolerance and higher serum insulin levels associated with single intravenous doses of hydrocortisone and methylprednisolone, but these changes were more marked with methylprednisolone than hydrocortisone. ⁶”
- “Dexamethasone has also been shown to induce deterioration in glucose tolerance with an incidence of about 35% in non-diabetic, first-degree relatives of patients with type 2 diabetes, primarily due to reduced insulin secretory capacity. ⁷”

Recomendação

“The effects of systemic corticosteroid treatment in diabetics should be closely monitored and the dosage of the antidiabetic raised as necessary. “It may be prudent to increase monitoring of diabetic control in patients requiring high dose corticosteroids and consider reducing the dose of the inhaled corticosteroid if possible, or adjusting the dose of the antidiabetics medication as necessary”

Referências Bibliográficas

1. Faul JL, Tormey W, Tormey V, Burke C. High dose inhaled corticosteroids and dose dependent loss of diabetic control. *BMJ* (1998) 317, 1491.
2. Gomez EC, Frost P. Induction of glycosuria and hyperglycemia by topical corticosteroid therapy. *Arch Dermatol* (1976) 112, 1559-62.
3. David DS, Cheigh JS, Braun DW, Fotino M, Stenzel KH, Rubin AL. HLA-A28 and steroid-induced diabetes in renal transplant patients. *JAMA* (1980) 243, 532-3.
4. Manchon ND, Bercoff E, Lemarchand P, Chassagne P, Senant J, Bourreille J. Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dan une population âgée: étude prospective concernant 639 malades. *Rev Med Interne* (1989) 10, 521-5. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* (1994) 154, 97-101.
6. Bruno A, Carucci P, Cassader M, Cavallo-Perin P, Gruden G, Olivetti C, Pagano G. Serum glucose, insulin and C-peptide response to oral glucose after intravenous administration of hydrocortisone and methylprednisolone in man. *Eur J Clin Pharmacol* (1994) 46, 411-15.
7. Henriksen JE, Alford F, Ward GM, Beck-Nielsen H. Risk and mechanism of dexamethasone-induced deterioration of glucose tolerance in non-diabetic first-degree relatives of NIDDM patients. *Diabetologia* (1997) 40, 1439-48.

		<p>Antidiabéticos + Diuréticos</p> <p>Antidiabéticos + Diuréticos tiazídicos e análogos</p> <p>Resumo</p> <p>“By raising blood sugar levels, the thiazide and related diuretics can reduce the effects of the antidiabetics and impair the control of diabetes. However, this effect appears to be dose related, and is less frequent at the low doses now more commonly used for hypertension An isolated report describes severe hypoglycaemia in a patient taking glibenclamide (glyburide) shortly after metolazone was started”</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Chlorothiazide, the first of the thiazide diuretics, was found within a year of its introduction in 1958 to have hyperglycaemic effects. ¹” • “Since then a very large number of reports have described hyperglycaemia, the precipitation of diabetes in prediabetics, and the disturbance of blood sugar control in diabetics taking thiazides. <ul style="list-style-type: none"> ○ One example from many: A long-term study in 53 patients with type 2 diabetes found that chlorothiazide 500 mg or 1 g daily or trichlormethiazide 4 or 8 mg daily caused a mean rise in blood glucose levels from about 6.7 to 7.8 mmol/L. Only 7 patients needed a change in their treatment: 4 required more of their oral antidiabetic, 2 an increase in insulin dose, and one was transferred from tolbutamide to insulin. The oral antidiabetics used included tolbutamide, chlorpropamide, acetohexamide and phenformin. ² ○ A rise in blood sugar levels has been observed with bendroflumethiazide, ^{3,4} benzthiazide, ⁵ hydrochlorothiazide 100 to 300 mg daily, ³ and chlortalidone 50 to 100 mg daily. ⁶ A study in hypertensive patients found that chlortalidone 50 mg daily increased glucose and insulin levels, but hydrochlorothiazide 50 mg daily alone or as part of a potassium and/or magnesium conserving regimen did not. ⁷ ○ More recent data suggest that the effects of thiazides on blood glucose may be dose related. In a double-blind randomised study comparing the effects of 1.25 or 5 mg of bendroflumethiazide on blood glucose, the lower dose had no effects on insulin action, whereas when the higher dose was given, there was evidence of impaired glucose tolerance. ⁸ A review of the literature on hydrochlorothiazide similarly reports that low doses (6.25 to 12.5 mg) lack significant effects on blood glucose levels. ⁹” <p>Recomendação</p> <p>“The reduction in hypoglycaemic effect is extremely well documented (not all references are given here) but of only moderate practical importance, particularly since much of the data relates to higher doses of thiazides than are now used clinically for hypertension. Low doses of thiazides have a lesser effect on plasma glucose, and recent guidelines on the treatment of hypertension in diabetes recommend the use of thiazides. ¹⁰ If higher doses are used, increased monitoring of diabetic control would seem prudent. There is evidence that the full effects may take many months to develop in some patients. ⁴ Most patients respond to a modest increase in the dosage of the antidiabetics. This interaction may be expected to occur with all thiazides and possibly related diuretics.”</p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Referências Bibliográficas

1. Wilkins RW. New drugs for the treatment of hypertension. *Ann Intern Med* (1959) 50, 1–10.
2. Kansal PC, Buse J, Buse MG. Thiazide diuretics and control of diabetes mellitus. *South Med J* (1969) 62, 1374–9.
3. Goldner MG, Zarowitz H, Akgun S. Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus. *N Engl J Med* (1960) 262, 403–5.
4. Lewis PJ, Kohner EM, Petrie A, Dollery CT. Deterioration of glucose tolerance in hypertensive patients on prolonged diuretic treatment. *Lancet* (1976) i, 564–
5. Runyan JW. Influence of thiazide diuretics on carbohydrate metabolism in patients with mild diabetes. *N Engl J Med* (1962) 267, 541–3.
6. Carliner NH, Schelling J-L, Russell RP, Okun R, Davis M. Thiazide- and phthalimidine-induced hyperglycemia in hypertensive patients. *JAMA* (1965) 191, 535–40.
7. Siegel D, Saliba P, Haffner S. Glucose and insulin levels during diuretic therapy in hypertensive men. *Hypertension* (1994) 23, 688–94.
8. Harper R, Ennis CN, Sheridan B, Atkinson AB, Johnston GD, Bell PM. Effects of low dose versus conventional dose thiazide diuretic on insulin action in essential hypertension. *BMJ* (1994) 309, 226–30.
9. Neutel JM. Metabolic manifestations of low-dose diuretics. *Am J Med* (1996) 101 (Suppl 3A), 71S–82S.
10. American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes. *Diabetes Care* (2004) 27 (Suppl 1), S65–7

Antidiabetics + Diuretics; Loop

Resumo

“The control of diabetes is not usually disturbed to a clinically relevant extent by furosemide. However, there are a few reports showing that furosemide can, rarely, raise blood glucose levels.”

Evidência Clínica

- “Although furosemide can elevate blood glucose levels,¹ worsen glucose tolerance² and occasionally cause glycosuria or even acute diabetes in individual patients,^{3,4} the general picture is that the control of diabetes is not usually affected by furosemide.⁵ No clinically relevant changes in the control of diabetes were seen in a 3-month study of 29 patients with type 2 diabetes taking furosemide 40 mg daily and an average of 7 mg of glibenclamide (glyburide) daily.^{6”}

Recomendação

“Information is limited. Some impairment of glucose tolerance may possibly occur, but there seems to be a lack of evidence in the literature to show that any loop diuretic has much effect on the control of diabetes in most patients.”

Referências Bibliográficas

1. Hutcheon DE, Leonard G. Diuretic and antihypertensive action of frusemide. *J Clin Pharmacol* (1967) 7, 26–33.
2. Breckenridge A, Welborn TA, Dollery CT, Fraser R. Glucose tolerance in hypertensive patients on long-term diuretic therapy. *Lancet* (1967) i, 61–4.
3. Toivonen S, Mustala O. Diabetogenic action of frusemide. *BMJ* (1966) i, 920–21.
4. Kobayakawa N, Sawaki D, Otani Y, Sekita G, Fukushima K, Takeuchi H, Aoyagi T. A case of severe diabetes mellitus occurred during management of heart failure with carvedilol and furosemide. *Cardiovasc Drugs Ther* (2003) 17, 295.
5. Bencomo L, Fyvolent J, Kahana S, Kahana L. Clinical experience with a new diuretic, furosemide. *Curr Ther Res* (1965) 7, 339–45.
6. Lehnert H, Schmitz H, Beyer J, Wilmbusse H, Piesche L. Controlled clinical trial investigating the influence of torasemide and furosemide on carbohydrate metabolism in patients with cardiac failure and concomitant type II diabetes. *Int Congr Ser* (1993) 1023, 271–4.

Antidiabéticos+Agonistas β_2 (sem evidência clínica encontrada)

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley`s ou Martindale
<p>Glucobay 50mg</p>	<p>Indicador 4</p> <p>(Prescrição)</p> <p>Resultado: Hipoglicémia</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de 2 antidiabéticos orais, ou um antidiabético oral e insulina, sem monitorização da glicemia e eventual ajuste da(s) dose(s) do(s) fármaco(s) envolvidos.</p>	<p>Stockley`s</p> <p>Resumo “Some minor decreases in the plasma levels of glibenclamide (glyburide), metformin, and rosiglitazone have been seen with acarbose or miglitol, but these are not clinically relevant. Alpha glucosidase inhibitors cause a moderate additional blood glucose-lowering effect when used with other antidiabetics, and a possible increased risk of hypoglycaemia should be borne in mind.”</p> <ul style="list-style-type: none"> • “A study in 6 healthy subjects found that acarbose 50 to 100 mg three times daily reduced the maximum serum levels and the AUC₀₋₉ of metformin 1 g by about 35%, but the 24-hour urinary excretion was unchanged.²” • “Another study in 19 diabetic patients given acarbose 50 or 100 mg three times daily and metformin 500 mg twice daily, also found that acarbose lowered metformin levels (AUC reduced by 12 to 13%, maximum plasma levels reduced by 17 to 20%). Nevertheless, the drug combination reduced the postprandial glucose concentration at 3 hours by 15% more than metformin alone.³” • “A study in 16 healthy subjects found that acarbose 100 mg three times daily for a week slightly reduced the absorption of a single 8-mg oral dose of rosiglitazone (AUC reduced by 12%), but this was not considered to be clinically relevant.⁵” <p>Recomendação “The pharmacokinetic changes seen are minor and unlikely to be clinically relevant. The manufacturers say that while alpha glucosidase inhibitors such as acarbose and miglitol do not cause hypoglycaemia when given alone, they may increase the blood glucose-lowering effects of insulin and the sulphonylureas, for which reason it may be necessary to reduce their dosages. Monitor the outcome when acarbose, first given. Any hypoglycaemic episodes should be treated with glucose (dextrose), not sucrose, because alpha glucosidase inhibitors delay the digestion and absorption of disaccharides such as sucrose, but do not affect monosaccharides.^{1,4,6} Patients taking alpha-glucosidase inhibitors should not be given pramlintide until the combination has been studied clinically.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Precose (Acarbose). Bayer Pharmaceuticals Corporation. US Prescribing information, November 2004. 2. Scheen AJ, Fiera Alves de Magalhaes AC, Salvatore T, Lefebvre PJ. Reduction of the acute bioavailability of metformin by the α-glucosidase inhibitor acarbose in normal man. <i>Eur J Clin Invest</i> (1994) 24 (Suppl 3), 50-4. 3. Lettieri J, Liu MC, Sullivan JT, Heller AH. Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) interaction between acarbose (A) and metformin (M) in diabetic (NIDDM) patients. <i>Clin Pharmacol Ther</i> (1998) 63, 155. 4. Glyset (Miglitol). Pharmacia & Upjohn Company. US Prescribing information, October 2004. 5. Miller AK, Inglis AM, Culkin KT, Jorkaksy DK, Freed MI. The effect of acarbose on the pharmacokinetics of rosiglitazone. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> (2001) 57, 105-9. 6. Glucobay (Acarbose). Bayer plc. UK Summary of product characteristics, October 2006.

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
<p>Glucobay 50mg</p>	<p>Indicador (Monitorização)</p> <p>Resultado: Aumento assintomático das transaminases.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de acarbose sem monitorização das transaminases de 3 em 3 meses no primeiro ano de administração e depois periodicamente.</p>	<p>Martindale</p> <p>Adverse Effects “Hepatotoxicity may occur and may necessitate a reduction in dosage or withdrawal of the drug.”</p> <p>Effects on the liver “Hepatocellular liver damage, with jaundice and elevated serum aminotransferases, have been reported in patients receiving acarbose. Symptoms resolved on stopping the drug”</p> <p>Precautions “Acarbose is also contra-indicated in patients with hepatic impairment and liver enzyme values should be monitored, particularly at high doses”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Andrade RJ, <i>et al.</i> Hepatic injury caused by acarbose. <i>Ann Intern Med</i> 1996; 124: 931. PubMed 2. Carrascosa M, <i>et al.</i> Acarbose-induced acute severe hepatotoxicity. <i>Lancet</i> 1997; 349: 698–9. PubMed 3. Fujimoto Y, <i>et al.</i> Acarbose-induced hepatic injury. <i>Lancet</i> 1998; 351: 340. PubMed

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley's ou Martindale
<p>Glucobay 50mg</p>	<p>Indicador 6</p> <p>(Prescrição)</p> <p>Resultado: Hipoglicémia grave (vertigens, confusão, esgotamento, fraqueza, dores de cabeça, comportamento inadequado (semelhante a um estado de embriaguez) incapacidade de concentração, anomalias da visão, convulsões e coma.)</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de acarbose sem alertar o doente de que deve utilizar glucose (não sacarose) para alívio rápido de um episódio de hipoglicemia.</p>	<p>Martindale:</p> <p>“If hypoglycaemia should develop in a patient receiving acarbose it needs to be treated with glucose, since the action of acarbose inhibits the hydrolysis of disaccharides”</p> <p>Stockley's:</p> <p>“treatment of hypoglycaemia should be with a monosaccharide such as glucose (dextrose) or glucagon, not a disaccharide such as sucrose”</p> <p>“Any hypoglycaemic episodes should be treated with glucose (dextrose), not sucrose, because alpha glucosidase inhibitors delay the digestion and absorption of disaccharides such as sucrose, but do not affect monosaccharides.”</p>

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley`s ou Martindale
<p>Glucobay 50mg</p>	<p>Indicador 7</p> <p>(Dispensa)</p> <p>Resultado: Hipoglicémia grave (vertigens, confusão, esgotamento, fraqueza, dores de cabeça, comportamento inadequado (semelhante a um estado de embriaguez) incapacidade de concentração, anomalias da visão, convulsões e coma.)</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Dispensa de acarbose, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem alertar o doente de que deve utilizar glucose (não sacarose) para alívio rápido de um episódio de hipoglicemia.</p>	<p>Martindale:</p> <p>“If hypoglycaemia should develop in a patient receiving acarbose it needs to be treated with glucose, since the action of acarbose inhibits the hydrolysis of disaccharides”</p> <p>Stockley`s:</p> <p>“treatment of hypoglycaemia should be with a monosaccharide such as glucose (dextrose) or glucagon, not a disaccharide such as sucrose”</p> <p>“Any hypoglycaemic episodes should be treated with glucose (dextrose), not sucrose, because alpha glucosidase inhibitors delay the digestion and absorption of disaccharides such as sucrose, but do not affect monosaccharides.”</p>

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley`s ou Martindale
Plavix	<p>Indicador 8</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Evento hemorrágico maior.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de clopidogrel e antiinflamatórios não esteróides selectivos e não selectivos (incluindo ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetário) sem monitorização de sinais de hemorragia menor (incluindo hemorragia oculta).</p>	<p>Stockley`s:</p> <p>Clopidogrel+aspirina Resumo “There is an increased risk of bleeding if clopidogrel is given with aspirin but the use of low-dose aspirin and clopidogrel can be beneficial.”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “A variety of studies have investigated the beneficial effects of using the combination of aspirin with clopidogrel. Although these studies were primarily designed to assess the benefits of concurrent use they did also report on bleeding events. The key findings were: <ul style="list-style-type: none"> ○ In patients with recent acute coronary syndrome (CURE): an increase in major bleeding events following the use of clopidogrel 75 mg daily with aspirin 75 to 325 mg daily compared with aspirin alone (3.7% versus 2.7%, respectively).¹ ○ In patients with recent stroke or transient ischaemic attack (MATCH): an increase in life-threatening bleeding events following the use of clopidogrel 75 mg daily with aspirin 75 mg daily compared with aspirin alone (2.6% versus 1.3%, respectively).² ○ In patients with clinically evident cardiovascular disease or multiple atherosclerotic risk factors (CHARISMA): an increase in the risk of moderate and severe bleeding following the use of clopidogrel 75 mg daily with aspirin 75 to 162 mg daily compared with aspirin alone (moderate 2.1% and 1.3%, respectively, severe 1.7% and 1.3%, respectively).³” • “A study in 7 healthy subjects found that clopidogrel 75 mg and aspirin 150 mg daily for 2 days caused a significant 3.4-fold increase in bleeding time relative to baseline, and when the clopidogrel dose was increased to 300 mg there was a 5-fold increase in bleeding time.⁴ Spontaneous haemarthrosis of the knee has been associated with the concurrent use of aspirin and clopidogrel in one patient.⁵ A report describes two surgical cases, which were complicated by bleeding associated with the combination of aspirin and clopidogrel. In both cases the bleeding was delayed, in that it was not obvious until the end of surgery, causing unanticipated surgical re-exploration.⁶ Further reports describe increased perioperative bleeding in patients taking both aspirin and clopidogrel.^{7,8}” <p>Recomendação “The manufacturer of clopidogrel warns that the concurrent use of clopidogrel and aspirin should be undertaken with caution because of the increased risk of bleeding, although the two drugs have been given together for up to one year. They recommend that, in patients taking clopidogrel, the dose of aspirin should not exceed 100 mg daily as higher doses are associated with higher bleeding risks.⁹ For patients undergoing surgery, it has been suggested that, if possible, the combined use of clopidogrel and aspirin should be discontinued about 5 days before the surgery to minimise the risks of bleeding.^{1,7,10} The manufacturer says that if an antiplatelet effect is not necessary, clopidogrel should be discontinued 5 to 7 days prior to surgery,^{9,11} although note that this needs to be balanced against the possible adverse effects of stopping such treatment.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <p>1. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. <i>N Engl J Med</i> (2001) 345, 494–502.</p> <p>2. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht H-J, on behalf of the MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-</p>

- controlled trial. *Lancet* (2004) 364, 331-7.
3. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak K-H, Mas J-L, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaud L, Booth J, Topol EJ for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* (2006) 354, 1706-17.
 4. Payne DA, Hayes PD, Jones CI, Belham P, Naylor AR, Goodall AH. Combined therapy with clopidogrel and aspirin significantly increases the bleeding time through a synergistic antiplatelet action. *J Vasc Surg* (2002) 35, 1204-9.
 5. Gille J, Bernotat J, Böhm S, Behrens P, Löhr JF. Spontaneous hemarthrosis of the knee associated with clopidogrel and aspirin treatment. *Z Rheumatol* (2003) 62, 80-1.
 6. Moore M, Power M. Perioperative hemorrhage and combined clopidogrel and aspirin therapy. *Anesthesiology* (2004) 101, 792-4.
 7. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* (2001) 29, 2271-5.
 8. Chapman TWL, Bowley DMG, Lambert AW, Walker AJ, Ashley SA, Wilkins DC. Haemorrhage associated with combined clopidogrel and aspirin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2001) 22, 478-9.
 9. Plavix (Clopidogrel hydrogen sulfate). Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd. UK Summary of product characteristics, June 2007.
 10. Yusuf S, Mehta S. Treatment of acute coronary syndromes. Reply. *N Engl J Med* (2002) 346, 207-8.
 11. Plavix (Clopidogrel bisulfate). Sanofi-Aventis/Bristol-Myers Squibb Company. US Prescribing information, February 2007.

Antiplatelets drug+ NSAIDs

Resumo:

“The manufacturers of clopidogrel warn about possible gastrointestinal bleeding if it is used with naproxen or other NSAIDs.”


Evidência Clínica

- “A double-blind, placebo-controlled study in 30 healthy subjects given naproxen 250 mg twice daily, found that the addition of clopidogrel 75 mg daily increased faecal blood loss compared with naproxen alone. Six subjects receiving both drugs had bleeding time prolongation factors above 5, which was greater than expected (clopidogrel alone prolongs bleeding by a factor of about 2) and one subject had subcutaneous haemorrhages of moderate intensity after taking clopidogrel with naproxen. ¹”
- “A report describes intracerebral haemorrhage in an 86-year-old woman after taking celecoxib 200 mg daily with clopidogrel 75 mg daily for 3 weeks. The authors comment that there may possibly have been a pharmacokinetic interaction between clopidogrel and celecoxib mediated via the cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9, although the haemorrhage could have been secondary to other factors such as age or the individual drugs. ²”
- “Due to the lack of interaction studies with other NSAIDs, it is unclear whether there is an increased risk of gastrointestinal bleeding with all NSAIDs.”


Recomendação

“The manufacturers advise caution if NSAIDs and clopidogrel are given together. ^{3,4}”

1. Van Hecken A, Depré M, Wynants K, Vanbilloen H, Verbruggen A, Amout J, Vanhove P, Cariou R, De Schepper PJ. Effect of clopidogrel on naproxen-induced gastrointestinal blood loss in healthy volunteers. *Drug Metabol Drug Interact* (1998) 14, 193-205 .
2. Fisher AA, Le Couteur DG. Intracerebral hemorrhage following possible interaction between celecoxib and clopidogrel. *Ann Pharmacother* (2001) 35, 1567-9.
3. Plavix (Clopidogrel hydrogen sulfate). Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd. UK Summary of product characteristics, June 2007.
4. Plavix (Clopidogrel bisulfate). Sanofi-Aventis/Bristol-Myers Squibb Company. US Prescribing information, February 2007.

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley's ou Martindale
Plavix	<p></p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Evento hemorrágico maior.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de clopidogrel e anticoagulantes orais sem uma monitorização mais frequente do INR e/ou alertar o doente para recorrer ao seu médico no caso de aparecimento de sinais de hemorragia menor.</p>	<p>Stockley's</p> <p>Clopidogrel+Cumarínicos</p> <p>Resumo “Clopidogrel does not appear to have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics or pharmacodynamics of warfarin. Nevertheless, concurrent use might increase the bleeding risk”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “In a randomised, double-blind, placebo-controlled study involving 43 patients who had been taking warfarin for at least 2 months, the addition of clopidogrel 75 mg daily for 8 days had no effect on plasma warfarin levels or INRs. No bleeding occurred with clopidogrel and no serious adverse events were reported. ¹” <p>Recomendação “Nevertheless, as with other antiplatelet drugs, combined use might increase the risk or intensity of bleeding. Therefore, in the UK, the manufacturers of clopidogrel state that the concurrent use of warfarin is not recommended² whereas the US manufacturers recommend caution. ³ This caution would be prudent with clopidogrel and any coumarin”</p> <p>Referências bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lidell C, Svedberg L-E, Lindell P, Bandh S, Job B, Wallentin L. Clopidogrel and warfarin: absence of interaction in patients receiving long-term anticoagulant therapy for non-valvular atrial fibrillation. <i>Thromb Haemost</i> (2003) 89, 842–6. 2. Plavix (Clopidogrel hydrogen sulfate). Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd. UK Summary of product characteristics, June 2007. 3. Plavix (Clopidogrel bisulfate). Sanofi-Aventis/Bristol Myers Squibb Company. US Prescribing information, February 2007.

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley's ou Martindale
Viartril S	<p>Indicador 10</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Hiperglicémia.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de sulfato de glucosamina em doentes diabéticos sem monitorização dos valores de glicemia, em especial no início do tratamento.</p>	<p>Stockley's</p> <p>Resumo “In a controlled study, glucosamine supplements with chondroitin had no effect on glycaemic control in patients taking oral antidiabetic drugs but one report notes that unexpected increases in blood glucose levels have occurred”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “In 2000, the Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Programme (CADRMP) briefly reported that unexpected increases in blood glucose levels had occurred in diabetic patients taking glucosamine sulfate, or glucosamine with chondroitin. ¹” • “ However, in a well controlled study, <i>Cosamin DS</i> (glucosamine hydrochloride 1.5 g daily plus chondroitin sulfate sodium 1.2 g) daily for 90 days had no effect on the control of diabetes (glycosylated haemoglobin) in 22 patients with type 2 diabetes, 18 of whom were receiving oral antidiabetics [specific drugs not named] and 4 who were diet controlled. ²” • “Endogenous glucosamine has a role in glucose metabolism, and may increase insulin resistance. In one case, glucosamine also reduced hypoglycaemic episodes in a patient with metastatic insulinoma. ³” <p>Resumo “The interaction is not established, and the results of the controlled trial suggest that glucosamine supplements are unlikely to affect diabetes control. However, it has been suggested that the results may not be applicable to patients with later stages of diabetes. ⁴ Therefore, it may be prudent to increase monitoring of blood glucose in these patients if glucosamine supplements are taken. Also, if glucose control unexpectedly deteriorates, bear in mind the possibility of self-medication with supplements such as glucosamine.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Programme (CADRMP). Communiqué. Glucosamine sulfate: hyperglycemia. <i>Can Adverse Drug React News</i> (2000) 10 (Oct), 7. 2. Scroggie DA, Albright A, Harris MD. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. <i>Arch Intern Med</i> (2003) 163, 1587–90. 3. Chan NN, Baldeweg SE, Tan TMM, Hurel SJ. Glucosamine sulphate and osteoarthritis. <i>Lancet</i> (2001) 357, 1618–19. 4. Jain RK, McCormick JC. Can glucosamine supplements be applied for all patients with type 2 diabetes with osteoarthritis? <i>Arch Intern Med</i> (2004) 164, 807.

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
Viartril S	 (Monitorização) Resultado: Evento hemorrágico maior e ou menor. Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de sulfato de glucosamina com um anticoagulante cumarínico sem monitorização do INR	Stockley’s Resumo “A few reports suggest that glucosamine with or without chondroitin may increase the INR in patients taking warfarin. In contrast, one case of decreased INR has been reported when glucosamine was given with acenocoumarol” Evidência Clínica <ul style="list-style-type: none"> • “A 69-year-old man stabilised on warfarin 47.5 mg weekly had an increase in his INR from 2.58 to 4.52 four weeks after starting to take 6 capsules of <i>Cosamin DS</i> (glucosamine hydrochloride 500 mg, sodium chondroitin sulfate 400 mg, manganese ascorbate per capsule) daily. His warfarin dose was reduced to 40 mg weekly, and his INR returned to the target range of 2 to 3 (INR 2.15) with continued <i>Cosamin DS</i> therapy. ¹A comment on this report noted that this is twice the usual dose of glucosamine. ²” • “The Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program briefly reported that an increase in INR had been noted when glucosamine was given to patients on warfarin, and that INR values decreased when glucosamine was stopped. ³” • “Moreover, in 2006 the CHM in the UK reported that they had received 7 reports of an increase in INR in patients taking warfarin after they started taking glucosamine supplements. ⁴” • “In contrast, a 71-year-old man stabilised on acenocoumarol 15 mg weekly had a <i>decrease</i> in his INR to 1.6 after taking glucosamine sulfate (<i>Xicil</i>) 1.5 g daily for 10 days. The glucosamine was stopped and the INR reached 2.1. When the glucosamine was restarted, with an increase in acenocoumarol dose to 17 mg weekly, the INR only reached 1.9. The glucosamine was eventually stopped. ⁵ There do not appear to have been any controlled studies of the effects of glucosamine supplements on the pharmacodynamics or pharmacokinetics of oral anticoagulants.” Recomendação “The cases described suggest it would be prudent to monitor the INR more closely if glucosamine is started. If a patient shows an unexpected change in INR, bear in mind the possibility of self-medication with supplements such as glucosamine. Note that the CHM in the UK recommend that patients taking warfarin do not take glucosamine. ⁴ ” Referências Bibliográficas <ol style="list-style-type: none"> 1. Rozenfeld V, Crain JL, Callahan AK. Possible augmentation of warfarin effect by glucosamine–chondroitin. <i>Am J Health-Syst Pharm</i> (2004) 61, 306–7 2. Scott GN. Interaction of warfarin with glucosamine–chondroitin. <i>Am J Health-Syst Pharm</i> (2004) 61, 1186. 3. Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program. Communiqué. Warfarin and glucosamine: interaction. <i>Can Adverse Drug React News</i> (2001) 11 (Apr), 8. 4. Commission on Human Medicines/Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Glucosamine adverse reactions and interactions. <i>Current Problems</i> (2006) 31, 8. 5. Garrote García M, Iglesias Pifeiro MJ, Martín Álvarez R, Pérez González J. Interacción farmacológica del sulfato de glucosamina con acenocoumarol. <i>Aten Primaria</i> (2004) 33, 162–4

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley`s ou Martindale
<p>Co-Aprovel 300/12,5 mg</p>	<p>Indicador 12 (Monitorização)</p> <p>Resultado: Aumento das concentrações séricas de lítio e toxicidade</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de lítio e irbesartan ou hidroclorotiazida sem a monitorização estreita dos níveis séricos de lítio.</p>	<p>Stockley`s</p> <p>Irbesartan+Lítio</p> <p>Resumo "Case reports describe lithium toxicity in patients given candesartan, losartan, valsartan, and possibly irbesartan. Other angiotensin II receptor would be expected to interact similarly"</p> <p>Evidência Clínica</p> <p>(a) Candesartan "A 58-year-old woman taking long-term lithium for depression (stable serum-lithium levels between 0.6 and 0.7 mmol/L), and unnamed calcium antagonists for hypertension, was additionally given candesartan 16 mg daily. She was hospitalised 8 weeks later with a 10-day history of ataxia, increasing confusion, disorientation and agitation, and was found to have a serum-lithium level of 3.25 mmol/L. She recovered completely when all the drugs were stopped. She was later restabilised on her original lithium dosage with a change to urapidil for her hypertension. ¹"</p> <p>(b) Irbesartan "A report describes a 74-year-old woman with increased lithium levels of 2.3 mmol/L and symptoms of lithium toxicity, which were associated with several drugs including irbesartan, lisinopril, escitalopram, levomepromazine, furosemide and spironolactone. It was suggested that these drugs could have delayed lithium excretion or worsened neurotoxic effects. An increase in the lisinopril dose and the addition of irbesartan several weeks before admission may have contributed to the lithium toxicity. ²"</p> <p>(c) Losartan "An elderly woman taking lithium carbonate developed lithium toxicity (ataxia, dysarthria, and confusion) after starting to take losartan 50 mg daily. Her serum-lithium levels rose from 0.63 to 2 mmol/L over 5 weeks. The lithium and losartan were stopped and her symptoms had disappeared 2 days later. When lithium therapy was restarted and the losartan was replaced by nicardipine, her lithium levels were restabilised at 0.77 mmol/L within 2 weeks. ³"</p> <p>(d) Valsartan "A woman with a long history of bipolar disorder was treated with lithium carbonate (serum levels consistently at 0.9 mmol/L) and a number of other drugs (L-tryptophan, lorazepam, glibenclamide, conjugated oestrogens and ciprofloxacin). Two weeks before being hospitalised for a manic relapse she was additionally started on valsartan 80 mg daily. While in hospital the ciprofloxacin was stopped, lorazepam was replaced by zopiclone, and quetiapine was added. On day 3 of her hospitalisation her serum-lithium levels were 1.1 mmol/L and she became increasingly delirious, confused and ataxic over the next week. By day 11 her serum-lithium levels had risen to 1.4 mmol/L. When an interaction was suspected, the valsartan was replaced by diltiazem. She later recovered and was stabilised on her original lithium carbonate dosage with lithium levels of 0.8 mmol/L. ⁴"</p> <p>Recomendação "Direct information about interactions between lithium and angiotensin II receptor antagonists seems to be limited to these reports, although the interaction has been predicted to occur with all drugs of this class. Such sparse evidence is not enough to recommend</p>

	<p>contraindicating the concurrent use of angiotensin II receptor antagonists with lithium, although the UK manufacturers of irbesartan⁵ and olmesartan⁶ do not recommend the combination. Several manufacturers (including the UK manufacturers of eprosartan and telmisartan)^{7,8} advise careful monitoring of serum-lithium levels, and this seems a sensible precaution, even though the risk of an interaction is probably fairly low. One report suggests weekly monitoring for the first month of concurrent use,⁴ but any rise in serum-lithium levels may be gradual so that toxicity might take as long as 3 to 7 weeks to develop fully. Be mindful that the lithium dosage may need to be decreased.⁹</p> <p>Patients on lithium should be aware of the symptoms of lithium toxicity and told to report them immediately should they occur. This should be reinforced when they are given angiotensin II receptor antagonists.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zwanzger P, Marcuse A, Boerner RJ, Walther A, Rupprecht R. Lithium intoxication after administration of AT₁ blockers. <i>J Clin Psychiatry</i> (2001) 62, 208–9. 2. Spinewine A, Schoevaerdt D, Mwenge GB, Swine C, Dive A. Drug-induced lithium intoxication: a case report. <i>J Am Geriatr Soc</i> (2005) 53, 360–1. 3. Blanche P, Raynaud E, Kerob D, Galezowski N. Lithium intoxication in an elderly patient after combined treatment with losartan. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> (1997) 52, 501. 4. Leung M, Remick RA. Potential drug interaction between lithium and valsartan. <i>J Clin Psychopharmacol</i> (2000) 20, 392–3. 5. Aprovel (Irbesartan). Sanofi-Aventis. UK Summary of product characteristics, May 2006. 6. Olmetec (Olmesartan medoxomil). Daiichi Sankyo UK Ltd. UK Summary of product characteristics, August 2006. 7. Teveten (Eprosartan mesilate). Solvay Healthcare Ltd. UK Summary of product characteristics, June 2006. 8. Micardis (Telmisartan). Boehringer Ingelheim Ltd. UK Summary of product characteristics, March 2007. 9. Eskalith (Lithium carbonate). GlaxoSmithKline. US Prescribing information, September 2003. <p>Lítio+Hidroclorotiazida</p> <p>Resumo</p> <p>“Thiazide and related diuretics can cause a rapid rise in serum-lithium levels, leading to toxicity unless the lithium dosage is reduced appropriately. This interaction has been seen with, chlorothiazide, hydrochlorothiazide and indapamide. Other thiazides and related diuretics are expected to behave similarly.”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “A retrospective analysis of 10 615 elderly patients receiving lithium found that 413 (3.9%) were admitted to hospital at least once for lithium toxicity during a 10-year study period. The prescriptions for a thiazide-type diuretic were compared between these 413 hospitalised patients and 1651 control patients. For any use of a thiazide diuretic (16 cases and 37 controls) there was a non-significant increased relative risk of 1.3 for hospitalisation due to lithium toxicity. When treatment for patients who were newly started on a thiazide diuretic was analysed (5 cases and 6 controls), the increased relative risk of toxicity was also non-significant (1.3). The authors considered that these findings suggest that the use of thiazide diuretics and lithium may not be as hazardous as previously thought. However, the authors also suggest that another explanation is that clinicians were aware of the potential interaction and so adjusted doses or observed patients more closely in the outpatient setting, thereby avoiding any hospitalisations for toxicity. ¹⁹” <p>(a) Chlorothiazide</p> <p>“A single 300-mg dose of lithium carbonate was given to 4 healthy subjects alone and following 7 days of treatment with chlorothiazide 500 mg daily. Lithium-plasma levels were increased and lithium clearance was decreased by about 26% following</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>chlorothiazide treatment.² Lithium toxicity developed in a patient taking lithium after she was given chlorothiazide, spironolactone and amiloride.³ The lithium levels rose from 0.6 to 2.2 mmol/L. A 54-year-old patient developed nephrogenic diabetes insipidus when she was treated with lithium carbonate. The addition of chlorothiazide reduced her polyuria, but resulted in an elevation in her lithium level from 1.3 to more than 2 mmol/L, with accompanying signs of toxicity. The patient was later successfully treated with chlorothiazide and a reduced dose of lithium.⁴</p> <p>(b) Hydrochlorothiazide “In a placebo-controlled study, the serum-lithium levels of 13 healthy subjects taking lithium 300 mg twice daily rose by 23% (from 0.3 to 0.37 mmol/L), when they were given hydrochlorothiazide 25 mg twice daily for 5 days.⁵ Similar results were found in another small study.⁶ In addition to these studies at least 6 cases of lithium toxicity have been seen when hydrochlorothiazide was given to patients taking lithium.^{7,11} Hydrochlorothiazide was either given with amiloride,^{7,9} spironolactone¹⁰ or triamterene.¹¹”</p> <p>(c) Indapamide “A 64-year-old man developed lithium toxicity one week after starting to take indapamide 5 mg daily.¹² His serum-lithium level was 3.93 mmol/L.”</p> <p>Recomendação “Established, well-documented and potentially serious interactions. The rise in serum-lithium levels and the accompanying toxicity develops most commonly within about a week to 10 days,^{2,4,5,7,11} although it has apparently been seen after 19 days¹⁰ and even 3 months. Not every patient necessarily develops a clinically important interaction, but it is not possible to predict which patients will be affected. The lack of serious cases of toxicity in the case-control study either suggests the interaction is rare, or that appropriate precautions are used when the combination is prescribed.¹ Although only the diuretics named above have been implicated in this interaction, it seems likely that all thiazides and related diuretics will interact similarly. None of the thiazide or related diuretics should be given to patients on lithium unless the serum-lithium levels can be closely monitored and appropriate downward dosage adjustments made. The US manufacturers also say that caution should be used and serum-lithium levels monitored closely with adjustment of the lithium dosage.¹⁴ One UK manufacturer says that if a thiazide diuretic has to be prescribed for a patient treated with lithium, then the lithium dosage should first be reduced, and the patient then stabilised by frequent monitoring of lithium levels. Similar precautions should be exercised on diuretic withdrawal.¹⁵ However, this does not seem to be in line with most other recommendations. Patients on lithium should be aware of the symptoms of lithium toxicity and told to report them immediately should they occur. Concurrent use under controlled conditions has been advocated for certain psychiatric conditions and for the control of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. A successful case is described above.⁴ It has been suggested that a 40 to 70% reduction in the lithium dose would be needed with doses of 0.5 to 1 g of chlorothiazide,^{16,17} but it would seem sensible to base any dose adjustments on individual lithium levels.”</p> <p>Referências Bibliográficas 1. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elder 2. Poust RI, Mallinger AG, Mallinger J, Himmelhoch JM, Neil JF, Hanin I. Effect of chlorothiazide on the pharmacokinetics of lithium in plasma and erythrocytes.</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p><i>Psychopharmacol Comm</i> (1976) 2, 273–84.</p> <p>3. Basdevant A, Beaufils M, Corvol P. Influence des diurétiques sur l'élimination rénale du lithium. <i>Nouv Presse Med</i> (1976) 5, 2085–6.</p> <p>4. Levy ST, Forrest JN, Heninger GR. Lithium-induced diabetes insipidus: manic symptoms, brain and electrolyte correlates, and chlorothiazide treatment. <i>Am J Psychiatry</i> (1973) 130, 1014–18.</p> <p>5. Crabtree BL, Mack JE, Johnson CD, Amyx BC. Comparison of the effects of hydrochlorothiazide and furosemide on lithium disposition. <i>Am J Psychiatry</i> (1991) 148, 1060–3.</p> <p>6. Jefferson JW, Kalin NH. Serum lithium levels and long-term diuretic use. <i>JAMA</i> (1979) 241, 1134–6.</p> <p>7. Macfie AC. Lithium poisoning precipitated by diuretics. <i>BMJ</i> (1975) 1, 516.</p> <p>8. König P, Kliffeler B, Lenz G. Ein fall von Lithiumtoxikation bei therapeutischen Lithiumdosen infolge zusätzlicher Gabe eines Diuretikums. <i>Wien Klin Wochenschr</i> (1978) 90, 380–2.</p> <p>9. Dorevitch A, Baruch E. Lithium toxicity induced by combined amiloride HCl-hydrochlorothiazide administration. <i>Am J Psychiatry</i> (1986) 143, 257–8.</p> <p>10. Lutz EG. Lithium toxicity precipitated by diuretics. <i>J Med Soc New Jers</i> (1975) 72, 439–40.</p> <p>11. Mehta BR, Robinson BHB. Lithium toxicity induced by triamterene-hydrochlorothiazide. <i>Postgrad Med J</i> (1980) 56, 783–4.</p> <p>12. Hanna ME, Lobao CB, Stewart JT. Severe lithium toxicity associated with indapamide therapy. <i>J Clin Psychopharmacol</i> (1990) 10, 379–80.</p> <p>13. Schwarcz G. The problem of antihypertensive treatment in lithium patients. <i>Compr Psychiatry</i> (1982) 23, 50–54.</p> <p>14. Eskalith (Lithium carbonate). GlaxoSmithKline. US Prescribing information, September 2003.</p> <p>15. Priadel (Lithium carbonate). Sanofi-Aventis. UK Summary of product characteristics, August 2006.</p> <p>16. Himmelhoch JM, Poust RI, Mallinger AG, Hanin I, Neil JF. Adjustment of lithium dose during lithium-chlorothiazide therapy. <i>Clin Pharmacol Ther</i> (1977) 22, 225–7.</p> <p>17. Himmelhoch JM, Forrest J, Neil JF, Detre TP. Thiazide-lithium synergy in refractory mood swings. <i>Am J Psychiatry</i> (1977) 134, 149–52.</p>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
<p>Co-Aprovel 300/12,5 mg</p>	<p>Indicador 13 (Prescrição)</p> <p>Resultado: Deterioração da função renal ou insuficiência renal aguda.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição concomitante de um AINE com um IECA e/ou ARAII</p>	<p>Stocley’s: IECA+AINE’s Resumo “There is evidence that most NSAIDs can increase blood pressure in patients taking antihypertensives, including ACE inhibitors, although some studies have not found the increase to be clinically relevant. Some variation between drugs possibly occurs, with indometacin appearing to have the most significant effect. The combination of an NSAID and an ACE inhibitor can increase the risk of renal impairment and hyperkalaemia.”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “In a retrospective analysis, 3 of 162 patients who had been taking ACE inhibitors and NSAIDs developed reversible renal failure, compared with none of 166 patients taking ACE inhibitors alone and none of 2116 patients taking NSAIDs alone. One patient was taking naproxen or salsalate and had a progressive decline in renal function over 19 months after captopril was started. Another man taking unnamed NSAIDs developed reversible renal failure 4 days after starting to take captopril. ²” • “In another similar analysis, in patients aged over 75 years, 2 out of 12 patients given an ACE inhibitor and an NSAID developed acute renal failure (1 died) and a further 4 showed deterioration in renal function. All of these 6 patients were also taking diuretics, but of the 6 with unaffected renal function, only two were taking diuretics. ³” • “A randomised, crossover study in 17 black patients receiving fosinopril with hydrochlorothiazide and NSAIDs for a month, found that acute renal failure (a decrease in glomerular filtration rate of greater than or equal to 25%) occurred in 4 of the 17 patients when receiving ibuprofen, 1 of 17 receiving sulindac and 0 of 17 receiving nabumetone. ¹” • “In a multivariate analysis, significant renal impairment was associated with use of two or more of ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists with NSAIDs or diuretics. ⁴ In a case-control study, recently starting an NSAID was associated with a 2.2-fold increased risk of hospitalisation for renal impairment in patients taking ACE inhibitors. ⁵” • “In 2002, 28 of 129 reports to the Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee of acute renal failure were associated with the combined use of ACE inhibitors (or angiotensin II receptor antagonists), diuretics, and NSAIDs (including coxibs), and these cases had a fatality rate of 10%. In patients taking this triple combination, renal failure appeared to be precipitated by mild stress such as diarrhoea or dehydration. In other patients, the addition of a third drug (usually an NSAID) to a stable combination of the other two resulted in acute renal failure. ⁶” • “In contrast, another retrospective analysis found no evidence that the adverse effects of ACE inhibitors on renal function were greater in those taking NSAIDs. ⁷ A further study in 17 hypertensive patients with normal baseline renal function, found that indometacin 25 mg three times daily did not adversely affect renal function when it was given withtrandolapril 2 mg daily for 3 weeks. ⁸” <p>Recomendação “There is an increased risk of deterioration in renal function or acute renal failure with the combination of NSAIDs and ACE inhibitors, especially if poor renal perfusion is present. Renal function should be monitored periodically in patients taking ACE inhibitors with NSAIDs, particularly in volume depleted patients. In a statement, the American Heart Association comments that acute renal failure complicating ACE inhibitor therapy is almost always reversible and repletion of extracellular fluid volume and discontinuation of diuretic therapy is the best approach. In addition, withdrawal of interacting drugs, supportive management of fluid and electrolytes, and temporary dialysis, where indicated, are the mainstays of therapy. ⁹ The Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee consider that the triple combination of ACE</p>

inhibitors, diuretics and NSAIDs (including coxibs) should be avoided if possible, and that great care should be taken when giving ACE inhibitors and NSAIDs to patients with renal impairment. ⁶”

Referências Bibliográficas

1. Thakur V, Cook ME, Wallin JD. Antihypertensive effect of the combination of fosinopril and HCTZ is resistant to interference by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Hypertens* (1999) 12, 925–8.
2. Seelig CB, Maloley PA, Campbell JR. Nephrotoxicity associated with concomitant ACE inhibitor and NSAID therapy. *South Med J* (1990) 83, 1144–8.
3. Adhiyaman V, Asghar M, Oke A, White AD, Shah IU. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med* (2001) 94, 512–14.
4. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function –the ‘triple whammy’. *Br J Clin Pharmacol* (2005) 59, 239–43.
5. Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, Leufkens HGM. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. *Drug Safety* (2003) 26, 983–9.
6. ADRAC. ACE inhibitor, diuretic and NSAID: a dangerous combination. *Aust Adverse Drug React Bull* (2003) 22, 14–15. Available at: <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0308.pdf> (accessed 14/08/07).
7. Stürmer T, Erb A, Keller F, Günther K-P, Brenner H. Determinants of impaired renal function with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the importance of half-life and other medications. *Am J Med* (2001) 111, 521–7.
8. Pritchard G, Lyons D, Webster J, Petrie JC, MacDonald TM. Do trandolapril and indomethacin influence renal function and renal functional reserve in hypertensive patients? *Br J Clin Pharmacol* (1997) 44, 145–9.
9. Schoolwerth AC, Sica DA, Ballermann BJ, Wilcox CS. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. A statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* (2001) 104, 1985–91.

ARAI+AINÉ’s

Resumo

“The combination of an NSAID and angiotensin II receptor antagonist can increase the risk of renal impairment and hyperkalaemia”

Evidência Clínica

- “In 2002, 28 of 129 reports to the Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee of acute renal failure were associated with the combined use of ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists, diuretics, and NSAIDs (including coxibs), and these cases had a fatality rate of 10%. In patients taking this triple combination, renal failure appeared to be precipitated by mild stress such as diarrhoea or dehydration. In other patients, the addition of a third drug (usually an NSAID) to a stable combination of the other two, resulted in acute renal failure. ¹”
- “In a multivariate analysis, significant renal impairment was associated with the use of two or more of an ACE inhibitor or angiotensin II receptor antagonist, and NSAIDs or diuretics. ²”

Recomendação

“Poor renal perfusion may increase the risk of renal failure if angiotensin II receptor antagonists are given with NSAIDs and so regular hydration of the patient and monitoring of renal function is recommended. ³ The Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee consider that the triple combination of angiotensin II receptor antagonists or ACE inhibitors with diuretics and NSAIDs (including coxibs) should be avoided if possible. ¹”

Referências Bibliográficas

1. ADRAC. ACE inhibitor, diuretic and NSAID: a dangerous combination. *Aust Adverse Drug React Bull* (2003) 22, 14–15. Available at: <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0308.pdf> (accessed 14/08/07).
2. Lobo KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function –the ‘triple whammy’. *Br J Clin Pharmacol* (2005) 59, 239–43.
3. Olmetec (Olmesartan medoxomil). Daiichi Sankyo UK Ltd. UK Summary of product characteristics, August 2006

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley`s ou Martindale
<p>Co-Aprovel 300/12,5 mg</p>	<p>Indicador 14 (Monitorização) Resultado: Hipertensão. Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de ARAII e AINE`s, sem monitorização de forma estreita da pressão arterial.</p>	<p>Stockley`s Resumo “Indometacin may attenuate the antihypertensive effect of losartan, valsartan, or other angiotensin II receptor antagonists.”</p> <p>Evidência Clínica “Various large epidemiological studies and meta-analyses of clinical studies have been conducted to assess the effect of NSAIDs on blood pressure in patients treated with antihypertensives. In these studies, NSAIDs were not always associated with an increase in blood pressure, and the maximum increase was 6.2 mmHg.”</p> <p>Indometacina “In a study in 111 patients with hypertension, losartan 50 mg once daily for 6 weeks reduced their blood pressure by a mean of 7.9/5.3 mmHg. Indometacin 75 mg once daily was then added for one week and this caused a rise in blood pressure in the group as a whole of 3.8/2.2 mmHg (reduction of about 45% in the effect of losartan). A rise in ambulatory diastolic blood pressure was seen in 69% of the losartan-treated patients during indometacin use. ¹ In contrast, a much smaller study in 10 patients with essential hypertension taking losartan found that indometacin 50 mg twice daily for one week caused sodium and fluid retention, but did not significantly attenuate the antihypertensive effects of losartan. ² In a placebo-controlled, crossover study in 56 hypertensive patients whose blood pressure was adequately controlled by valsartan 80 to 160 mg daily, the addition of indometacin 50 mg twice daily for 2 weeks produced an increase in mean blood pressure of 2.1/1.9 mmHg. ³ A study in normotensive subjects given a fixed sodium intake and valsartan 80 mg daily, with or without indometacin 50 mg twice daily for one week, demonstrated that indometacin reduced the natriuretic response to the angiotensin receptor blockade. ⁴”</p> <p>Recomendação “As with other antihypertensives, the antihypertensive effect of angiotensin II receptor antagonists may be attenuated by NSAIDs such as indometacin. Patients taking losartan or valsartan or other angiotensin II receptor antagonists, who require indometacin and probably other NSAIDs, should be monitored for alterations in blood pressure control. Low-dose aspirin is unlikely to alter the blood pressure-lowering effect of angiotensin II receptor antagonists. However, for a discussion of the controversy as to whether low-dose aspirin might attenuate the benefits of ACE inhibitors in patients with heart failure.”</p> <p>Referências Bibliográficas 1. Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, DeLuca P, Demopoulos L. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. <i>Hypertension</i> (2000) 36, 461–5. 2. Olsen ME, Thomsen T, Hassager C, Ibsen H, Dige-Petersen H. Hemodynamic and renal effects of indomethacin in losartan-treated hypertensive individuals. <i>Am J Hypertens</i> (1999) 12, 209–16. 3. Fogari R, Zoppi A, Carretta R, Veglio F, Salvetti A: Italian Collaborative Study Group. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. <i>J Hypertens</i> (2002) 20: 1007–14. 4. Fricker AF, Nussberger J, Meilenbrock S, Brunner HR, Burnier M. Effect of indomethacin on the renal response to angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. <i>Kidney Int</i> (1998) 54, 2089–97.</p>

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
<p>Co-Aprovel 300/12,5 mg</p>	<p>Indicador 15 (Monitorização)</p> <p>Resultado: Hipocaliemia.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de um diurético e um corticosteroide, sem monitorização da caliemia antes de iniciar a associação e periodicamente durante a terapêutica.</p>	<p>Stockley’s</p> <p>Resumo “Since both corticosteroids and the loop or thiazide diuretics can cause potassium loss, severe depletion is possible if they are used together”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “There seem to be no formal clinical studies about the extent of the additive potassium depletion that can occur when potassium-depleting diuretics and corticosteroids are given together but an exaggeration of the potassium loss undoubtedly occurs (e.g. seen with hydrocortisone and furosemide ¹.” • “One study looking at hypokalaemia with potassium-depleting diuretics found that corticosteroids were a significant risk factor for hypokalaemic events; 19.9% of patients taking a potassium-depleting diuretic developed hypokalaemia, whereas 31.1% of patients taking a potassium-depleting diuretic and a corticosteroid developed hypokalaemia. ² Hypokalaemia in patients taking potassium-depleting diuretics should be corrected before a corticosteroid is started. Concurrent use should be well monitored and the potassium intake increased as appropriate to balance this loss.” <p>Recomendação “The greatest potassium loss occurs with the naturally occurring corticosteroids such as cortisone and hydrocortisone. The synthetic corticosteroids (glucocorticoids) have a less marked potassium-depleting effect and are therefore less likely to cause problems. These include betamethasone, dexamethasone, prednisolone, prednisone and triamcinolone.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Manchon ND, Bercoff E, Lemarchand P, Chassagne P, Senant J, Bourreille J. Fréquence et gravité des interactions médicamenteuses dans une population âgée: étude prospective concernant 639 malades. <i>Rev Med Interne</i> (1989) 10, 521–5. 2. Widmer P, Maibach R, Künzi UP, Capaul R, Mueller U, Galeazzi R, Hoigné R. Diuretic-related hypokalaemia: the role of diuretics, potassium supplements, glucocorticoids and β_2-adrenoceptor agonists. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> (1995) 49, 31–6.

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley's ou Martindale
<p>Brufen Suspensão</p>	<p>Indicador 10</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Deterioração da função renal.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de um AINE em doentes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca com predisposição para retenção hidrossalina, sem ajuste de dose e monitorização da função renal.</p>	<p>Martindale</p> <p>Effects on the kidneys “Reports of adverse renal effects with ibuprofen include an increase in serum creatinine concentration,¹ acute renal failure,²⁻⁶ and nephrotic syndrome.⁷ Cystitis, haematuria, and interstitial nephritis may occur. Acute flank pain and reversible renal dysfunction has been reported in some patients treated with ibuprofen.^{8,9}”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Whelton A, <i>et al.</i> Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure: a prospective, randomized, crossover comparison. <i>Ann Intern Med</i> 1990; 112: 568-76. PubMed 1. Brandstetter RD, Mar DD. Reversible oliguric renal failure associated with ibuprofen treatment. <i>BMJ</i> 1978; 2: 1194-5. PubMed 2. Kimberly RP, <i>et al.</i> Apparent acute renal failure associated with therapeutic aspirin and ibuprofen administration. <i>Arthritis Rheum</i> 1979; 22: 281-5. PubMed 3. Spierto RJ, <i>et al.</i> Acute renal failure associated with the use of over-the-counter ibuprofen. <i>Ann Pharmacother</i> 1992; 26: 714. PubMed 4. Fernando AHN, <i>et al.</i> Renal failure after topical use of NSAIDs. <i>BMJ</i> 1994; 308: 533. PubMed 5. Moghal NE, <i>et al.</i> Ibuprofen and acute renal failure in a toddler. <i>Arch Dis Child</i> 2004; 89: 276-7. PubMed 6. Justiniani FR. Over-the-counter ibuprofen and nephrotic syndrome. <i>Ann Intern Med</i> 1986; 105: 303. PubMed 7. McIntire SC, <i>et al.</i> Acute flank pain and reversible renal dysfunction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. <i>Pediatrics</i> 1993; 92: 459-60. PubMed 8. Wattad A, <i>et al.</i> A unique complication of nonsteroidal anti-inflammatory drug use. <i>Pediatrics</i> 1994; 93: 693. PubMed

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
<p>Brufen Suspensão</p>	<p>Indicador 17</p> <p>(Prescrição)</p> <p>Resultado: Aumento da concentração plasmática das transaminases ou bilirrubina conjugada ou fosfatase alcalina na ordem de 2 vezes o limite superior do intervalo de referência.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ibuprofeno sem aconselhar o doente a consultar o médico caso apresente sintomas como: anorexia, náuseas, vômitos, icterícia.</p>	<p>Martindale:</p> <p>“Raised liver transaminase values were noted in 3 patients with chronic hepatitis C infection after taking ibuprofen.¹ Values returned to normal on stopping the drug; the effect recurred in one patient who was re-exposed. Other hepatic adverse effects reported with ibuprofen include hepatitis² and liver failure³”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Riley TR, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C: a case series. <i>Am J Gastroenterol</i> 1998; 93: 1563–5. PubMed 2. Borel I, et al. Hépatite aiguë sévère après prise d’ibuprofène. <i>Gastroenterol Clin Biol</i> 2001; 25: 430–2. PubMed 3. Rodríguez-González FJ, et al. Orthotopic liver transplantation after subacute liver failure induced by therapeutic doses of ibuprofen. <i>Am J Gastroenterol</i> 2002; 97: 2476–7. PubMed

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
<p>Brufen Suspensão</p>	<p>Indicador 18</p> <p>(Dispensa)</p> <p>Resultado: Aumento da concentração plasmática das transaminases ou bilirrubina conjugada ou fosfatase alcalina na ordem de 2 vezes o limite superior do intervalo de referência.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Dispensa de ibuprofeno, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem aconselhar o doente a consultar o médico caso apresente sintomas como: anorexia, náuseas, vômitos, icterícia.</p>	<p>Martindale:</p> <p>“Raised liver transaminase values were noted in 3 patients with chronic hepatitis C infection after taking ibuprofen.¹ Values returned to normal on stopping the drug; the effect recurred in one patient who was re-exposed. Other hepatic adverse effects reported with ibuprofen include hepatitis² and liver failure³”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Riley TR, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C: a case series. <i>Am J Gastroenterol</i> 1998; 93: 1563–5. PubMed 2. Borel I, et al. Hépatite aiguë sévère après prise d'ibuprofène. <i>Gastroenterol Clin Biol</i> 2001; 25: 430–2. PubMed 3. Rodríguez-González FJ, et al. Orthotopic liver transplantation after subacute liver failure induced by therapeutic doses of ibuprofen. <i>Am J Gastroenterol</i> 2002; 97: 2476–7. PubMed

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
<p>Brufen Suspensão</p>	<p>Indicador 19</p> <p>(Falência de Prescrição)</p> <p>Resultado: Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ibuprofeno com anti-agregantes plaquetários (ex. ácido acetilsalicílico), ou corticosteróides, ou anticoagulantes (ex: varfarina) ou inibidores selectivos da recaptção da serotonina, sem a co-administração de um gastroprotector.</p>	<p>Stockley’s:</p> <p>NSAIDs + Aspirin; Antiplatelet dose</p> <p>Resumo “There is some evidence that non-selective NSAIDs such as ibuprofen antagonise the antiplatelet effects of low-dose aspirin, but that COX-2-selective NSAIDs (coxibs) do not. Combined use of NSAIDs and low-dose aspirin increases the risk of gastrointestinal bleeds. This seems to apply equally to coxibs”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Low-dose aspirin alone (300 mg or less daily) was associated with an increased risk of hospitalisation for bleeding peptic ulcer in a case-control study. The odds ratios were 2.3 for aspirin 75 mg daily, 3.2 for aspirin 150 mg daily, and 3.9 for aspirin 300 mg daily. Use of NSAIDs combined with low-dose aspirin was associated with a greater risk of bleeding (odds ratio 7.7) than use of either NSAIDs alone (5.4) or low-dose aspirin alone (3.3).^{1”} • “Similar findings were reported in a cohort study (rate ratio for gastrointestinal bleed for low-dose aspirin 2.6, and for combined use with NSAIDs, 5.6).^{2”} • “Patients taking low-dose aspirin (325 mg or less daily) with celecoxib had a higher frequency of gastrointestinal complications than those taking celecoxib alone. Moreover, there was no difference in frequency of gastrointestinal complications between those taking low-dose aspirin with celecoxib and those taking low-dose aspirin with ibuprofen or diclofenac. This was despite celecoxib alone being associated with a lower frequency of gastrointestinal adverse effects than ibuprofen or diclofenac alone.^{3”} • “Similar results were found with rofecoxib 25 mg daily, which increased the incidence of ulcers in patients taking enteric-coated aspirin 81 mg per day.^{4”} <p>Recomendação “It is important to also consider the possible increased risk of gastrointestinal adverse effects from any combination. From a gastrointestinal perspective, the lowest dose of aspirin should be used (75 mg).^{4”} However, when combined with low-dose aspirin, the available evidence indicates that there is no gastrointestinal benefit to be obtained from using a coxib as opposed to diclofenac or ibuprofen.³ Note that the CSM in the UK has advised that the combination of a non-aspirin NSAID and low-dose aspirin should be used only if absolutely necessary.^{5,6} They state that patients taking long-term aspirin should be reminded to avoid NSAIDs, including those bought without prescription.⁶ If concurrent use is necessary, where appropriate, the use of a proton pump inhibitor may be considered for prophylaxis of NSAID-induced gastrointestinal damage.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, Rawlins M, Vessey M, Wainwright P. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. <i>BMJ</i> (1995) 310, 827–30. 2. Sorensen HT, Mellekjær L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin JK, Olsen JH. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. <i>Am J Gastroenterol</i> (2000) 95, 2218–24. 3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study; a

	<p>randomized controlled trial. <i>JAMA</i> (2000) 284, 1247–55.</p> <p>4. Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double-blind trial. <i>Gastroenterology</i> (2004) 127, 395–402.</p> <p>5. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastrointestinal safety. <i>Current Problems</i> (2002) 28, 5.</p> <p>6. Committee on Safety of Medicines/Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Reminder: Gastrointestinal toxicity of NSAIDs. <i>Current Problems</i> (2003) 29, 8.</p> <p>NSAIDs or Aspirin + SSRIs</p> <p>Resumo</p> <p>“SSRIs may increase the risk of bleeding, including upper gastrointestinal bleeding, and the risk appears to be further increased by concurrent use of NSAIDs and/or aspirin (including low-dose aspirin).”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “A retrospective study of the UK general practice research database identified 1651 cases of upper gastrointestinal bleeding diagnosed between 1993 and 1997. Concurrent use of an SSRI significantly increased the risk of bleeding threefold when compared with 10,000 controls. In addition, the concurrent use of an SSRI with an NSAID greatly increased the risk of upper gastrointestinal bleeding (relative risk of bleeding compared with non-use of either drug: 15.6 for SSRIs with NSAIDs, 3.7 for NSAIDs alone, and 2.6 for SSRIs alone); the use of SSRIs with low-dose aspirin was associated with a relative risk of 7.2. Another study found a significant association between the degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants and risk of hospital admission for abnormal bleeding. ¹” • “A retrospective cohort study in elderly patients taking antidepressants found a trend towards an increased risk of upper gastrointestinal bleeding for patients taking antidepressants with greater inhibition of serotonin reuptake. This association was statistically significant when controlled for previous upper gastrointestinal bleeding or age, and octogenarians, in particular, were at high risk. ²” • “Other studies or case reports have also found that SSRIs increase the risk of upper gastrointestinal bleeding, ³⁻⁶ and this effect is potentiated by the concurrent use of NSAIDs ^{3,4} or low-dose aspirin. ³” • “In contrast, some workers have disagreed with these results and found no evidence to suggest that SSRIs are more likely to cause gastrointestinal bleeding than other drugs. ⁷” • “Another study reported both SSRIs and NSAIDs were associated with a twofold increase in risk of gastrointestinal bleeding, but that the risk of bleeding was not substantially increased when both drugs were taken together (odds ratio for NSAIDs was 2.19, SSRIs was 2.63 and combined use was 2.93). ⁸” <p>Recomendação</p> <p>“Serotonin released by platelets plays an important role in haemostasis and there appears to be an association between the use of antidepressant drugs that interfere with serotonin reuptake and the occurrence of bleeding, including gastrointestinal bleeding. In addition, the concurrent use of an NSAID or aspirin (including low-dose aspirin) may potentiate the risk of bleeding. Therefore, the manufacturers of SSRIs advise caution in patients taking SSRIs with NSAIDs, aspirin or other drugs that affect coagulation or platelet function. Alternatives such as paracetamol (acetaminophen) or less gastrototoxic NSAIDs such as ibuprofen may be considered, but if the combination of an SSRI and NSAID cannot be avoided, prescribing of gastroprotective drugs such as proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists, or prostaglandin analogues should be considered, especially in elderly patients or those with a history of gastrointestinal</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

bleeding. Patients, particularly those taking multiple drugs that may cause bleeding, should be advised to seek informed medical opinion before using non-prescription drugs such as ibuprofen on a regular basis.”

Referências Bibliográficas

1. Meijer WE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RM, Leufkens HG, Egberts AC. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med* (2004) 164, 2367–70.
2. Van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* (2001) 323, 655–8.
3. Dalton SO, Johansen C, Mellekjær L, Nørgård B, Sørensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding. A population-based cohort study. *Arch Intern Med* (2003) 163, 59–64.
4. De Jong JCF, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol* (2003) 55, 591–5.
5. Ceylan ME, Alpsan-Omay MH. Bleeding induced by SSRIs. *Eur Psychiatry* (2005) 20, 570–1.
6. Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG, Chang KM, Lewis JD. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-associated bleeding: balancing the risk of treating hepatitis C-infected patients. *J Clin Psychiatry* (2003) 64, 1502–10.
7. Dunn NR, Pearce GL, Shakir SAW. Association between SSRIs and upper gastrointestinal bleeding. SSRIs are no more likely than other drugs to cause such bleeding. *BMJ* (2000) 320, 1405.
8. Tata LJ, Fortun PJ, Hubbard RB, Smeeth L, Hawkey CJ, Smith CJ, Whitaker HJ, Farrington CP, Card TR, West J. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* (2005) 22, 175–81.
9. De Abajo FJ, Rodríguez LAG, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding population based case-control study. *BMJ* (1999) 319, 1106–9.
10. Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med* (2006) 119, 113–6.
11. Dalton SO, Sørensen HT, Johansen C. SSRIs and upper gastrointestinal bleeding. What is known and how should it influence prescribing? *CNS Drugs* (2006) 20, 143–51.

Corticosteroids + NSAIDs

Resumo

“Corticosteroids or NSAIDs alone may be risk factors for gastrointestinal bleeding and ulceration. The concurrent use of NSAIDs and corticosteroids increases the risk of gastrointestinal bleeding and probably ulceration.”

Evidência Clínica

- “A retrospective study of more than 20 000 patients who had received corticosteroids found that the incidence of upper gastrointestinal bleeding was no greater than in the control group who had not received corticosteroids (bleeds occurred in 95 patients compared with 91 patients). However, the risk of bleeding was increased if the patients were also taking aspirin or other NSAIDs. ¹ This is consistent with the results of another study in patients taking prednisone and indometacin. ²”
- “A case control study reviewed 1415 patients aged 65 years or older, hospitalised between 1984 and 1986 for peptic ulcer or upper gastrointestinal haemorrhage of unknown cause, and 7063 control patients. The relative risk for the development of peptic ulcer disease was estimated to be 2 in those taking oral corticosteroids, and 4.4 in those taking corticosteroids with NSAIDs. It was estimated that patients taking corticosteroids with NSAIDs have a 15-fold greater risk for peptic ulcer disease than patients taking neither drug. ³”
- “Another study compared 1121 patients aged 60 or over who were admitted to hospital with bleeding peptic ulcers, with 989 control patients, to investigate factors other than NSAIDs that may have contributed to the risk of bleeding. ⁴ The risk was threefold greater for the use of corticosteroids alone, but when corticosteroids were used with NSAIDs, the risk was tenfold greater. ⁴”

		<p>Recomendação “NSAIDs alone increase the risk of gastrointestinal adverse effects.⁵⁻⁸ Most patients with NSAID-associated ulcers are elderly: this is because there is a greater prevalence of ulcer disease in the elderly, and they are more likely to be taking NSAIDs and be sensitive to them.⁷ A history of ulcer disease is a further risk factor.² Corticosteroids alone are reported not to be a risk factor in some studies,^{1,2,9} while other studies found they were a risk factor for gastrointestinal adverse effects.^{4,10} However, several studies have found that the risk of gastrointestinal adverse effects is increased by the combined use of corticosteroids and NSAIDs^{3-5,10} and caution with concurrent use has been suggested.³ It may be prudent to consider the use of gastroprotection in patients taking NSAIDs and corticosteroids, especially if they are elderly.”</p> <p>Referências Bibliográficas 1. Carson JL, Strom BL, Schinnar R, Sim E, Maislin G, Morse ML. Do corticosteroids really cause upper GI bleeding? <i>Clin Res</i> (1987) 35, 340A. 2. Emmanuel JH, Montgomery RD. Gastric ulcer and anti-arthritis drugs. <i>Postgrad Med J</i> (1971) 47, 227-32. 3. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. <i>Ann Intern Med</i> (1991) 114, 735-40. 4. Weil J, Langman MJS, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RFA, Brown TP, Vessey MP, Murphy M, Colin-Jones DG. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. <i>Gut</i> (2000) 46, 27-31. 5. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, Murphy M, Vessey MP, Colin-Jones DG. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. <i>Lancet</i> (1994) 343, 1075-9. 6. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, Rawlins M, Vessey M, Wainwright P. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. <i>BMJ</i> (1995) 310, 827-30. 7. Seager JM, Hawkey CJ. ABC of the upper gastrointestinal tract: indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs. <i>BMJ</i> (2001) 323, 1236-9. 8. CSM/MCA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastrointestinal (GI) safety. <i>Current Problems</i> (2002) 28, 5. 9. Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. <i>N Engl J Med</i> (1976) 294, 473-9. 10. Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. <i>N Engl J Med</i> (1983) 309, 21-4.</p> <p>Coumarins and related drugs + NSAIDs Resumo “Combined use of NSAIDs and coumarin anticoagulants increases the risk of gastrointestinal haemorrhage. Care is needed with the combination.”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “In a retrospective cohort study of patients hospitalised for peptic ulcer disease, combined current use of both oral anticoagulants and NSAIDs was associated with a marked increase in the risk of haemorrhagic peptic ulcer disease of 12.7 (95% confidence interval 6.3 to 25.7). This was much higher than the risk associated with NSAIDs alone or oral anticoagulants alone (both about a fourfold increased risk). In this study, about 10% of the hospitalisations for haemorrhagic peptic ulcer disease in patients taking anticoagulants were attributed to the concurrent use of NSAIDs. The oral anticoagulants used were the coumarins warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol, and the indanediones phenindione and anisindione. The NSAIDs used were nonacetylated salicylates, ibuprofen, indometacin, sulindac, naproxen, fenoprofen, piroxicam, tolmetin, and meclofenamate.^{1”} • “In a case-control study, patients taking warfarin who were admitted to hospital with upper gastrointestinal haemorrhage were significantly more likely to be taking non-selective NSAIDs (odds ratio 1.9). A similar increased risk was seen with the ‘coxibs’, celecoxib and rofecoxib.^{2”}
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<ul style="list-style-type: none"> • “Similarly, in a questionnaire-based study, 12.2% of patients taking acenocoumarol or phenprocoumon who had a bleeding complication were found to have used an NSAID in the previous month compared with only 2.5% of coumarin users who did not have a bleed (an increased relative risk of bleeding of 5.8). The NSAIDs used in the patients with bleeding complications were diclofenac (more than 50% patients), ibuprofen, indometacin, naproxen (all 10 to 12%), ketoprofen, piroxicam, and tiaprofenic acid (all 1 to 6%). The specific NSAIDs and the frequency of their use was similar in the patients without bleeds. ³” <p>Recomendação “The available data indicate that the risk of bleeding is increased if NSAIDs are used in patients taking coumarin or indanedione anticoagulants. For this reason, it would be prudent to avoid the unnecessary concurrent use of NSAIDs when simple analgesics will do. When concurrent use is necessary, extra caution may be appropriate.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. <i>Arch Intern Med</i> (1993) 153, 1665–70. 2. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. <i>Arch Intern Med</i> (2005) 165, 189–92. 3. Knijff-Dutmer EAJ, Schut GA, van de Laar MAFJ. Concomitant coumarin-NSAID therapy and risk for bleeding. <i>Ann Pharmacother</i> (2003) 37, 12–16.
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
Zarator 10mg	<p>Indicador 20</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Elevação da concentração plasmática de creatina fosfoquinase cpk (>10 vezes o limite superior do intervalo de referência), mioglobinemia e mioglobinúria.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de uma estatina sem a monitorização dos níveis de creatina fosfoquinase (cpk) antes de iniciar o tratamento em doentes com factores de risco para a rabdomiólise.</p>	<p>Martindale: Adverse effects “Myopathy, characterised by myalgia and muscle weakness and associated with increased creatine phosphokinase concentrations, has been reported, especially in patients taking statins concurrently with ciclosporin, fibric acid derivates or nicotinic acid. Rarely rhabdomyolysis with acute renal failure may develop.”</p> <p>Incidence of adverse effects</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Abnormal hepatic function and myalgia were 2 of the most frequently reported reactions with 36 and 48 reports respectively, including 5 reports of hepatitis and 2 of jaundice. Other muscle effects included 3 reports of myositis, 10 of myopathy and 7 reports of asymptomatic increases in serum creatina kinase concentrations.” • “Statins should not be given to patients with active liver disease or unexplained persistently raised serum-aminotransferase concentrations and should be discontinued if marketbor persistent increases in serum-aminotransferase concentrations occur. Some statins, should be used with caution in patients with severe renal impairment.” • “The association between muscle disorders and statins is well known.¹⁻⁸ Mild <i>myalgia</i> is relatively common, but <i>myositis</i> and <i>myopathy</i>, with elevation of creatine kinase, may also occur. <i>Rhabdomyolysis</i>,^{9,10} which involves severe muscle damage, substantial elevation of creatine kinase and myoglobulinuria leading to renal impairment, occurs more rarely, but has resulted in fatalities. Muscle toxicity is dose-related and the risk appears to be broadly similar with all of the currently-marketed statins;^{5,6,11} Patients with complex medical problems, including renal impairment and possibly endocrine disorders such as hypothyroidism, may be at increased risk of muscle toxicity.” <p>Referência Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. HMG CoA reductase inhibitors (statins) and myopathy. <i>Current Problems</i> 2002; 28: 8–9. Also available at: online (accessed 30/05/08) 2. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Fluvastatin and muscle disorders—a class effect. <i>Aust Adverse Drug React Bull</i> 1997; 16: 3. Also available at: online (accessed 30/05/08) 3. Ucar M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. <i>Drug Safety</i> 2000; 22: 441–57. PubMed 4. Omar MA, et al. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. <i>Ann Pharmacother</i> 2001; 35: 1096–1107. PubMed . 5. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. <i>Ann Pharmacother</i> 2002; 36: 288–95. PubMed 6. Pasternak RC, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. <i>Circulation</i> 2002; 106: 1024–8. PubMed Also available at: online (accessed 30/05/08) 7. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Risk factors for myopathy and rhabdomyolysis with the statins. <i>Aust Adverse Drug React Bull</i> 2004; 23: 2. Also available at: online (accessed 30/05/08) 8. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. <i>Am J Med</i> 2004; 116: 408–16. PubMed 9. Graham DJ, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. <i>JAMA</i> 2004; 292: 2585–90. PubMed 10. Antons KA, et al. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. <i>Am J Med</i> 2006; 119: 400–9. PubMed 11. Staffa JA, et al. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. <i>N Engl J Med</i> 2002; 346: 539–540. PubMed

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley's ou Martindale
<p>Zarator 10mg</p>	<p>Indicador 21 (Monitorização)</p> <p>Resultado: Elevação dos níveis de cpk (>5 vezes o limite superior do intervalo de referência) ou miopatia ou rabdomiólise.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de uma estatina num doente com dores musculares, câibras ou fraqueza, especialmente quando acompanhadas de mal-estar ou febre, sem monitorização do cpk.</p>	<p>Martindale</p> <p>Adverse effects “Myopathy, characterised by myalgia and muscle weakness and associated with increased creatine phosphokinase concentrations, has been reported, especially in patients taking statins concurrently with ciclosporin, fibric acid derivates or nicotinic acid. Rarely rhabdmyolysis with acute renal failure may develop.”</p> <p>Incidence of adverse effects “Abnormal hepatic function and myalgia were 2 of the most frequently reported reactions with 36 and 48 reports respectively, including 5 reports of hepatitis and 2 of jaundice. Other muscle effects included 3 reports of myositis, 10 of myopathy and 7 reports of asymptomatic increases in serum creatina kinase concentrations.”</p> <p>“Statins may cause myophathy and rhabdomyolisis, and particularly in patients taking drugs that increase plasma concentrations of the statin; the statin should be discontinued if creatine phosphokinase increases significantly or if myopathy is diagnosed.”</p> <p>“The UK CSM¹ and a joint committee of the American College of Cardiology, American Heart Association, and National Heart, Lung and Blood Institute,⁶ have both advised that patients treated with statins should consult their doctor if they develop muscle pain, tenderness, or weakness and that treatment should be stopped if muscle toxicity occurs or is suspected clinically or if creatine phosphokinase is markedly raised or progressively rising.”</p> <p>Referência Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Committee on Safety of Medicines/Medicines Control Agency. HMG CoA reductase inhibitors (statins) and myopathy. <i>Current Problems</i> 2002; 28: 8-9. Also available at: online (accessed 30/05/08) 2. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Fluvastatin and muscle disorders—a class effect. <i>Aust Adverse Drug React Bull</i> 1997; 16: 3. Also available at: online (accessed 30/05/08) 3. Ucar M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. <i>Drug Safety</i> 2000; 22: 441-57. PubMed 4. Omar MA, et al. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. <i>Ann Pharmacother</i> 2001; 35: 1096-1107. PubMed 5. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. <i>Ann Pharmacother</i> 2002; 36: 288-95. PubMed 6. Pasternak RC, et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. <i>Circulation</i> 2002; 106: 1024-8. PubMed Also available at: online (accessed 30/05/08)

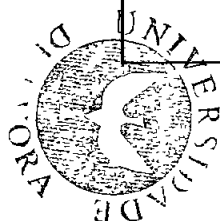
RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley`s ou Martindale
Zarator 10mg	<p>Indicador 22</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Intoxicação digitálica (anorexia ou náuseas e vômitos ou diarreia ou perturbações visuais ou fadiga ou sonolência ou confusão ou arritmias ou delírio ou alucinações).</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de digoxina e atorvastatina sem monitorização da digoxinémia.</p>	<p>Stockley`s Resumo “Atorvastatin, fluvastatin and simvastatin cause small but probably clinically unimportant increases in the serum levels of digoxin. Pravastatin and rosuvastatin appear to have no effect on digoxin pharmacokinetics”</p> <p>Evidência Clínica (a) Atorvastatina “Digoxin 250 micrograms daily was given to 24 healthy subjects for 10 days, with atorvastatin 10 or 80 mg daily for a further 10 days. The mean steady-state digoxin levels were unaffected by atorvastatin 10 mg, but atorvastatin 80 mg caused a 20% rise in maximum digoxin levels and a 15% rise in its AUC. ¹”</p> <p>(b) Fluvastatina “In a crossover study in 18 patients, fluvastatin 40 mg caused no significant changes in the pharmacokinetics of digoxin 100 to 375 micrograms daily. ²Another similar study in patients found changes of up to 15% in maximum plasma digoxin levels and clearance, but these were not considered to be clinically relevant. ³”</p> <p>(c) Pravastatina “Pravastatin 20 mg daily for 9 days had no significant effect on the steady-state levels of digoxin 200 micrograms daily in 18 healthy subjects. ⁴”</p> <p>(d) Rosuvastatina In a randomised study, 18 healthy subjects were given rosuvastatin 40 mg daily or placebo for 12 days, with a single 500-microgram dose of digoxin on day 8. The absorption, renal excretion, AUC and maximum serum levels of digoxin were unaffected by rosuvastatin. ⁵</p> <p>(e) Simvastatina “Plasma digoxin levels can be slightly raised, by about 0.3 nanograms/mL, by simvastatin but this appears to be of little or no clinical importance. ⁶”</p> <p>Recomendação “The small changes seen in the digoxin levels with statins seem unlikely to be clinically relevant in most patients.”</p> <p>References 1. Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, Wu X, Reyner EL, Zegarac EA, Randinitis EJ, Whitfield L. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. <i>J Clin Pharmacol</i> (2000) 40, 91–8. 2. Smith HT, Jokubaitis LA, Troendle AJ, Hwang DS, Robinson WT. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. <i>Am J Hypertens</i> (1993) 6 (Suppl), 375S–382S. 3. Garnett WR, Venitz J, Wilkens RC, Dimenna G. Pharmacokinetic effects of fluvastatin in patients chronically receiving digoxin. <i>Am J Med</i> (1994) 96 (Suppl 6A), 84S–86S. 4. Triscari J, Swanson BN, Willard DA, Cohen AI, Devault A, Pan HY. Steady state serum concentrations of pravastatin and digoxin when given in combination. <i>Br J Clin Pharmacol</i> (1993) 36, 263–5. 5. Martin PD, Kemp J, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW. No effect of rosuvastatin on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. <i>J Clin Pharmacol</i> (2002) 42, 1352–7. 6. Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. <i>Am J Health-Syst Pharm</i> (1995) 52, 1639–45. 7. Sakaeda T, Takara K, Kakumoto M, Ohmoto N, Nakamura T, Iwaki K, Tanigawara Y, Okumura K. Simvastatin and lovastatin, but not pravastatin, interact with MDR1. <i>J Pharm Pharmacol</i> (2002) 54, 419–23.</p>

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
Fosavance	<p>Indicador 23</p> <p>(Prescrição)</p> <p>Resultado: Ulceração orofaríngea.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ácido alendrónico sem advertir o doente para: - engolir o comprimido com um copo cheio de água (pelo menos 200ml), só após o levantar de manhã; - não deve mastigar o comprimido nem deixar que este se dissolva na boca; - não deve deitar-se até à ingestão da primeira refeição do dia, que deverá ser pelo menos 30 minutos após a toma do comprimido.</p>	<p>Martindale: Adverse effects, treatment and precautions “Gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, dyspepsia, diarrhoea or constipation are the most frequent adverse effects with alendronate. Several oesophagitis, erosions, ulceration, and stricture have occurred; patients should be advised to stop taking the tablets and seek medical attention if they develop symptoms such as dysphagia, new or worsening heartburn, pain on swallowing, or retrosternal pain. Peptic ulceration has also been reported. Alendronate should not be given to patients with abnormalities of the oesophagus or other factors that might delay oesophageal emptying, or. It those unable to stand or sit upright for at least 30 minutes. It should be used with caution in patients with upper gastrointestinal abnormalities. To minimise the risk of oesophageal reactions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients should be instructed to swallow alendronate tablets whole with plenty of water (not less than 200ml), in an upright position (standing or sitting). - Tablets should be taken on rising for the day , on an empty stomach, at least 30 minutes before breakfast and any other oral medication - Patients should be remain upright after taking the tablets, and should not lie down before eating the first meal of day. - Alendronate should not be taken at bedtime, or before getting up for the day.” <p>“Between September 1995 and March 1996 the UK CSM had received 10 reports of adverse effects on the oesophagus in patients receiving alendronate sodium.¹ Of these, 4 were of oesophageal reflux, 4 of oesophagitis, and 2 of oesophageal ulceration. As of March 1996, worldwide an estimated 475 000 patients had received alendronate and 199 patients had oesophageal reactions reported to the manufacturer, of which 51 were serious or severe.² Endoscopic findings included erosions, ulcerations, exudative inflammation, and thickening of the oesophagus. Bleeding was rare, and oesophageal perforation was not reported. Most oesophageal reactions occurred within 1 week to 2 months of starting alendronate therapy. Recovery occurred when alendronate was stopped; however, it was considered important that patients be followed up for the possible development of strictures.² In about 60% of the cases where the information was available, alendronate had not been taken in accordance with the precautions for use The CSM subsequently noted³ that it had continued to receive reports of reactions; by July 1998 there had been 97 reports in the UK, in 1 case associated with a fatality. It was estimated that 1 to 2% of patients might experience oesophageal reactions even when following the precautions for use. Some have reported a much higher incidence of unacceptable upper gastrointestinal symptoms in clinical practice.⁴ However, a large placebo-controlled trial of alendronate did not find any increase in upper gastrointestinal events in patients taking alendronate.⁵</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CSM/MCA. Oesophageal reactions with alendronate sodium (Fosamax). <i>Current Problems</i> 1996; 22: 5. Available at: online (accessed 23/07/08) 2. de Groen PC, <i>et al.</i> Esophagitis associated with the use of alendronate. <i>N Engl J Med</i> 1996; 335: 1016–21. PubMed 3. CSM/MCA. Reminder: severe oesophageal reactions with alendronate sodium (Fosamax). <i>Current Problems</i> 1998; 24: 13. Also available at: online (accessed 25/05/06) 4. Kelly R, Taggart H. Incidence of gastrointestinal side effects due to alendronate is high in clinical practice. <i>BMJ</i> 1997; 315: 1235. PubMed 5. Bauer DC, <i>et al.</i> Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. <i>Arch Intern Med</i> 2000; 160: 517–25. PubMed

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
Fosavance	<p>Indicador 24 (Dispensa)</p> <p>Resultado: Ulceração orofaríngea.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Dispensa de ácido alendronico, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem advertir o doente para:</p> <ul style="list-style-type: none"> - engolir o comprimido com um copo cheio de água (pelo menos 200ml), só após o levantar de manhã; - não deve mastigar o comprimido nem deixar que este se dissolva na boca; - não deve deitar-se até à ingestão da primeira refeição do dia, que deverá ser pelo menos 30 minutos após a toma do comprimido. 	<p>Martindale: Adverse effects, treatment and precautions “Gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, dyspepsia, diarrhoea or constipation are the most frequent adverse effects with alendronate. Several oesophagitis, erosions, ulceration, and stricture have occurred; patients should be advised to stop taking the tablets and seek medical attention if they develop symptoms such as dysphagia, new or worsening heartburn, pain on swallowing, or retrosternal pain. Peptic ulceration has also been reported. Alendronate should not be given to patients with abnormalities of the oesophagus or other factors that might delay oesophageal emptying. It those unable to stand or sit upright for at least 30 minutes. It should be used with caution in patients with upper gastrointestinal abnormalities. To minimise the risk of oesophageal reactions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients should be instructed to swallow alendronate tablets whole with plenty of water (not less than 200ml), in an upright position (standing or sitting). - Tablets should be taken on rising for the day, on an empty stomach, at least 30 minutes before breakfast and any other oral medication - Patients should remain upright after taking the tablets, and should not lie down before eating the first meal of day. - Alendronate should not be taken at bedtime, or before getting up for the day.” <p>Effects on the oesophagus “Between September 1995 and March 1996 the UK CSM has received 10 reports of adverse effects on the oesophagus the patients receiving alendronate sodium. Of these, 4 were of oesophageal reflux, 4 of oesophagitis, and 2 oesophageal ulceration. As of March 1996, worldwide an estimated 475000 patients had received alendronate and 199 patients had oesophageal reactions reported to the manufacturer of which 51 were serious or severe. Most oesophageal reactions occurred within 1 week to 2 months of starting alendronate therapy. Recovery occurred when alendronate was stopped. In about 60% of the cases where the information was available, alendronate had not been taken in accordance with the precautions for use.” The CSM subsequently noted³ that it had continued to receive reports of reactions; by July 1998 there had been 97 reports in the UK, in 1 case associated with a fatality. It was estimated that 1 to 2% of patients might experience oesophageal reactions even when following the precautions for use. Some have reported a much higher incidence of unacceptable upper gastrointestinal symptoms in clinical practice.⁴ However, a large placebo-controlled trial of alendronate did not find any increase in upper gastrointestinal events in patients taking alendronate.⁵</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CSM/MCA. Oesophageal reactions with alendronate sodium (Fosamax). <i>Current Problems</i> 1996; 22: 5. Available at: online (accessed 23/07/08) 2. de Groen PC, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. <i>N Engl J Med</i> 1996; 335: 1016–21. PubMed 3. CSM/MCA. Reminder: severe oesophageal reactions with alendronate sodium (Fosamax). <i>Current Problems</i> 1998; 24: 13. Also available at: online (accessed 25/05/06) 4. Kelly R, Taggart H. Incidence of gastrointestinal side effects due to alendronate is high in clinical practice. <i>BMJ</i> 1997; 315: 1235. PubMed 5. Bauer DC, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. <i>Arch Intern Med</i> 2000; 160: 517–25. PubMed

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley`s ou Martindale
Fosavance	<p>Indicador 25</p> <p>(Prescrição)</p> <p>Resultado: Lesões esofágicas (esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas).</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ácido alendrónico sem aconselhar o doente a interromper o tratamento e consultar o seu médico, no caso de desenvolver sintomas de irritação esofágica como: disfasia ou dor ao engolir ou dor retroesternal ou início de pirose ou agravamento desta.</p>	<p>Martindale:</p> <p>Adverse effects, treatment and precautions “Gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, dyspepsia, diarrhoea or constipation are the most frequent adverse effects with alendronate. Several oesophagitis, erosions, ulceration, and stricture have occurred; patients should be advised to stop taking the tablets and seek medical attention if they develop symptoms such as dysphagia, new or worsening heartburn, pain on swallowing, or retrosternal pain. Peptic ulceration has also been reported. Alendronate should not be given to patients with abnormalities of the oesophagus or other factors that might delay oesophageal emptying.”</p> <p>Effects on the oesophagus “Between September 1995 and March 1996 the UK CSM has received 10 reports of adverse effects on the oesophagus the patients receiving alendronate sodium. Of these, 4 were of oesophageal reflux, 4 of oesophagitis, and 2 oesophageal ulceration. As of March 1996, worldwide an estimated 475000 patients had received alendronate and 199 patients had oesophageal reactions reported to the manufacturer of which 51 were serious or severe. Most oesophageal reactions occurred within 1 week to 2 months of starting alendronate therapy. Recovery occurred when alendronate was stopped. In about 60% of the cases where the information was available, alendronate had not been taken in accordance with the precautions for use.”</p> <p>The CSM subsequently noted³ that it had continued to receive reports of reactions; by July 1998 there had been 97 reports in the UK, in 1 case associated with a fatality. It was estimated that 1 to 2% of patients might experience oesophageal reactions even when following the precautions for use. Some have reported a much higher incidence of unacceptable upper gastrointestinal symptoms in clinical practice.⁴ However, a large placebo-controlled trial of alendronate did not find any increase in upper gastrointestinal events in patients taking alendronate.⁵</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CSM/MCA. Oesophageal reactions with alendronate sodium (Fosamax). <i>Current Problems</i> 1996; 22: 5. Available at: online (accessed 23/07/08) 2. de Groen PC, <i>et al.</i> Esophagitis associated with the use of alendronate. <i>N Engl J Med</i> 1996; 335: 1016–21. PubMed 3. CSM/MCA. Reminder: severe oesophageal reactions with alendronate sodium (Fosamax). <i>Current Problems</i> 1998; 24: 13. Also available at: online (accessed 25/05/06) 4. Kelly R, Taggart H. Incidence of gastrointestinal side effects due to alendronate is high in clinical practice. <i>BMJ</i> 1997; 315: 1235. PubMed 5. Bauer DC, <i>et al.</i> Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. <i>Arch Intern Med</i> 2000; 160: 517–25. PubMed

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley's ou Martindale
Fosavance	<p>Indicador 26</p> <p>(Dispensa)</p> <p>Resultado: Lesões esofágicas (esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas).</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Dispensa de ácido alendrónico, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem aconselhar o doente a interromper o tratamento e consultar o seu médico no caso de, desenvolver sintomas de irritação esofágica como, disfasia ou dor ao engolir ou dor retroesternal ou início de pirose ou agravamento desta.</p>	<p>Martindale:</p> <p>Adverse effects, treatment and precautions “Gastrointestinal symptoms such as abdominal pain, dyspepsia, diarrhoea or constipation are the most frequent adverse effects with alendronate. Several oesophagitis, erosions, ulceration, and stricture have occurred; patients should be advised to stop taking the tablets and seek medical attention if they develop symptoms such as dysphagia, new or worsening heartburn, pain on swallowing, or retrosternal pain. Peptic ulceration has also been reported. Alendronate should not be given to patients with abnormalities of the oesophagus or other factors that might delay oesophageal emptying.”</p> <p>Effects on the oesophagus “Between September 1995 and March 1996 the UK CSM has received 10 reports of adverse effects on the oesophagus the patients receiving alendronate sodium. Of these, 4 were of oesophageal reflux, 4 of oesophagitis, and 2 oesophageal ulceration. As of March 1996, worldwide an estimated 475000 patients had received alendronate and 199 patients had oesophageal reactions reported to the manufacturer of which 51 were serious or severe. Most oesophageal reactions occurred within 1 week to 2 months of starting alendronate therapy. Recovery occurred when alendronate was stopped. In about 60% of the cases where the information was available, alendronate had not been taken in accordance with the precautions for use.” The CSM subsequently noted³ that it had continued to receive reports of reactions; by July 1998 there had been 97 reports in the UK, in 1 case associated with a fatality. It was estimated that 1 to 2% of patients might experience oesophageal reactions even when following the precautions for use. Some have reported a much higher incidence of unacceptable upper gastrointestinal symptoms in clinical practice.⁴ However, a large placebo-controlled trial of alendronate did not find any increase in upper gastrointestinal events in patients taking alendronate.⁵</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CSM/MCA. Oesophageal reactions with alendronate sodium (Fosamax). <i>Current Problems</i> 1996; 22: 5. Available at: online (accessed 23/07/08) 2. de Groen PC, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. <i>N Engl J Med</i> 1996; 335: 1016-21. PubMed 3. CSM/MCA. Reminder: severe oesophageal reactions with alendronate sodium (Fosamax). <i>Current Problems</i> 1998; 24: 13. Also available at: online (accessed 25/05/06) 4. Kelly R, Taggart H. Incidence of gastrointestinal side effects due to alendronate is high in clinical practice. <i>BMJ</i> 1997; 315: 1235. PubMed 5. Bauer DC, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. <i>Arch Intern Med</i> 2000; 160: 517-25. PubMed



RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
Fosavance	<p>Indicador 27</p> <p>(Prescrição)</p> <p>Resultado: Osteonecrose do maxilar.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ácido alendrónico em doentes com factores de risco concomitantes corticosteróides, higiene dentária insuficiente, doença periodontal), sem a realização de exame dentário com odontologia preventiva apropriada.</p>	<p>Martindale:</p> <p>Dental care “Osteonecrosis of the jaw has been reported in a few patients receiving bisphosphonates. Of the published cases most were associated with intravenous pamidronate or zoledronate, although a few have followed oral therapy with alendronate or risedronate. In over 80% of cases the effect followed dental surgery. The adverse Drug Reactions Advisory Committee in Australia has recommended that all patients scheduled to receive intravenous bisphosphonates should have a dental review, and that any dental procedures be completed before beginning the drug.”</p> <p>Effects on the musculoskeletal system “Osteonecrosis of the jaw has been reported with the use of some bisphosphonates.⁵⁻¹² The majority of reports have been in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates who were also receiving chemotherapy and corticosteroids. However, osteonecrosis has also been reported in patients receiving oral bisphosphonates for osteoporosis or Paget’s disease. Most cases have been associated with dental procedures such as tooth extraction, and many patients had local infection including osteomyelitis.^{10,11,13,14} Presenting features may include altered local sensation, maxillofacial pain, toothache, denture sore spots, loose teeth, exposed bone or impaired healing, recurrent or persistent soft tissue infection in the oral cavity, and marked oral odour.^{11”}</p> <p>“A history of underlying dental problems, such as infection, dental extraction, or maxillofacial surgery may exacerbate the problem.⁵ Other <i>risk</i> factors include oral trauma, periodontitis, and poor dental hygiene.¹⁵ For recommendations on dental care in patients prescribed intravenous bisphosphonates.”</p> <p>“Length of exposure was found to correlate with development of osteonecrosis,^{13,16,17} although some cases have occurred only a few months after bisphosphonate use.¹³ There is also some evidence for a dose-response relationship,¹² and a reduced incidence of osteonecrosis has been reported after a reduction in the frequency of intravenous bisphosphonate infusions from monthly to 3-monthly.¹⁸ Furthermore, the type of bisphosphonate used may affect the risk; intravenous use of bisphosphonates containing an aminoterminal group of a nitrogen-containing side-chain appear to present the highest risk,¹³ and there is some suggestion that the risk may be higher with zoledronate than with pamidronate.^{5,16} The incidence appears to be higher in patients with multiple myeloma,^{5,13,16} and elderly myeloma patients may be at increased risk.^{13,17”}</p> <p>“The <i>mechanism</i> by which bisphosphonates induce osteonecrosis has not been fully elucidated. Avascular necrosis of the hip has been reported; it is possible that osteonecrosis may be a systemic bone disease with initial manifestation in the jaw.¹⁷ A case of osteonecrosis of the auditory canal has been reported;¹⁹ the patient had concurrent osteonecrosis of the jaw.”</p> <p>“The Adverse Drug Reactions Advisory Committee in Australia has recommended that all patients scheduled to receive intravenous bisphosphonates should have a dental review,²⁰ and that any dental procedures be completed before beginning the drug.^{20,21}</p>

Furthermore, health professionals should be aware of the presenting clinical features of osteonecrosis.²¹ In the UK, the Commission on Human Medicines has recommended that a dental review should be considered before bisphosphonate treatment in patients with risk factors such as cancer, chemotherapy, corticosteroid therapy, or poor oral hygiene.²² Licensed information for some bisphosphonates has been amended in a number of countries to include similar warnings.²³

Referências Bibliográficas

1. FDA. Information for healthcare professionals: Bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa) (issued 07/01/08). Available at: online (accessed 19/01/09).
2. Strampel W, *et al.* Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Drug Safety* 2007; **30**: 755–63. PubMed
3. Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Pract* 2007; **13**: 223–9. PubMed
4. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006; **17**: 897–907. PubMed
5. Durie BGM, *et al.* Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; **353**: 99–100. PubMed
6. Migliorati CA. Bisphosphonates [sic] and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 4253–4. PubMed
7. Ruggiero SL, *et al.* Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; **62**: 527–34. PubMed
8. Carter G, *et al.* Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005; **182**: 413–15. PubMed
9. Gibbs SDJ, *et al.* Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. *Med J Aust* 2005; **183**: 549–50. PubMed
10. CHM/MHRA. Osteonecrosis of the jaw with bisphosphonates. *Current Problems* 2006; **31**: 4–5. Also available at: online (accessed 23/07/08)
11. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Osteonecrosis of the jaw (ONJ) with bisphosphonates. *Aust Adverse Drug React Bull* 2006; **25**: 14. Also available at: online (accessed 28/11/06)
12. Krueger CD, *et al.* Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Ann Pharmacother* 2007; **41**: 276–84. PubMed
13. Migliorati CA, *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; **7**: 508–14. PubMed
14. Woo S-B, *et al.* Narrative review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; **144**: 753–61. PubMed Correction. *ibid.*; **145**: 235. [title]
15. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw—do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 2006; **355**: 2278–81. PubMed
16. Bamias A, *et al.* Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 8580–7. PubMed
17. Badros A, *et al.* Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 945–52. PubMed
18. Hegarty A, *et al.* Bisphosphonate-related osteochemonecrosis of the jaws. *Br J Hosp Med* 2008; **69**: 158–62. PubMed
19. Polizzotto MN, *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol* 2006; **132**: 114. PubMed
20. Badros A, *et al.* Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 5904–9. PubMed Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Adverse Drug React Bull* 2005; **24**: 3. Also available at: online (accessed 30/11/06)
21. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Osteonecrosis of the jaw (ONJ) with bisphosphonates. *Aust Adverse Drug React Bull* 2006; **25**: 14. Also available at: online (accessed 30/11/06)
22. CHM/MHRA. Osteonecrosis of the jaw with bisphosphonates. *Current Problems* 2006; **31**: 4–5. Also available at: online (accessed 23/07/08)
23. Tarassoff P, Hei Y-J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; **353**: 101–102. Correction. *ibid.*; 2728.

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley's ou Martindale
Fosavance	<p>Indicador 28</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Hipocalcémia sintomática.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ácido alendrónico em doentes com perturbações que afectam o metabolismo dos sais minerais (deficiência em vitamina D e hipoparatiroidismo), sem tratamento destas alterações antes de iniciar o fármaco, bem como correcção da hipocalcémia e monitorização do cálcio sérico e dos sintomas que resultam da hipocalcémia durante a terapêutica.</p>	<p>Martindale:</p> <p>“Disturbances in serum electrolytes may occur, most commonly hypocalcaemia and hypophosphataemia. Existing hypocalcaemia or other disturbances of bone and mineral metabolism should be effectively treated before starting bisphosphonate therapy. Adequate intake of calcium and vitamin D is important, and supplementation may be needed if dietary intake is insufficient.”</p>

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
<p>Adalat CR 30</p>	<p>Indicador 29 (Monitorização)</p> <p>Resultado: Hipotensão grave (síncope).</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de nifedipina e β-bloqueadores sem monitorização da pressão arterial.</p>	<p>Stockley’s</p> <p>Resumo “Severe hypotension and heart failure have occurred rarely when a beta blocker was given with nifedipine”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Nifedipine 10 mg three times daily did not alter the pharmacokinetics of atenolol 100 mg daily, ^{1,2} betaxolol, ³ metoprolol 100 mg twice daily ^{1,2} or propranolol 80 mg twice daily. ¹ A single-dose study also found no pharmacokinetic interaction between nifedipine and atenolol. ^{4”} • “However, another study found that nifedipine 10 mg three times daily caused an increase in the peak plasma level and AUC of propranolol 80 mg twice daily of 56% and 23%, respectively. ^{3”} • “Another study found that the absorption of a single-dose of propranolol appeared to be faster, leading to higher initial concentrations, when it was given after nifedipine. ⁷ Regardless of the pharmacokinetic changes, none of these studies in healthy subjects found any adverse haemodynamic effects from the combination of nifedipine and these beta blockers. ^{4,5,6”} • “Similarly, in studies in patients with normal left ventricular function there was no evidence of adverse haemodynamic effects when nifedipine (single-dose sublingual ^{8,9} or intravenously, ¹⁰ or daily dose orally ¹⁰) was given with atenolol, ¹⁰ celiprolol ⁹ or propranolol. ^{8,10”} • “However, there are a few earlier isolated case reports of hypotension and heart failure with the combination. Two patients with angina taking alprenolol or propranolol developed heart failure when they were given nifedipine 10 mg three times daily. The signs of heart failure disappeared when the nifedipine was withdrawn. ¹⁰ One out of 15 patients with hypertension and exertional angina progressively developed hypotension (90/60 mmHg) when given nifedipine 10 mg twice daily in addition to treatment with atenolol 50 mg daily and a diuretic for one month. ^{11”} • “A patient with angina taking propranolol 160 mg four times daily developed severe and prolonged hypotension (blood pressure initially not recordable, then 60 mmHg systolic) 18 days after nifedipine 10 mg three times daily was substituted for ‘isosorbide, and this may have been a factor that led to fatal myocardial infarction. ¹² Heart failure is also described in another patient with angina taking atenolol (and various other drugs) when nifedipine 20 mg three times daily was given. ^{13”} • “A patient developed hypotension and severe bradycardia on two occasions after being given her usual antihypertensive medication of labetalol and extended-release nifedipine crushed and given via a nasogastric tube. Crushing the nifedipine tablet altered its release characteristics so that the total dose was released quickly resulting in profound hypotension. The labetalol produced additional hypotensive effects and prevented a compensatory increase in heart rate. ^{14”} <p>Recomendação “The concurrent use of beta blockers and the dihydropyridine calcium-channel blockers is common, and normally valuable. However, isolated cases of severe hypotension and heart failure have been seen in a few patients taking beta blockers and nifedipine It has been suggested that those likely to be most at risk are patients with impaired left ventricular function ¹⁵ (which is a caution for the use of nifedipine anyway) and/or those taking beta blockers in high dosage. Bear this in mind. It should also be noted that the topical use of</p>

beta blockers (such as timolol eye drops) may reduce heart rate and blood pressure. Changes in the pharmacokinetics of the beta blockers and calcium-channel blockers may also occur, but these do not appear to be clinically important. It may also be worth noting that all but one of the cases of an adverse reaction with a beta blocker and nifedipine occurred with 'short-acting' formulations, which are now considered unsuitable for long-term management of angina or hypertension, since they are associated with larger variations in blood pressure and heart rate. The remaining case was associated with the incorrect use of an extended-release nifedipine preparation."

Referências Bibliográficas

1. Gangji D, Juvent M, Niset G, Wathieu M, Degreve M, Bellens R, Poortmans J, Degre S, Fitzsimons TJ, Herchuelz A. Study of the influence of nifedipine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of propranolol, metoprolol and atenolol. *Br J Clin Pharmacol* (1984) 17, 29S-35S.
2. Kendall MJ, Jack DB, Laughler SJ, Lobo J, Smith RS. Lack of a pharmacokinetic interaction between nifedipine and the β -adrenoceptor blockers metoprolol and atenolol. *Br J Clin Pharmacol* (1984) 18, 331-5.
3. Vinceneux Ph, Canal M, Domart Y, Roux A, Cascio B, Orofiamma B, Larribaud J, Flouvat B, Carbon C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between nifedipine and propranolol or betaxolol. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* (1986) 24, 153-8.
4. Rosenkranz B, Ledermann H, Frölich JC. Interaction between nifedipine and atenolol: pharmacokinetics and pharmacodynamics in normotensive volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* (1986) 8, 943-9.
5. Bauer LA, Murray K, Horn JR, Opheim K, Olsen J. Influence of nifedipine therapy on indocyanine green and oral propranolol pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* (1989) 37, 257-60.
6. Elkayam U, Roth A, Weber L, Kulick D, Kawanishi D, McKay C, Rahimtoola SH. Effects of nifedipine on hemodynamics and cardiac function in patients with normal left ventricular ejection fraction already treated with propranolol. *Am J Cardiol* (1986) 58, 536-40.
7. Silke B, Verma SP, Guy S. Hemodynamic interactions of a new beta blocker, celiprolol, with nifedipine in angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther* (1991) 5, 681-8.
8. Rowland E, Razis P, Sugrue D, Krikler DM. Acute and chronic haemodynamic and electrophysiological effects of nifedipine in patients receiving atenolol. *Br Heart J* (1983) 50, 383-9.
9. Vetrovec GW, Parker VE. Nifedipine, beta blocker interaction: effect on left ventricular function. *Clin Res* (1984) 32, 833A.
10. Anastassiades CJ. Nifedipine and beta-blocker drugs. *BMJ* (1980) 281, 1251-2.
11. Opie LH, White DA. Adverse interaction between nifedipine and β -blockade. *BMJ* (1980) 281, 1462.
12. Staffurth JS, Emery P. Adverse interaction between nifedipine and beta-blockade. *BMJ* (1981) 282, 225.
13. Robson RH, Vishwanath MC. Nifedipine and beta-blockade as a cause of cardiac failure. *BMJ* (1982) 284, 104.
14. Schier JG, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine. *Ann Pharmacother* (2003) 37, 1420-3.
15. Brooks N, Cattell M, Pigeon J, Balcon R. Unpredictable response to nifedipine in severe cardiac failure. *BMJ* (1980) 281, 1324.

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley`s ou Martindale
<p>Adalat CR 30</p>	<p>Indicador 30 (Monitorização)</p> <p>Resultado: Intoxicação digitálica (anorexia ou náuseas e vômitos ou diarreia ou perturbações visuais ou fadiga ou sonolência ou confusão ou arritmias ou delírio ou alucinações).</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de nifedipina e digoxina sem monitorização da digoxinémia.</p>	<p>Stockley`s</p> <p>Resumo “Serum digoxin levels are normally unchanged or increased only to a small extent by nifedipine. However, one unexplained and conflicting study indicated that a 45% rise could occur. Digoxin appears not to interact.”</p> <p>Evidência Clínica</p> <p>Serum digoxin levels unchanged: “Three studies in 25 patients^{1,2,3} and other three studies in 28 healthy subjects^{4,5,6} showed that serum digoxin levels were not significantly altered by nifedipine 30 to 60 mg daily.” “Similarly, in another 3 studies, no significant changes in the pharmacokinetics of a single intravenous dose of digoxin were found in 6 patients⁷ or 16 healthy subjects^{8,9} taking nifedipine 40 to 90 mg daily.”</p> <p>Serum digoxin levels increased: “In one study, 12 healthy subjects nifedipine 30 mg increased the plasma levels of digoxin 375 micrograms daily by 45% (from 0.505 to 0.734 nanograms/mL) over 14 days.”¹⁰ “In a study in 7 healthy subjects, nifedipine 15 to 60 mg daily increased the levels of digoxin 250 micrograms twice daily by a modest 15%.”¹¹ “In one study, Nifedipine 20 mg twice daily increased the steady-state serum digoxin levels of 9 patients by 15% (from 0.87 to 1.04 nanograms/mL).¹² A 61% increase in serum digoxin levels was found in a study involving nifedipine in daily doses of 30 mg.”¹³</p> <p>Recomendação “The pharmacokinetic interaction of digoxin and nifedipine is well documented but the findings are inconsistent. The weight of evidence appears to be that serum digoxin levels are normally unchanged or only modestly increased by nifedipine. Concurrent use appears normally to be safe and effective.¹⁴ One report suggests that nifedipine has some attenuating effect on the digoxin-induced inotropism.¹⁵ Another points out that under some circumstances (renal impairment or pre-existing digoxin overdosage) some risk of an undesirable interaction still exists.¹¹ If undesirable bradycardia occurs in a patient taking digoxin and nifedipine consider measuring digoxin levels, and adjust the dose accordingly. Nifedipine appears not to interact with digoxin to a clinically significant extent.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwartz JB, Raizner A, Akers S. The effect of nifedipine on serum digoxin concentrations in patients. <i>Am Heart J</i> (1984) 107, 669–73. 2. Kuhlmann J, Marcin S, Frank KH. Effects of nifedipine and diltiazem on the pharmacokinetics of digoxin. <i>Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol</i> (1983) 324 (Suppl), R81. 3. Kuhlmann J. Effects of nifedipine and diltiazem on plasma levels and renal excretion of beta-acetyldigoxin. <i>Clin Pharmacol Ther</i> (1985) 37, 150–6. 4. Schwartz JB, Migliore PJ. Nifedipine does not alter digoxin level or clearance. <i>J Am Coll Cardiol</i> (1984) 3, 478. 5. Schwartz JB, Migliore PJ. Effect of nifedipine on serum digoxin concentration and renal clearance. <i>Clin Pharmacol Ther</i> (1984) 36, 19–24.

		<p>6. Pedersen KE, Madsen JL, Klitgaard NA, Kjoer K, Hvidt S. Non-interaction between nifedipine and digoxin. <i>Dan Med Bull</i> (1986) 33, 109–10.</p> <p>7. Garty M, Shamir E, Ilfeld D, Pitlik S, Rosenfeld JB. Non interaction of digoxin and nifedipine in cardiac patients. <i>J Clin Pharmacol</i> (1986) 26, 304–5.</p> <p>8. Koren G, Zylber-Katz E, Granit L, Levy M. Pharmacokinetic studies of nifedipine and digoxin co-administration. <i>Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol</i> (1986) 24, 39–42.</p> <p>9. Pedersen KE, Dorph-Pedersen A, Hvidt S, Klitgaard NA, Kjaer K, Nielsen-Kudsk F. Effect of nifedipine on digoxin kinetics in healthy subjects. <i>Clin Pharmacol Ther</i> (1982) 32, 562–5.</p> <p>10. Belz GG, Doering W, Munkes R, Matthews J. Interaction between digoxin and calcium antagonists and antiarrhythmic drugs. <i>Clin Pharmacol Ther</i> (1983) 33, 410–17.</p> <p>11. Kirch W, Hutt HJ, Dylewicz P, Graf KJ, Ohnhaus EE. Dose-dependence of the nifedipine-digoxin interaction? <i>Clin Pharmacol Ther</i> (1986) 39, 35–9.</p> <p>12. Kleinbloesem CH, van Brummelen P, Hillers J, Moolenaar AJ, Breimer DD. Interaction between digoxin and nifedipine at steady state in patients with atrial fibrillation. <i>Ther Drug Monit</i> (1985) 7, 372–6</p> <p>13. Halawa B, Mazurek W. Interakcja digoksyny i niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kwasu acetylosalicylowego i nifedipiny. <i>Pol Tyg Lek</i> (1982) 37, 1475–6.</p> <p>14. Cantelli I, Pavesi PC, Parchi C, Naccarella F, Bracchetti D. Acute hemodynamic effects of combined therapy with digoxin and nifedipine in patients with chronic heart failure. <i>Am Heart J</i> (1983) 106, 308–15.</p> <p>Hansen PB, Buch J, Rasmussen OJ, Waldorff S, Steiness E. Influence of atenolol and nifedipine on digoxin-induced inotropism in humans. <i>Br J Clin Pharmacol</i> (1984) 18, 817–22.</p>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
<p>Ventilan Inalador</p>	<p>Indicador 31</p> <p>(Prescrição)</p> <p>Resultado: Glaucoma agudo de ângulo fechado.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição concomitante de salbutamol e brometo de ipratrópio para nebulização sem aconselhar o doente a evitar o contacto da solução com os olhos.</p>	<p>Stockley’s</p> <p>Resumo “Acute angle-closure glaucoma developed rapidly in eight patients given nebulised ipratropium and salbutamol. Increased intra-ocular pressure has been reported in others, including one patient using an ipratropium metered-dose inhaler with nebulised salbutamol.”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “In one study, five patients with an acute exacerbation of chronic obstructive airways disease given nebulised ipratropium and salbutamol, developed acute angle-closure glaucoma, four of them within 1 to 36 hours of starting treatment. Two of the patients had a history of angle-closure glaucoma.”¹ • “In other 2 studies, three other similar cases of acute angle-closure glaucoma due to the concurrent use of salbutamol and ipratropium are reported elsewhere.”^{2,3} • “In other study, an increase in intra-ocular pressure has also been reported in other patients given both drugs by nebuliser.”⁴ • “One case of acute angle-closure glaucoma has been reported in a patient treated with inhaled ipratropium, via a metered-dose inhaler, and nebulised salbutamol.”⁵ <p>Recomendação “An established but uncommon interaction, which appears to occur mainly in patients receiving these drugs by nebuliser and those already predisposed to angle-closure.”The authors of the first report¹ advise care in the placing of the mask to avoid the escape of droplets (the use of goggles and continuing the application of any glaucoma treatment is also effective⁴) and, if possible, the avoidance of their concurrent use by nebuliser in patients predisposed to angle-closure glaucoma</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Shah P, Dhurjon L, Metcalfe T, Gibson JM. Acute angle closure glaucoma associated with nebulised ipratropium bromide and salbutamol. <i>BMJ</i> (1992) 304, 40–1. 2. Packe GE, Cayton RM, Mashoudi N. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. <i>Lancet</i> (1984) ii, 691. 3. Reuser T, Flanagan DW, Borland C, Bannerjee DK. Acute angle closure glaucoma occurring after nebulized bronchodilator treatment with ipratropium bromide and salbutamol. <i>J R Soc Med</i> (1992) 85, 499–500. 4. Kalra L, Bone M. The effect of nebulized bronchodilator therapy on intraocular pressures in patients with glaucoma. <i>Chest</i> (1988) 93, 739–41. 5. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined β-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. <i>Ann Emerg Med</i> (1994) 23, 884–7.

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley's ou Martindale
<p>Ventilan Inalador</p>	<p>Indicador 32</p> <p>(Dispensa)</p> <p>Resultado: Glaucoma agudo de ângulo fechado.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Dispensa de salbutamol e brometo de ipratrópio para nebulização, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem aconselhar o doente a evitar o contacto da solução com os olhos.</p>	<p>Stockley's</p> <p>Resumo "Acute angle-closure glaucoma developed rapidly in eight patients given nebulised ipratropium and salbutamol. Increased intra-ocular pressure has been reported in others, including one patient using an ipratropium metered-dose inhaler with nebulised salbutamol."</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • "In one study, five patients with an acute exacerbation of chronic obstructive airways disease given nebulised ipratropium and salbutamol, developed acute angle-closure glaucoma, four of them within 1 to 36 hours of starting treatment. Two of the patients had a history of angle-closure glaucoma." ¹ • "In other 2 studies, three other similar cases of acute angle-closure glaucoma due to the concurrent use of salbutamol and ipratropium are reported elsewhere." ^{2,3} • "In other study, an increase in intra-ocular pressure has also been reported in other patients given both drugs by nebuliser." ⁴ • "One case of acute angle-closure glaucoma has been reported in a patient treated with inhaled ipratropium, via a metered-dose inhaler, and nebulised salbutamol" ⁵ <p>Recomendação "An established but uncommon interaction, which appears to occur mainly in patients receiving these drugs by nebuliser and those already predisposed to angle-closure."The authors of the first report ¹ advise care in the placing of the mask to avoid the escape of droplets (the use of goggles and continuing the application of any glaucoma treatment is also effective ⁴) and, if possible, the avoidance of their concurrent use by nebuliser in patients predisposed to angle-closure glaucoma</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Shah P, Dhurjon L, Metcalfe T, Gibson JM. Acute angle closure glaucoma associated with nebulised ipratropium bromide and salbutamol. <i>BMJ</i> (1992) 304, 40-1. 2. Packe GE, Cayton RM, Mashoudi N. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. <i>Lancet</i> (1984) ii, 691. 3. Reuser T, Flanagan DW, Borland C, Bannerjee DK. Acute angle closure glaucoma occurring after nebulized bronchodilator treatment with ipratropium bromide and salbutamol. <i>J R Soc Med</i> (1992) 85, 499-500. 4. Kalra L, Bone M. The effect of nebulized bronchodilator therapy on intraocular pressures in patients with glaucoma. <i>Chest</i> (1988) 93, 739-41. 5. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined β-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. <i>Ann Emerg Med</i> (1994) 23, 884-7.

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley`s ou Martindale
<p>Ventilan Inalador</p>	<p>Indicador 33</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Hipocaliémia.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de agonistas β_2 concomitantemente com derivados xantínicos e/ou esteróides e/ou diuréticos sem monitorização da concentração sérica de potássio.</p>	<p>Stockley`s</p> <p>Agonistas β_2 + Depletores de Potássio</p> <p>Resumo: “Beta agonists (e.g. fenoterol, salbutamol (albuterol), terbutaline) can cause hypokalaemia. This can be increased by other potassium-depleting drugs such as the corticosteroids, diuretics (e.g. bendroflumethiazide, furosemide) and theophylline. The risk of serious cardiac arrhythmias in asthmatic patients may be increased.”</p> <p>Corticosteróides “The hypokalaemic effects of beta₂ agonists may be increased by corticosteroids. Twenty-four healthy subjects had a fall in their serum potassium levels when they were given either salbutamol (albuterol) 5 mg or fenoterol 5 mg by nebuliser over 30 minutes. The fall in potassium levels was increased after they took prednisone 30 mg daily for a week. The greatest fall (from 3.75 to 2.78 mmol/L) was found 90 minutes after fenoterol and prednisone were taken. The ECG effects observed included ectopic beats and transient T wave inversion, but no significant ECG disturbances were noted in these healthy subjects. ¹”</p> <p>Diuréticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • “The serum potassium level of 15 healthy subjects was measured after they were given inhaled terbutaline 5 mg with either a placebo, furosemide 40 mg daily, or furosemide 40 mg with triamterene 50 mg daily for 4 days. With terbutaline alone the potassium levels fell by 0.53 mmol/L; after taking furosemide as well they fell by 0.75 mmol/L; and after furosemide and triamterene they fell by 0.59 mmol/L. These falls were reflected in some ECG (T wave) changes. ²” • “After 7 days of treatment with bendroflumethiazide 5 mg daily the serum potassium levels of 10 healthy subjects had fallen by 0.71 mmol/L. After taking 100 micrograms to 2 mg of inhaled salbutamol (albuterol) as well, the levels fell by 1.06 mmol/L, to 2.72 mmol/L. ECG changes consistent with hypokalaemia and hypomagnesaemia were seen. ³” • “ In another study the same authors found that the addition of bendroflumethiazide 5 mg daily to inhaled salbutamol 2 mg further reduced serum potassium levels by 0.4 mmol/L, to 2.92 mmol/L. This reduction was abolished by the addition of triamterene 200 mg (serum potassium increased to 3.43 mmol/L) or spironolactone 100 mg (serum potassium increased to 3.53 mmol/L) but triamterene 50 mg only attenuated the effect of bendroflumethiazide (serum potassium 3.1 mmol/L). ECG effects with this combination were also reduced by the addition of triamterene or spironolactone. ⁴” • “Other diuretics that can cause potassium loss include bumetanide, furosemide, etacrynic acid, the thiazides, and many other related diuretics.” <p>Theophylline “The concurrent use of salbutamol (albuterol) or terbutaline and theophylline can cause an additional fall in serum potassium levels, and other beta₂ agonists will interact similarly”</p>

		<p>Recomendação “Established interactions. The CSM in the UK ⁵ advises that, as potentially serious hypokalaemia may result from beta₂ agonist therapy, particular caution is required in severe asthma, as this effect may be potentiated by theophylline and its derivatives, corticosteroids, diuretics, and by hypoxia. Hypokalaemia with concurrent use of thiazide and loop diuretics may be reduced or even abolished by the addition of spironolactone or high-dose triamterene. Plasma potassium levels should therefore be monitored in patients with severe asthma. Hypokalaemia may result in cardiac arrhythmias in patients with ischaemic heart disease and may also affect the response of patients to drugs such as the digitalis glycosides and antiarrhythmics. Note that the combined use of beta₂ agonists and corticosteroids in asthma is usually beneficial.”</p> <p>Referências Bibliográficas 1. Taylor DR, Wilkins GT, Herbison GP, Flannery EM. Interaction between corticosteroid and β-agonist drugs. Biochemical and cardiovascular effects in normal subjects. <i>Chest</i> (1992) 102, 519–24. 2. Newnham DM, McDevitt DG, Lipworth BJ. The effects of frusemide and triamterene on the hypokalaemic and electrocardiographic responses to inhaled terbutaline. <i>Br J Clin Pharmacol</i> (1991) 32, 630–2. 3. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Prior treatment with diuretic augments the hypokalemic and electrocardiographic effects of inhaled albuterol. <i>Am J Med</i> (1989) 86, 653–7. 4. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. <i>Chest</i> (1990) 98, 811–15. 5. Committee on Safety of Medicines. β₂ agonists, xanthines and hypokalaemia. <i>Current Problems</i> (1990) 28.</p> <p>Agonistas β₂ + Xantinas (Teofilina)</p> <p>Resumo “The concurrent use of xanthines such as theophylline and beta-agonist bronchodilators is a useful option in the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease, but potentiation of some adverse reactions can occur, the most serious being hypokalaemia and tachycardia, particularly with high-dose theophylline. Some patients may have a significant fall in serum theophylline levels if given oral or intravenous salbutamol.”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Pretreatment with oral theophylline for 9 days significantly increased the hypokalaemia and tachycardia caused by an infusion of salbutamol (4 micrograms/kg loading dose then 8 micrograms/kg for an hour) in healthy subjects. ¹ A potentially dangerous additive increase in heart rate of about 35 to 40% was seen in one study in 9 patients with COPD given infusions of aminophylline and salbutamol. ² • “Similarly, heart rate was significantly higher in 15 asthmatic children given single doses of oral theophylline and salbutamol (109 bpm) when compared with a control group given oral theophylline alone (91 bpm). ³” • “However, another study in 18 patients with COPD and heart disease found that neither the occurrence nor the severity of arrhythmias seemed to be changed when oral theophylline was given with inhaled salbutamol. ⁴” • “A 10-year-old girl given theophylline and salbutamol had a respiratory arrest, possibly related to hypokalaemia. ⁵”
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>Recomendação “Concurrent use is beneficial, but the reports outlined above illustrate some of the disadvantages and adverse effects that have been identified. In particular, it has been suggested that the use of intravenous beta agonists in acutely ill patients receiving theophylline may be hazardous because of the risk of profound hypokalaemia and cardiac arrhythmias. ^{1,6} Monitoring of serum potassium in these situations was suggested. ⁶ Moreover, the CSM in the UK particularly recommends monitoring potassium levels in those with severe asthma as the hypokalaemic effects of beta₂ agonists can be potentiated by theophylline and its derivatives, corticosteroids, diuretics and hypoxia. ⁷”</p> <p>Referências Bibliográficas 1. Whyte KF, Reid C, Addis GJ, Whitesmith R, Reid JL. Salbutamol induced hypokalaemia: the effect of theophylline alone and in combination with adrenaline. <i>Br J Clin Pharmacol</i> (1988) 25, 571–8. 2. Georgopoulos D, Wong D, Anthonisen NR. Interactive effects of systemically administered salbutamol and aminophylline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Am Rev Respir Dis</i> (1988) 138, 1499–1503. 3. Dawson KP, Fergusson DM. Effects of oral theophylline and oral salbutamol in the treatment of asthma. <i>Arch Dis Child</i> (1982) 57, 674–6. 4. Poukkula A, Korhonen UR, Huikuri H, Linnaluoto M. Theophylline and salbutamol in combination in patients with obstructive pulmonary disease and concurrent heart disease: effect on cardiac arrhythmias. <i>J Intern Med</i> (1989) 226, 229–34. 5. Epelbaum S, Benhamou PH, Pautard JC, Devoldere C, Kremp O, Piussan C. Arrêt respiratoire chez une enfant asthmatique traitée par bêta-2-mimétiques et théophylline. Rôle possible de l’hypokaliémie dans les décès subits des asthmatiques. <i>Ann Pediatr (Paris)</i> (1989) 36, 473–5. 6. Smith SR, Kendall MJ. Potentiation of the adverse effects of intravenous terbutaline by oral theophylline. <i>Br J Clin Pharmacol</i> (1986) 21, 451–3. 7. Committee on Safety of Medicines. β_2-Agonists, xanthines and hypokalaemia. <i>Current Problems</i> (1990) 28.</p>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley`s ou Martindale
<p>Ventilan inalador</p>	<p>Indicador 34</p> <p>(Prescrição)</p> <p>Resultado: Isquémia do miocárdio.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de salbutamol a doentes com doença coronária grave (doença coronária isquémica, arritmia ou insuficiência coronária grave) sem aconselhar a regressar em caso de dor no peito, dispneia ou outros sintomas de agravamento da doença coronária.</p>	<p>Martindale:</p> <p>“There longer-term effects if beta2 agonists on the cardiovascular system were also assessed and increased risk of adverse cardiovascular events due to sinus tachycardia was found. There was also a trend towards an increase in major adverse events heart including ventricular tachycardia, atrial fibrillation, syncope, congestive heart failure, myocardial infarction, cardiac arrest, and sudden death. Case control studies have also suggested that the use of inhaled beta2 agonists is associated with an increased risk of myocardial infarction, and another case control study found an increased risk of cardiac arrest in patients with asthma being treated with inhaled short-acting beta2 agonists, but not in those with COPD. Case control and cohort studies have also suggested that patients with pre-existing heart failure may be at increased risk of hospitalization from arrhythmias or exacerbation of heart failure with de use of beta2 agonists. A casual relationship cannot necessarily be established from these case-control and cohort studies, however, because the extent of beta2 agonists use could only be estimated from prescription record systems”.</p> <p>“The main adverse cardiac effect of salbutamol is tachycardia due to increased sympathetic effects on the cardiovascular system. Such tachycardia is dose dependent and is more common after systemic than inhaled therapy.</p> <p>“A meta-analysis¹ of randomised, placebo-controlled studies in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) confirmed that single doses of beta₂ agonists can cause an increase in heart rate and a reduction in potassium concentrations . The longer-term effects of beta₂ agonists on the cardiovascular system were also assessed and an increased risk of adverse cardiovascular events due to sinus tachycardia was found. There was also a trend towards an increase in major adverse events including ventricular tachycardia, atrial fibrillation, syncope, heart failure, myocardial infarction, cardiac arrest, and sudden death. Myocardial ischaemia has been reported in association with salbutamol when used to delay premature labour.²”</p> <p>“Eleven of 17 reports were considered serious, including one fatality. Most of these reports involved the use of parenteral formulations; none involved the use of inhaled salbutamol formulations for the relief of bronchospasm. However, there is some evidence that high doses of inhaled salbutamol can decrease coronary flow reserve, and might exacerbate ischaemia in patients with coronary artery disease.³”</p> <p>“Case-control studies^{4,5} have also suggested that the use of inhaled beta₂ agonists is associated with an increased risk of myocardial infarction, and another case-control study⁶ found an increased risk of cardiac arrest in patients with asthma being treated with inhaled short-acting beta₂ agonists, but not in those with COPD. In contrast, however, a cohort study⁷ of patients with COPD found no increase in the risk of myocardial infarction associated with the use of beta₂ agonists given by inhalation, nebulisation, or mouth. Case-control and cohort studies have also suggested that patients with pre-existing heart failure may be at increased risk of hospitalisation from arrhythmias⁸ or exacerbation of heart failure^{9, 10} with the use of beta₂ agonists.”</p>

		<p>“A causal relationship cannot necessarily be established from these case-control and cohort studies, however, because of confounding factors such as co-morbidity, and because the extent of beta₂ agonist use could only be estimated from prescription record systems.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Salpeter SR, <i>et al.</i> Cardiovascular effects of β-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. <i>Chest</i> 2004; 125: 2309–21. PubMed 2. GlaxoSmithKline, Canada. Health Canada endorsed important safety information on Ventolin® I.M. injection and Ventolin® I.V. infusion solution: for pregnant women & labour and delivery (issued 12th June 2007). Available at: online (accessed 09/07/08) 3. Kochiadakis GE, <i>et al.</i> Effect of inhaled salbutamol on coronary circulation in humans. <i>Int J Cardiol</i> 2007; 117: 408–10. PubMed 4. Au DH, <i>et al.</i> The risk of myocardial infarction associated with inhaled β-adrenoceptor agonists. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2000; 161: 827–30. PubMed 5. Au DH, <i>et al.</i> Association between inhaled β-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. <i>Chest</i> 2002; 121: 846–51. PubMed 6. Lemaitre RN, <i>et al.</i> Inhaled beta-2 adrenergic receptor agonists and primary cardiac arrest. <i>Am J Med</i> 2002; 113: 711–16. PubMed 7. Suissa S, <i>et al.</i> Inhaled short acting β agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. <i>Thorax</i> 2003; 58: 43–6. PubMed 8. Bouvy ML, <i>et al.</i> Use of sympathomimetic drugs leads to increased risk of hospitalization for arrhythmias in patients with congestive heart failure. <i>Arch Intern Med</i> 2000; 160: 2477–80. PubMed 9. Au DH, <i>et al.</i> Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled β-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. <i>Chest</i> 2003; 123: 1964–9. PubMed 10. Au DH, <i>et al.</i> Association between chronic heart failure and inhaled β-2-adrenoceptor agonists. <i>Am Heart J</i> 2004; 148: 915–20. PubMed
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley's ou Martindale
<p>Ventilan Inalador</p>	<p>Indicador 35 (Monitorização) Resultado: Cetoacidose Padrão de cuidados de saúde: Uso concomitante de agonistas β-adrenérgicos com corticosteróides em doentes diabéticos sem monitorização da glicemia.</p>	<p>Sem evidência clínica encontrada</p>

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
<p>Harmonet</p>	<p>Indicador 36</p> <p>(Prescrição)</p> <p>Resultado: Tromboembolismo</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de contraceptivo oral combinado antes do 28º dia após o parto nas mulheres que não estão a amamentar ou após aborto ao segundo trimestre.</p>	<p>Sem evidência clínica encontrada</p>

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley's ou Martindale
Harmonet	<p>Indicador 37</p> <p>(Prescrição)</p> <p>Resultado: Reacções adversas cardiovasculares graves (doença cardiovascular)</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Prescrição de um contraceptivo oral a mulheres com mais de 35 anos e com hábitos tabágicos (consumo de 15 ou mais cigarros/dia).</p>	<p>Martindale:</p> <p>“There is an increased risk of cardiovascular disease and associated mortality related, at least in part, to the oestrogen content of combined oral contraceptives. The incidence of cardiovascular side-effects is probably less with the never lower-dose preparations than with the older higher-dose preparations. Increased mortality from myocardial infarction is much greater with increased age and in cigarette smokers, although some evidence suggests that healthy women aged over 35 years who do not smoke are not at increased risk”.</p> <p>“Case-control studies from the 1970s and early 1980s revealed an increased risk of acute myocardial infarction in users of oral contraceptives (generally of the high-dose type) relative to those never having used them.^{1,2} Several large cohort studies have provided similar findings.³⁻⁶ Among current users the reported^{1-3,5,6} relative risk of myocardial infarction has varied between about 1.8 and 6.4, whereas in women having used oral contraceptives in the past the reported²⁻⁵ relative risk has varied between about 0.8 and 2.5. Women who <i>smoke</i> while using oral contraceptives are at a greatly increased risk,^{1,5,7} those smoking more than 15 to 25 cigarettes daily having at least a twentyfold increased risk of myocardial infarction compared with non-smoking non-oral contraceptive users.^{1,5}</p> <p>“These studies have principally been from the USA or the UK. The WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception has reported the findings of an international multicentre case-control study.⁸ The overall odds ratio for acute myocardial infarction in current users of combined oral contraceptives was 5.01 in Europe and 4.78 in Africa, Asia, and Latin America. This increase in risk reflected use in women who had coexistent risk factors such as smoking, and who had not had their blood pressure checked before use. Thus, when the background incidence of acute myocardial infarction is taken into account, use of combined oral contraceptives in non-smoking women aged less than 35 years is associated with an excess of 3 per million women-years, and this is likely to be lower in those women who have their blood pressure screened before and during use. However, in older women who smoke, the excess risk associated with the use of combined oral contraceptives is substantial (400 per million women-years). There was no increase in risk associated with past use of oral contraceptives irrespective of duration of use.”</p> <p>“There has been interest in the effect of different progestogen components on the risk of myocardial infarction. Limited data from the WHO study⁸ and from the USA⁹ and the UK¹⁰ suggested no difference in risk between desogestrel or gestodene compared with levonorgestrel. Analysis of European data¹¹ suggested a reduction in risk with gestodene- and desogestrel-containing products compared with other progestogens (0.28; 95% confidence intervals 0.09 to 0.86). A WHO Scientific Group meeting concluded that available data did not allow the conclusion that risk of myocardial infarction was related to progestogen type.^{12,}</p> <p>“More recently, data on combined oral contraceptives that have lower oestrogen doses have revealed at most small and non-significant increases in risk of acute myocardial infarction associated with oral contraceptive use,^{10,13-15} although case-control studies have suggested that again, there may be a greatly increased risk in women who smoke more than 20 to 25 cigarettes daily.^{10,16} However, subsequent meta-analyses including these and other studies have concluded that, overall, there was an increased risk of myocardial</p>

infarction with current use of low-dose combined oral contraceptives (oestrogen less than 50 micrograms). Subgroup analyses of progestogen type found that there was an increased risk in users of second generation contraceptives (generally containing levonorgestrel) compared with non-users; calculated odds ratios were 2.18 (1.62 to 2.94),¹⁷ 2.17 (1.76 to 2.69),¹⁸ and 1.85 (1.03 to 3.32).¹⁹ However, the risk was not increased in users of third generation contraceptives (generally containing desogestrel or gestodene) compared with non-users.¹⁷⁻¹⁹ Clinically, although the risk of myocardial infarction may be increased, the absolute risk is very low in healthy young women who do not smoke and do not have cardiovascular risk factors. Despite reassuring data for these newer progestogens regarding the risk of myocardial infarction, there is probably a small increased risk of venous thromboembolism associated with desogestrel or gestodene.”

Referências Bibliográficas

1. Shapiro S, *et al.* Oral-contraceptive use in relation to myocardial infarction. *Lancet* 1979; **i**: 743–7. PubMed
2. Slone D, *et al.* Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1981; **305**: 420–4. PubMed
3. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. *Lancet* 1981; **i**: 541–6. PubMed
4. Stampfer MJ, *et al.* A prospective study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 1988; **319**: 1313–17. PubMed
5. Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 1989; **298**: 165–8. PubMed
6. Vessey MP, *et al.* Mortality among oral contraceptive users: 20 year follow up of women in a cohort study. *BMJ* 1989; **299**: 1487–91. PubMed
7. Goldbaum GM, *et al.* The relative impact of smoking and oral contraceptive use on women in the United States. *JAMA* 1987; **258**: 1339–42. PubMed
8. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; **349**: 1202–9. PubMed
9. Jick H, *et al.* Risk of acute myocardial infarction and low-dose combined oral contraceptives. *Lancet* 1996; **347**: 627–8. PubMed
10. Dunn N, *et al.* Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 1999; **318**: 1579–83. PubMed
11. Lewis MA, *et al.* The use of oral contraceptives and the occurrence of acute myocardial infarction in young women: results from the transnational study on oral contraceptives and the health of young women. *Contraception* 1997; **56**: 129–40. PubMed
12. WHO. WHO Scientific Group Meeting on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraceptives: summary of conclusions. *Wkly Epidem Rec* 1997; **72**: 361–3.
13. Thorogood M, *et al.* Is oral contraceptive use still associated with an increased risk of fatal myocardial infarction? Report of a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; **98**: 1245–53. PubMed
14. Sidney S, *et al.* Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives: a pooled analysis of 2 US studies. *Circulation* 1998; **98**: 1058–63. PubMed
15. Tanis BC, *et al.* Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1787–93. PubMed
16. Rosenberg L, *et al.* Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2001; **161**: 1065–70. PubMed
17. Spitzer WO, *et al.* Myocardial infarction and third generation oral contraceptives: aggregation of recent studies. *Hum Reprod* 2002; **17**: 2307–14. PubMed
18. Khader YS, *et al.* Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Contraception* 2003; **68**: 11–17. PubMed
19. Baillargeon J-P, *et al.* Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 3863–70. PubMed

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
Harmonet	<p>Indicador 38</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Hipertensão arterial.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de contraceptivo oral de associação (COA) em mulheres com hipertensão, antecedentes de hipertensão ou doenças relacionadas com a hipertensão (incluindo algumas doenças renais), sem monitorização da pressão arterial.</p>	<p>Martindale:</p> <p>“In a one-year prospective multicentre study¹ involving 704 women under the age of 35 using a combined oral contraceptive containing levonorgestrel 250 micrograms and ethinylestradiol 50 micrograms and 703 women using a non-hormonal intra-uterine contraceptive device, those using the oral contraceptive developed higher systolic and diastolic blood pressures (systolic pressures were 3.6 to 5.0 mmHg higher, diastolic pressures were 1.9 to 2.7 mmHg higher). Only 4 women receiving oral contraceptives developed hypertension. A similar increase in blood pressure was noted in a study² involving 222 users of combined oral contraceptives containing 30 micrograms ethinylestradiol. There was a greater increase in blood pressure for those preparations containing 250 micrograms levonorgestrel than those containing 150 micrograms levonorgestrel.”</p> <p>“More recently, data from the Nurses’ Health Study³ showed an increased risk (relative risk 1.8) for the development of hypertension in women taking lower-dose combined oral contraceptives. Increasing doses of progestogen were positively associated with hypertension, and the lowest risk occurred in women receiving triphasic preparations, which have the lowest total dose of progestogen. A UK study⁴ found a small increase in blood pressure of 2.3/1.6 mmHg associated with the use of combined oral contraceptives. In this study, oral progestogen-only contraceptives were not associated with an increase in blood pressure. A more recent review⁵ also found no evidence that use of progestogen-only contraception for up to 2 to 3 years was associated with high blood pressure. Similarly, depot medroxyprogesterone acetate does not raise blood pressure.⁶”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. WHO Task Force on Oral Contraceptives. The WHO multicentre trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives 1: comparisons with IUD. <i>Contraception</i> 1989; 40: 129–45. PubMed 2. Khaw K-T, Peart WS. Blood pressure and contraceptive use. <i>BMJ</i> 1982; 285: 403–7. PubMed 3. Chasan-Taber L, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. <i>Circulation</i> 1996; 94: 483–9. PubMed 4. Dong W, et al. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. <i>J Hypertens</i> 1997; 15: 1063–8. PubMed 5. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure: is there an association? A literature review. <i>Contraception</i> 2004; 69: 89–97. PubMed 6. Taneepanichskul S, et al. Effects of DMPA on weight and blood pressure in long term acceptors. <i>Contraception</i> 1999; 59: 301–3. PubMed

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley's ou Martindale
Harmonet	<p>Indicador 39</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Lesões hepáticas (adenomas hepáticos, carcinoma hepatocelular).</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de contraceptivo oral de associação (COA) em mulheres com história de colestase associada à toma de COA ou com colestase durante a gravidez sem vigilância cuidadosa.</p>	<p>Martindale:</p> <p>“The use of combined oral contraceptives has been rarely associated with liver tumours, both benign (hepatic adenomas and focal nodular hyperplasia)¹ and malignant (hepatocellular carcinoma).^{1,2}”</p> <p>“Early studies of <i>hepatic adenoma</i> found that risk increased with the duration of use of oral contraceptives, and appeared to be higher in women who had used preparations with a high oestrogen content.¹ There are also case reports of adenoma that has regressed after stopping oral contraceptive use.³ However, a study⁴ in the 1990s found no increase in risk associated with contraceptive use, and the authors considered that lower doses of oestrogens might explain the different findings. The association between oral contraceptive use and <i>focal nodular hyperplasia</i> has also been studied. One case-control study⁴ found a slight increase in risk associated with use for 10 years or more. Another study⁵ that followed a series of patients for about 2 years after diagnosis found no correlation between oral contraceptive use and lesion size or number, and no increase in lesion size in those patients who continued to use hormonal contraception.”</p> <p>“<i>Hepatocellular carcinomas</i> are associated with hepatitis B, and are relatively common in countries where this is endemic but rare elsewhere. Case-control studies in populations at high risk for hepatocellular carcinoma suggest that the use of oral contraceptives does not significantly affect the risk, although long-term data are scanty.^{6,7} However, survival after curative treatment is better in women than men, and a retrospective study from Hong Kong has suggested that this may be associated with a history of oral contraceptive use.⁸ In contrast, case-control studies in countries where the prevalence of hepatitis B is low have shown an increased risk of hepatocellular carcinoma among users of oral contraceptives, particularly after long-term use (reviewed by WHO¹ and La Vecchia^{2,9}). However, because the malignancy is so rare, this increased risk may be negligible.² For example, there has been no increase in mortality from liver cancer in young women in the UK since the introduction and use of oral contraceptives.¹⁰ Similar findings have been reported for the USA and Sweden.¹¹”</p> <p>“There are limited data specifically on progestogen-only contraceptives. Results from a WHO study¹² provided no evidence that use of medroxyprogesterone acetate as a long-acting injectable contraceptive altered the risk of developing liver cancer but the power of the study to detect small alterations in risk was low.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. WHO. Oral contraceptives and neoplasia: report of a WHO scientific group. <i>WHO Tech Rep Ser 817</i> 1992. PubMed Also available at: online (accessed 14/01/08) 2. La Vecchia C, et al. Oral contraceptives and cancer: a review of the evidence. <i>Drug Safety</i> 1996; 14: 260-72. PubMed 3. Aseni P, et al. Rapid disappearance of hepatic adenoma after contraceptive withdrawal. <i>J Clin Gastroenterol</i> 2001; 33: 234-6. PubMed 4. Heinemann LAJ, et al. Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German benign liver tumor case-control study. <i>Eur J Contracept Reprod Health Care</i> 1998; 3: 194-200. PubMed 5. Mathieu D, et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. <i>Gastroenterology</i> 2000; 118: 560-4. PubMed 6. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Combined oral contraceptives and liver cancer. <i>Int J Cancer</i> 1989; 43: 254-9. PubMed 7. Kew MC, et al. Contraceptive steroids as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case/control study in South African black women. <i>Hepatology</i> 1990; 11: 298-

		<p>302. PubMed</p> <p>8. Lam CM, <i>et al.</i> Better survival in female patients with hepatocellular carcinoma: oral contraceptive pills related? <i>J Clin Gastroenterol</i> 2005; 39: 533–9. PubMed</p> <p>9. La Vecchia C, <i>et al.</i> Oral contraceptives and cancer: an update. <i>Drug Safety</i> 2001; 24: 741–54. PubMed</p> <p>10. Mant JWF, Vessey MP. Trends in mortality from primary liver cancer in England and Wales 1975–1992: influence of oral contraceptives. <i>Br J Cancer</i> 1995; 72: 800–3. PubMed</p> <p>11. Waetjen LE, Grimes DA. Oral contraceptives and primary liver cancer: temporal trends in three countries. <i>Obstet Gynecol</i> 1996; 88: 945–9. PubMed</p> <p>12. Anonymous. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and cancer: memorandum from a WHO meeting. <i>Bull WHO</i> 1986; 64: 375–82. PubMed</p>
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
Harmonet	<p>Indicador 40</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Hipertrigliceridemia (pancreatite e outras complicações).</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso de contraceptivos orais de associação (COA) em mulheres com terapêutica antilipídica sem vigilância cuidadosa.</p>	<p>Martindale:</p> <p>“...many workers have investigated the biochemical profiles of women taking various formulations of oral contraceptives. Results have often been conflicting as the net effect is the result of opposing actions of the oestrogen and the progestogen components, and depends on the ratio between these. In general, the oestrogen component increases triglycerides, but decreases low-density lipoproteins, whereas the progestogen component tends to decrease high-density lipoproteins and increase low-density lipoproteins, particularly if it is androgenic (19-nortestosterone-derived progestogens). Newer non-androgenic progestogens such as desogestrel and gestodene appear to have a less detrimental effect on serum lipids.”</p> <p>“There have been reports of pancreatitis secondary to hyperlipidaemia associated with the use of combined oral contraceptives.^{5,6”}</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Crook D, Godsland I. Safety evaluation of modern oral contraceptives: effects on lipoprotein and carbohydrate metabolism. <i>Contraception</i> 1998; 57: 189–201. PubMed Correction. <i>ibid.</i>: 420. 2. Knopp RH, <i>et al.</i> Comparison of the lipoprotein, carbohydrate, and hemostatic effects of phasic oral contraceptives containing desogestrel or levonorgestrel. <i>Contraception</i> 2001; 63: 1–11. PubMed 3. Graff-Iversen S, Tonstad S. Use of progestogen-only contraceptives/medications and lipid parameters in women age 40 to 42 years: results of a population-based cross-sectional Norwegian Survey. <i>Contraception</i> 2002; 66: 7–13. PubMed 4. Gaspard U, <i>et al.</i> A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. <i>Contraception</i> 2004; 69: 271–8. PubMed 5. Parker WA. Estrogen-induced pancreatitis. <i>Clin Pharm</i> 1983; 2: 75–9. PubMed 6. Stuyt PMJ, <i>et al.</i> Pancreatitis induced by oestrogen in a patient with type I hyperlipoproteinaemia. <i>BMJ</i> 1986; 293: 734. PubMed

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
<p>Coversyl 5mg</p>	<p>Indicador 41</p> <p>(Prescrição)</p> <p>Resultado: Necrose hepática fulminante.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Falência em suspender a terapêutica com um IECA num doente em que surja icterícia ou elevação marcada das enzimas hepáticas.</p>	<p>Martindale:</p> <p>Effects on the liver:</p> <p>“Hepatotoxicity has been reported with ACE inhibitors, including captopril,^{1,2} enalapril,² lisinopril,² and ramipril.³ Most reports have been associated with captopril. In a report¹ of 3 cases of liver disease apparently caused or aggravated by captopril, it was noted that jaundice due to captopril is usually mainly cholestatic in nature but acute hepatocellular injury has also been seen. Of 29 cases of liver dysfunction due to captopril and reported to the UK CSM, 9 had hepatocellular jaundice, with 2 deaths; 8 were cholestatic jaundice, with 1 fatality; and 3 patients had hepatorenal syndrome, all of whom died. Worldwide, excluding the UK, 164 cases of hepatic adverse reactions had been notified to the WHO by January 1989. The incidence of such reactions is estimated at 0.09 per 1000 patients but this is likely to be an underestimate. Resolution may take a long time and captopril should be withdrawn immediately at the earliest hint of liver sensitivity.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bellary SV, <i>et al</i> Captopril and the liver. <i>Lancet</i> 1989; ii: 514. PubMed 2. Hagley MT, <i>et al</i>. Hepatotoxicity associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. <i>Ann Pharmacother</i> 1993; 27: 228–31. PubMed 3. Yeung E, <i>et al</i>. Ramipril-associated hepatotoxicity. <i>Arch Pathol Lab Med</i> 2003; 127: 1493–7. PubMed

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica - Stockley's ou Martindale
<p>Coversyl 5mg</p>	<p>Indicador 42 (Monitorização) Resultado: Neutropenia/ agranulocitose, trombocitopenia, anemia e infecções graves. Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de IECA's e alopurinol, sem monitorização periódica do hemograma (série branca), e sem alertar o doente para consultar o seu médico em caso de aparecimento de qualquer sinal precoce de infecção.</p>	<p>Martindale:</p> <p>Stockley's:</p> <p>Resumo "Three cases of Stevens-Johnson syndrome (one fatal) and two cases of hypersensitivity have been attributed to the use of captopril with allopurinol. Anaphylaxis and myocardial infarction occurred in one man taking enalapril when given allopurinol. The combination of ACE inhibitors and allopurinol may increase the risk of leucopenia and serious infection, especially in renal impairment"</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • "The UK elderly man with hypertension, chronic renal failure, congestive heart failure and mild polyarthritis receiving multiple drug treatment, which included captopril 25 mg twice daily and diuretics, developed fatal Stevens-Johnson syndrome about 5 weeks after starting to take allopurinol 100 mg twice daily. ¹ The authors of the report noted that the manufacturer of captopril was aware of two other patients who developed the syndrome 3 to 5 weeks after allopurinol was started. ¹ • "Another report describes fever, arthralgia and myalgia in a diabetic man with chronic renal failure who was also given captopril and allopurinol. He improved when the captopril was withdrawn.²Exfoliative facial dermatitis occurred in a patient with renal failure who was taking captopril and allopurinol. ³" • "A man taking enalapril had an acute anaphylactic reaction with severe coronary spasm, culminating in myocardial infarction, within 20 minutes of taking allopurinol 100 mg. He recovered and continued to take enalapril without allopurinol. ⁴" <p>"The UK manufacturer of captopril also warns that neutropenia and agranulocytosis, resulting in serious infection, have occurred in patients taking captopril and other ACE inhibitors, and that concurrent treatment with allopurinol may be a complicating factor, especially in those with renal impairment. ⁵ However, the US manufacturer notes that, while renal impairment and a relatively high dose of captopril markedly increases the risk of neutropenia, no association between allopurinol and captopril and neutropenia has appeared in US reports. ⁶"</p> <p>"No significant pharmacokinetic changes were seen in 12 healthy subjects given allopurinol and captopril alone and in combination. ⁷"</p> <p>Recomendação "These interactions are not clearly established, and the reaction appears to be rare and unpredictable. All that can be constructively said is that patients taking both drugs should be very closely monitored for any signs of hypersensitivity (e.g. skin reactions) or low white cell count (sore throat, fever), especially if they have renal impairment. The UK manufacturer of captopril recommends that differential white blood cell counts should be performed before adding allopurinol, then every 2 weeks during the first 3 months of treatment, and periodically thereafter. ⁵Similar caution and advice is given by the UK manufacturers of several other ACE inhibitors. For other possible interactions with ACE inhibitors that might result in an increased risk of leucopenia."</p>

		<p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none">1. Pennell DJ, Nunan TO, O'Doherty MJ, Croft DN. Fatal Stevens-Johnson syndrome in a patient on captopril and allopurinol. <i>Lancet</i> (1984) i, 463.2. Samanta A, Burden AC. Fever, myalgia, and arthralgia in a patient on captopril and allopurinol. <i>Lancet</i> (1984) i, 679.3. Beeley L, Daly M, Stewart P. <i>Bulletin of the West Midlands Centre for Adverse Drug Reaction Reporting</i> (1987) 24, 9.4. Ahmad S. Allopurinol and enalapril. Drug induced anaphylactic coronary spasm and acute myocardial infarction. <i>Chest</i> (1995) 108, 586.5. Capoten (Captopril). E. R. Squibb & Sons Ltd. UK Summary of product characteristics, June 2005.6. Capoten (Captopril). Par Pharmaceutical, Inc. US Prescribing information, June 2003.7. Duchin KL, McKinstry DN, Cohen AI, Migdalof BH. Pharmacokinetics of captopril in healthy subjects and in patients with cardiovascular diseases. <i>Clin Pharmacokinet</i> (1988) 14, 241-59.
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
<p>Lasix 40mg</p>	<p>Indicador 43</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Toxicidade Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de furosemida e de digoxina, sem monitorização da concentração sérica de potássio.</p>	<p>Stockley’s</p> <p>Resumo “The potassium loss caused by potassium-depleting diuretics increases the toxicity of the digitalis glycosides”</p> <p>Evidência Clínica</p> <p>(a) Evidence suggesting an interaction “A comparative study¹ of the medical records of 418 patients taking digitalis over the period 1950 to 1952, and of 679 patients over the period 1964 to 1966, showed that the incidence of digitalis toxicity had more than doubled. Of the earlier group 8.6% developed toxicity (58% taking diuretics, mainly of the organomercurial type) compared with 17.2% of the latter group (81% taking diuretics, mainly chlorothiazides, furosemide, etacrynic acid, chlortalidone). It was concluded that the increased toxicity was related to the increased usage of potassium-depleting diuretics. A retrospective study of over 400 patients taking digoxin showed that almost one in five had some toxic reactions attributable to the use of the glycoside. Of these, 16% had demonstrable hypokalaemia (defined as serum potassium less than 3.5 mmol/L). Almost half of the patients who showed toxicity were taking potassium-depleting diuretics, notably hydrochlorothiazide or furosemide.² Similar results were found in other studies³⁻⁹ in a considerable number of patients. There are other reports not listed here. In addition there is also some evidence that furosemide may raise serum digoxin levels,¹⁰ although two other studies found no evidence that furosemide affects the urinary excretion of digoxin.^{11,12}”</p> <p>(b) Evidence suggesting no interaction “A retrospective study of patients who developed digitalis toxicity showed that the likelihood of its development in those with potassium levels below 3.5 mmol/L was no greater than those with normal potassium levels.¹³ Two other studies in a total of almost 200 patients failed to detect any association between the development of digitalis toxicity and the use of diuretics or changes in potassium levels.^{14,15} A pharmacokinetic study in 6 patients found that single 50-mg and 100-mg doses of cicletanine had no effect on the plasma levels of digoxin 125 to 250 micrograms daily.¹⁶”</p> <p>Recomendação “A direct link between the use of these potassium-depleting diuretics and the development of digitalis toxicity is not established beyond doubt, but concurrent use can result in digitalis toxicity. It is therefore important that potassium levels remain within the accepted normal range during digitalis treatment. Potassium levels should be routinely monitored when diuretics are given and it may be prudent to recheck levels if patients develop symptoms of digitalis toxicity”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <p>1. Jørgenson AW, Sørensen OH. Digitalis intoxication. A comparative study on the incidence of digitalis intoxication during the periods 1950–52 and 1964–66. <i>Acta Med Scand</i> (1970) 188, 179–83. 2. Shapiro S, Slone D, Lewis GP, Jick H. The epidemiology of digoxin. A study in three Boston Hospitals. <i>J Chron Dis</i> (1969) 22, 361–71. 3. Tawakkol AA, Nutter DO, Massumi RA. A prospective study of digitalis toxicity in a large city hospital. <i>Med Ann Dist Columbia</i> (1967) 36, 402–9.</p>

		<p>4. Soffer A. The changing clinical picture of digitalis intoxication. <i>Arch Intern Med</i> (1961) 107, 681-8.</p> <p>5. Rodensky PL, Wasserman F. Observations on digitalis intoxication. <i>Arch Intern Med</i> (1961) 108, 171-88.</p> <p>6. Steiness E, Olesen KH. Cardiac arrhythmias induced by hypokalaemia and potassium loss during maintenance digoxin therapy. <i>Br Heart J</i> (1976) 38, 167-72.</p> <p>7. Binnion PF. Hypokalaemia and digoxin-induced arrhythmias. <i>Lancet</i> (1975) i, 343-4.</p> <p>8. Poole-Wilson PA, Hall R, Cameron IR. Hypokalaemia, digitalis, and arrhythmias. <i>Lancet</i> (1975) i, 575-6.</p> <p>9. Shapiro W, Taubert K. Hypokalaemia and digoxin-induced arrhythmias. <i>Lancet</i> (1975) ii, 604-5.</p> <p>10. Tsutsumi E, Fujiki H, Takeda H, Fukushima H. Effect of furosemide on serum clearance and renal excretion of digoxin. <i>J Clin Pharmacol</i> (1979) 19, 200-204.</p> <p>11. Malcolm AD, Leung FY, Fuchs JCA, Duarte JE. Digoxin kinetics during furosemide administration. <i>Clin Pharmacol Ther</i> (1977) 21, 567-574.</p> <p>12. Brown DD, Dormois JC, Abraham GN, Lewis K, Dixon K. Effect of furosemide on the renal excretion of digoxin. <i>Clin Pharmacol Ther</i> (1976) 20, 395-400.</p> <p>13. Ogilvie RI, Ruedy J. An educational program in digitalis therapy. <i>JAMA</i> (1972) 222, 50-55.</p> <p>14. Smith TW, Haber E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. <i>J Clin Invest</i> (1970) 49, 2377-86.</p> <p>15. Beller GA, Smith TW, Abelmann WH, Haber E, Hood WB. Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations. <i>N Engl J Med</i> (1971) 284, 989-97.</p> <p>16. Clement DL, Teirlynck O, Belpaire F. Lack of effect of cicletanine on plasma digoxin levels. <i>Int J Clin Pharmacol Res</i> (1988) 8, 9-11.</p>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RCM	Indicador Deduzido (tipo)	Evidência Clínica – Stockley’s ou Martindale
Lasix 40mg	<p>Indicador 44</p> <p>(Monitorização)</p> <p>Resultado: Aumento do efeito cardiotóxico e neurotóxico do lítio.</p> <p>Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de furosemida e lítio sem monitorização dos níveis de lítio.</p>	<p>Stockley’s</p> <p>Resumo “The concurrent use of lithium carbonate and furosemide can be safe and uneventful, but serious lithium toxicity has been described. Bumetanide interacts similarly. The risk of lithium toxicity with a loop diuretic is greatly increased during the first month of concurrent use.”</p> <p>Evidência Clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> • “An analysis of 10,615 elderly patients receiving lithium found that 413 (3.9%) were admitted to hospital at least once for lithium toxicity during a 10-year study period. The prescriptions for any loop diuretic (not specifically named) were compared between these 413 hospitalised patients and 1651 control patients. For any use of a loop diuretic (54 cases and 71 controls) there was an increased relative risk of hospitalisation for lithium toxicity of 1.7. When patients who were newly started on a loop diuretic were analysed (12 cases and 6 controls), a dramatically increased risk of lithium toxicity within a month of initiating treatment was found (relative risk 5.5).^{1”} • “Six healthy subjects stabilised on lithium carbonate 300 mg three times daily (mean serum levels 0.43 mmol/L) were given furosemide 40 mg daily for 14 days. Five experienced some minor adverse effects, probably attributable to the furosemide, without significant changes in serum-lithium levels, but one subject experienced such a marked increase in the toxic effects of lithium that she withdrew from the study after taking both drugs for only 5 days. Her serum-lithium levels were found to have risen from 0.44 to 0.71 mmol/L.^{2”} • “There are another 4 case reports of individual patients who experienced serious lithium toxicity or other adverse reactions when given lithium and furosemide.³⁻⁶ One of the patients was also on a salt-restricted diet,³ which has also been implicated in episodes of lithium toxicity’. In contrast, 6 patients who had been stabilised on lithium for over 6 years had no significant changes in their serum-lithium levels over a 12-week period while taking furosemide 20 to 80 mg daily.⁷ Other studies in healthy subjects also found no significant changes in lithium levels when furosemide 40 or 80 mg daily was given.^{8,9”} <p>Recomendação “Information seems to be limited to the reports cited. The incidence of this interaction is uncertain and its development unpredictable. It would be imprudent to give furosemide or bumetanide to patients stabilised on lithium unless the effects can be well monitored because some patients may develop serious toxicity. Patients on lithium should be aware of the symptoms of lithium toxicity and told to report them immediately should they occur. Consider increased monitoring of lithium levels in patients newly started on this combination.”</p> <p>Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. <i>J Am Geriatr Soc</i> (2004) 52, 794–8. 2. Jefferson JW, Kalin NH. Serum lithium levels and long-term diuretic use. <i>JAMA</i> (1979) 241, 1134–6. 3. Hurtig HI, Dyson WL. Lithium toxicity enhanced by diuresis. <i>N Engl J Med</i> (1974) 290, 748–9. 4. Oh TE. Furosemide and lithium toxicity. <i>Anaesth Intensive Care</i> (1977) 5, 60–2. 5. Grau Segura E, Pinet Ogue MC, Franco Peral M. Intoxicación por sales de litio. Presentación de un caso. <i>Med Clin (Barc)</i> (1984) 83, 294–6. 6. Thornton WE, Pray BJ. Lithium intoxication: a report of two cases. <i>Can Psychiatr Assoc J</i> (1975) 20, 281–2. 7. Saffer D, Coppen A. Furosemide: a safe diuretic during lithium therapy? <i>J Affect Disord</i> (1983) 5, 289–92. 8. Crabtree BL, Mack JE, Johnson CD, Amyx BC. Comparison of the effects of hydrochlorothiazide and furosemide on lithium disposition. <i>Am J Psychiatry</i> (1991) 148, 1060–3. 9. Shalmi M, Rasmussen H, Amtorp O, Christensen S. Effect of chronic oral furosemide administration on the 24-hour cycle of lithium clearance and electrolyte excretion in humans. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> (1990) 38, 275–80. 10. Thomsen K, Schou M. Renal lithium excretion in man. <i>Am J Physiol</i> (1968) 215, 823–7

Anexo 2

Validação Preliminar de Conteúdo de Novos Indicadores de MERM para Cuidados Primários em Portugal

Exmo. Senhor Dr /Professor Doutor

Muito obrigada por participar neste questionário para validar preliminarmente para cuidados primários em Portugal, em termos de conteúdo, um conjunto de novos indicadores de MERM. Estes foram desenvolvidos a partir da análise do resumo das características dos medicamentos (RCM's) das especialidades farmacêuticas mais frequentemente dispensadas no ambulatório.

Após uma breve introdução, fornecemos-lhe instruções para o preenchimento do questionário.

Conceitos chave

Os indicadores de morbilidade evitável relacionada com medicamentos (MERM) são indicadores clínicos que se apresentam sob a forma de um processo de cuidados de saúde que é preditor de um resultado adverso evitável. Estes indicadores foram inicialmente desenvolvidos nos EUA¹ com base na definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos de Hepler e Strand:

“Acontecimento adverso **previsível**, antecedido por um problema relacionado com um medicamento **reconhecível**, cuja causa provável está relacionada com o uso de medicamento(s) e é razoavelmente **identificável** e **controlável**”.²

Posteriormente foram realizados mais estudos de desenvolvimento e/ou validação dos indicadores, no Reino Unido³⁻⁷, Canada^{8,9}, Portugal¹⁰ e Espanha¹¹.

Os indicadores podem ser classificados em quatro tipos diferentes: de prescrição, de dispensa, de monitorização e de falência de prescrição, consoante a fase do processo de uso do medicamento.

Os indicadores de MERM podem ser aplicados a nível populacional de forma retrospectiva, para medir e monitorizar ao longo do tempo a ocorrência de morbilidade

evitável relacionada com medicamentos, o que permite inferir sobre a qualidade e segurança dos cuidados de saúde prestados. Estes indicadores podem ainda ser utilizados de forma prospectiva, a nível populacional ou individual, para identificar doentes com processos de cuidados de saúde sub-óptimos antes da ocorrência de morbilidade evitável relacionada com medicamentos.

Instruções de preenchimento

Neste questionário apresentamos-lhe 44 indicadores de MERM, acompanhados de evidência clínica.

A pesquisa de evidência clínica foi realizada em fontes de informação de referência: o Stockley's Drug Interactions¹² para indicadores cuja definição incluía interações e o Martindale¹³ para os restantes indicadores. Ambas as fontes contêm evidência clínica permanentemente actualizada.

Tendo em conta a definição de MERM fornecida, bem como esta evidência e os seus conhecimentos e experiência profissional, pedimos-lhe que avalie, para cuidados primários em Portugal:

- a relevância de cada um destes indicadores;
- se a definição do indicador reflecte de forma adequada e completa a definição de MERM.

Seria para nós muito útil se justificasse a sua opinião no espaço que lhe disponibilizamos para o efeito. Existe também um espaço para comentários, que poderá utilizar caso tenha sugestões que nos ajudem a melhorar a redacção do indicador de MERM. Para alguns indicadores colocamos-lhe ainda questões específicas.

Após preenchimento do questionário agradecemos devolução das folhas de resposta através do envelope que lhe enviamos para esse fim.

Embora o questionário não seja anónimo as respostas são confidenciais, ou seja, o nome do respondente nunca será associado às respostas fornecidas, as quais só serão do conhecimento da equipa responsável pelo projecto.

A sua colaboração é fundamental. Em caso de dúvida não hesite em contactar a investigadora responsável pelo projecto: Elsa Cantante (elsacantante@gmail.com).

Referências Bibliográficas

1. MACKINNON NJ, HEPLER CD. Preventable drug-related morbidity in older adults – 1. Indicator development. *JMCP* 2002; 8(5):365-370.
2. HEPLER CD, STRAND LM: Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990, 47:533-543.
3. MORRIS CJ, CANTRILL JA, HEPLER CD, NOYCE PR. Preventing drug-related morbidity - determining valid indicators. *Int J Qual Health Care* 2002; 14(3):183-198.
4. MORRIS CJ, CANTRILL JA. Preventing drug-related morbidity – The development of quality indicators. *J Clin Pharm Ther* 2003; 28(4):295-305.

5. MORRIS CJ, CANTRILL CA, BATES JR. How the use of preventable drug-related morbidity indicators can improve medicines management in primary care. *Pharm J* 2003; 271:682-686.
6. MORRIS CJ, RODJERS S, HAMMERSLEY VS, AVERY AJ, CANTRILL JA. Indicators for preventable drug related morbidity: application in primary care. *Qual Saf Health care* 2004; 13(3):181-185.
7. MORRIS CJ, CANTRILL JA, AVERY AJ, HOWARD RL. Preventing drug related morbidity: a process for facilitating changes in practice. *Qual Saf Health Care* 2006; 15(2):116-121.
8. FLANAGAN PS, MACKINNON NJ, BOWLES SK, KIRKLAND SA. Validation of four clinical indicators of preventable drug-related morbidity. *Ann Pharmacother* 2004; 38(1):20-24.
9. ROBERTSON HA, MACKINNON NJ. Development of a list of consensus-approved clinical indicators of preventable drug-related morbidity in older adults. *Clinical Ther* 2002; 24(10):1595-1613
10. DAGO MA, ARCOS PG, TOLEDO FA, BAENA MI, MARTINEZ JO, GOROSTIZA IG: Indicadores de riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos. *Gab Sanit* 2007;21:29-36.
11. GUERREIRO MP, CANTRILL JA, MARTINS AP: Morbilidade evitável relacionada com medicamentos. Validação de indicadores para cuidados primários de saúde em Portugal. *Acta Med Port* 2007;20:107-130.
12. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions*, 8th Edition. London: Pharmaceutical Press; 2008.
13. Sweetman SC. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 35th Edition. London: Pharmaceutical Press; 2009.

Validação Preliminar de Conteúdo de Novos Indicadores de MERM
para Cuidados Primários em Portugal

Questionário

Folhas de Resposta

Código

Indicador 1 (Prescrição)

Resultado: Toxicidade hematológica.

Processo de Cuidados de Saúde: Prescrição concomitante de ácido acetilsalicílico 150mg e metotrexato em doses ≥ 15 mg/semana

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redação deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. No contexto deste indicador como definiria toxicidade hematológica?

6. Considera que o indicador pode ser extensível a todos os AINE's?

Indicador 2 (Monitorização)

Resultado: Acidose láctica

Processo de Cuidados de Saúde: Uso de metformina sem determinação dos níveis de creatinina sérica: 1) antes do início do tratamento 2) durante o tratamento, anualmente em doentes com função renal normal; 3) 2 a 4 vezes/ano em doentes com níveis de creatinina sérica no limite superior da normalidade e em doentes idosos.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 3 (Monitorização)

Resultado: Hiperglicémia

Processo de Cuidados de Saúde: Uso concomitante de metformina e glucocorticóides (via sistémica, local e inalatória), e/ou agonistas beta-2 e/ou diurético, em indivíduos com diabetes, sem monitorização regular da glicemia durante o início do tratamento e ajuste da(s) dose(s) do(s) fármaco(s) envolvido(s).

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização da glicémia?

Indicador 4 (Prescrição)

Resultado: Hipoglicémia

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de 2 antidiabéticos orais, ou um antidiabético oral e insulina, sem monitorização da glicemia e eventual ajuste da(s) dose(s) do(s) fármaco(s) envolvidos.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização da glicémia?

Indicador 5 (Monitorização)

Resultado: Aumento assintomático das transaminases.

Processo de cuidados de saúde: Uso de acarbose sem monitorização das transaminases de 3 em 3 meses no primeiro ano de administração e depois periodicamente.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 6 (Prescrição)

Resultado: Hipoglicémia grave (vertigens, confusão, esgotamento, fraqueza, dores de cabeça, comportamento inadequado (semelhante a um estado de embriaguez) incapacidade de concentração, anomalias da visão, convulsões e coma.)

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de acarbose sem alertar o doente de que deve utilizar glucose (não sacarose) para alívio rápido de um episódio de hipoglicemia.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 7 (Dispensa)

Resultado: Hipoglicémia grave (vertigens, confusão, esgotamento, fraqueza, dores de cabeça, comportamento inadequado (semelhante a um estado de embriaguez) incapacidade de concentração, anomalias da visão, convulsões e coma.)

Processo de cuidados de saúde: Dispensa de acarbose, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem alertar o doente de que deve utilizar glucose (não sacarose) para alívio rápido de um episódio de hipoglicemia.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 8 (Monitorização)

Resultado: Evento hemorrágico major.

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de clopidogrel e anti-inflamatórios não esteróides selectivos e não selectivos (incluindo ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetário) sem monitorização de sinais de hemorragia menor (incluindo hemorragia oculta).

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 9 (Monitorização)

Resultado: Evento hemorrágico maior.

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de clopidogrel e anticoagulantes orais sem uma monitorização mais frequente do INR e/ou alertar o doente para recorrer ao seu médico no caso de aparecimento de sinais de hemorragia menor.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização do INR?

Indicador 10 (Monitorização)

Resultado: Hiperglicémia.

Processo de cuidados de saúde: Uso de sulfato de glucosamina em doentes diabéticos sem monitorização dos valores de glicémia, em especial no início do tratamento.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização da glicémia?

Indicador 11 (Monitorização)

Resultado: Evento hemorrágico major e ou minor.

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de sulfato de glucosamina com um anticoagulante cumarínico sem monitorização do INR.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização do INR?

Indicador 12 (Monitorização)

Resultado: Aumento das concentrações séricas de lítio e toxicidade

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de lítio e irbesartan ou hidroclorotiazida sem a monitorização estreita dos níveis séricos de lítio.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização dos níveis séricos do lítio?

6. Considera que o indicador pode ser extensível a tiazidas e diuréticos semelhantes?

Indicador 13 (Prescrição)

Resultado: Deterioração da função renal ou insuficiência renal aguda

Processo de cuidados de saúde: Prescrição concomitante de um AINE com um IECA e/ou ARAII

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 14 (Monitorização)

Resultado: Hipertensão

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de ARAII e AINE`s, sem monitorização de forma estreita da pressão arterial.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização da pressão arterial?

Indicador 15 (Monitorização)

Resultado: Hipocaliemia.

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de um diurético e um corticosteroide, sem monitorização da caliemia antes de iniciar a associação e periodicamente durante a terapêutica.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização da caliemia?

Indicador 16 (Monitorização)

Resultado: Deterioração da função renal.

Processo de cuidados de saúde: Uso de um AINE em doentes com insuficiência renal, hepática ou cardíaca com predisposição para retenção hidrossalina, sem ajuste de dose e monitorização da função renal.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Que parâmetros consideraria para a monitorização da função renal e com que frequência deveria ser efectuada?

Indicador 17 (Prescrição)

Resultado: Aumento da concentração plasmática das transaminases ou bilirrubina conjugada ou fosfatase alcalina na ordem de 2 vezes o limite superior do intervalo de referência.

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ibuprofeno sem aconselhar o doente a consultar o médico caso apresente sintomas como: anorexia, náuseas, vómitos, icterícia.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 18 (Dispensa)

Resultado: Aumento da concentração plasmática das transaminases ou bilirrubina conjugada ou fosfatase alcalina na ordem de 2 vezes o limite superior do intervalo de referência.

Processo de cuidados de saúde: Dispensa de ibuprofeno, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem aconselhar o doente a consultar o médico caso apresente sintomas como: anorexia, náuseas, vómitos, icterícia.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 19 (Falência de Prescrição)

Resultado: Hemorragia, ulceração e perfuração gastrointestinal.

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ibuprofeno com anti-agregantes plaquetários (ex. ácido acetilsalicílico), ou corticosteróides, ou anticoagulantes (ex: varfarina) ou inibidores selectivos da recaptção da serotonina, sem a co-administração de um gastroprotector.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Considera que o indicador pode ser extensível a todos os AINE`s?

Indicador 20 (Monitorização)

Resultado: Elevação da concentração plasmática de creatina fosfoquinase (cpk >10 vezes o limite superior do intervalo de referência), mioglobínemia e mioglobinúria.

Processo de cuidados de saúde: Uso de uma estatina sem a monitorização dos níveis de creatina fosfoquinase (cpk) antes de iniciar o tratamento em doentes com factores de risco para a rabdomiólise.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 21 (Monitorização)

Resultado: Elevação dos níveis de creatina fosfoquinase (cpk >5 vezes o limite superior do intervalo de referência) ou miopatia ou rabdomiólise.

Processo de cuidados de saúde: Uso de uma estatina num doente com dores musculares, câibras ou fraqueza, especialmente quando acompanhadas de mal-estar ou febre, sem monitorização da creatina fosfoquinase (cpk).

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização do cpk?

6. Considera que o indicador pode ser extensível a todas as estatinas?

Indicador 22 (Monitorização)

Resultado: Intoxicação digitalica (anorexia ou náuseas e vômitos ou diarreia ou perturbações visuais ou fadiga ou sonolência ou confusão ou arritmias ou delírio ou alucinações).

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de digoxina e atorvastatina sem monitorização da digoxinémia.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização da digoxinémia?

6. Considera que o indicador pode ser extensível a todas as estatinas?

Indicador 23 (Prescrição)

Resultado: Ulceração orofaríngea.

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ácido alendrónico sem advertir o doente para:- engolir o comprimido com um copo cheio de água (pelo menos 200ml), só após o levantar de manhã; - não deve mastigar o comprimido nem deixar que este se dissolva na boca; - não deve deitar-se até à ingestão da primeira refeição do dia, que deverá ser pelo menos 30 minutos após a toma do comprimido.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 24 (Dispensa)

Resultado: Ulceração orofaríngea.

Processo de cuidados de saúde: Dispensa de ácido alendrónico, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem advertir o doente para: - engolir o comprimido com um copo cheio de água (pelo menos 200ml), só após o levantar de manhã; - não deve mastigar o comprimido nem deixar que este se dissolva na boca; - não deve deitar-se até à ingestão da primeira refeição do dia, que deverá ser pelo menos 30 minutos após a toma do comprimido.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 25 (Prescrição)

Resultado: Lesões esofágicas (esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas).

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ácido alendrónico sem aconselhar o doente a interromper o tratamento e consultar o seu médico, no caso de desenvolver sintomas de irritação esofágica como, disfasia ou dor ao engolir ou dor retro-esternal ou início de pirose ou agravamento desta.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Considera que o indicador pode ser extensível a todos os bifosfonatos?

Indicador 26 (Dispensa)

Resultado: Lesões esofágicas (esofagite, úlceras esofágicas e erosões esofágicas).

Processo de cuidados de saúde: Dispensa de ácido alendrónico, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem aconselhar o doente a interromper o tratamento e consultar o seu médico no caso de, desenvolver sintomas de irritação esofágica como, disfasia ou dor ao engolir ou dor retro-esternal ou início de pirose ou agravamento desta.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 27 (Prescrição)

Resultado: Osteonecrose do maxilar.

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ácido alendrónico em doentes com factores de risco concomitantes corticosteróides, higiene dentária insuficiente, doença periodontal), sem a realização de exame dentário com odontologia preventiva apropriada.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 28 (Monitorização)

Resultado: Hipocalcémia sintomática.

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de ácido alendrónico em doentes com perturbações que afectam o metabolismo dos sais minerais (deficiência em vitamina D e hipoparatiroidismo), sem tratamento destas alterações antes de iniciar o fármaco, bem como correcção da hipocalcémia e monitorização do cálcio sérico e dos sintomas que resultam da hipocalcémia durante a terapêutica.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização do cálcio sérico?

Indicador 29 (Monitorização)

Resultado: Hipotensão grave (sincope).

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de nifedipina e β - bloqueadores sem monitorização da pressão arterial.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização da pressão arterial?

Indicador 30 (Monitorização)

Resultado: Intoxicação digitalica (anorexia ou náuseas e vômitos ou diarreia ou perturbações visuais ou fadiga ou sonolência ou confusão ou arritmias ou delírio ou alucinações).

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de nifedipina e digoxina sem monitorização da digoxinémia.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização da digoxinémia?

Indicador 31 (Prescrição)

Resultado: Glaucoma agudo de ângulo fechado.

Processo de cuidados de saúde: Prescrição concomitante de salbutamol e brometo de ipratrópio para nebulização sem aconselhar o doente a evitar o contacto da solução com os olhos.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 32 (Dispensa)

Resultado: Glaucoma agudo de ângulo fechado.

Processo de cuidados de saúde: Dispensa de salbutamol e brometo de ipratrópio para nebulização, por um membro da equipa técnica da farmácia, sem aconselhar o doente a evitar o contacto da solução com os olhos.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 33 (Monitorização)

Resultado: Hipocaliémia.

Processo de cuidados de saúde: Uso de agonistas β_2 concomitantemente com derivados xantínicos e/ou esteróides e/ou diuréticos sem monitorização da concentração sérica de potássio.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização da caliémia?

Indicador 34 (Prescrição)

Resultado: Isquémia do miocárdio.

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de salbutamol a doentes com doença coronária grave (doença coronária isquémica, arritmia ou insuficiência coronária grave) sem aconselhar a regressar em caso de dor no peito, dispneia ou outros sintomas de agravamento da doença coronária.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 35 (Monitorização)

Resultado: Cetoacidose

Padrão de cuidados de saúde: Uso concomitante de agonistas β - adrenérgicos com corticosteróides em doentes diabéticos sem monitorização da glicemia.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 36 (Prescrição)

Resultado: Tromboembolismo

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de contraceptivo oral combinado antes do 28º dia após o parto nas mulheres que não estão a amamentar ou após aborto ao segundo trimestre.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 37 (Prescrição)

Resultado: Reacções adversas cardiovasculares graves (doença cardiovascular)

Processo de cuidados de saúde: Prescrição de um contraceptivo oral a mulheres com mais de 35 anos e com hábitos tabágicos (consumo de 15 ou mais cigarros/dia).

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Quais as “reacções adversas cardiovasculares graves” que especificaria para este indicador?

Indicador 38 (Monitorização)

Resultado: Hipertensão arterial.

Processo de cuidados de saúde: Uso de contraceptivo oral de associação (COA) em mulheres com hipertensão, antecedentes de hipertensão ou doenças relacionadas com a hipertensão (incluindo algumas doenças renais), sem monitorização da pressão arterial.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização da pressão arterial?

Indicador 39 (Monitorização)

Resultado: Lesões hepáticas (adenomas hepáticos, carcinoma hepatocelular).

Processo de cuidados de saúde: Uso de contraceptivo oral de associação (COA) em mulheres com história de colestase associada à toma de COA ou com colestase durante a gravidez sem vigilância cuidadosa.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Como especificaria “vigilância cuidadosa” no contexto deste indicador?

Indicador 40 (Monitorização)

Resultado: Hipertrigliceridémia (pancreatite e outras complicações).

Processo de cuidados de saúde: Uso de contraceptivos orais de associação (COA) em mulheres com terapêutica antilipidémica sem vigilância cuidadosa.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 41 (Prescrição)

Resultado: Necrose hepática fulminante.

Processo de cuidados de saúde: Falência em suspender a terapêutica com um IECA num doente em que surja icterícia ou elevação marcada das enzimas hepáticas.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

Indicador 42 (Monitorização)

Resultado: Neutropenia/ agranulocitose, trombocitopenia, anemia e infecções graves.

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de IECA's e alopurinol, sem monitorização periódica do hemograma (série branca), e sem alertar o doente para consultar o seu médico em caso de aparecimento de qualquer sinal precoce de infecção.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização do hemograma?

Indicador 43 (Monitorização)

Resultado: Toxicidade

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de furosemida e de digoxina, sem monitorização da concentração sérica de potássio.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

5. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização do potássio sérico?

Indicador 44 (Prescrição)

Resultado: Aumento do efeito cardiotoxico e neurotóxico do lítio.

Processo de cuidados de saúde: Uso concomitante de furosemida e lítio sem monitorização dos níveis de lítio.

1. Levando em conta a definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos fornecida, bem como a evidência clínica fornecida e os seus conhecimentos e experiência profissional, considera este indicador relevante para cuidados primários em Portugal?

Sim Não Não tenho a certeza

2. Por favor justifique no caso de a sua resposta ser “não” ou “Não tenho a certeza”:

3. Levando em conta a evidência clínica fornecida, bem como os seus conhecimentos e experiência profissional, considera que este indicador abrange de forma adequada todos os aspectos da definição de morbilidade evitável relacionada com medicamentos?

Sim Não Não tenho a certeza

4. No caso de ter sugestões para refinar a redacção deste indicador por favor escreva no espaço seguinte:

6. Com que frequência considera que deve ser feita a monitorização dos níveis séricos de lítio?