Universidade Federal de Pernambuco

Pró-reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-graduação
Centro de Ciências da Saúde
Curso de Mestrado em Neuropsiquiatria

Douglas Elias Dogol Sucar

Influência das Interações Medicamentosas no Suicídio e tentativas de Suicídio por Medicamentos

RECIFE
2002

Douglas Elias Dogol Sucar

Influência das Interações Medicamentosas no Suicídio e Tentativas de Suicídio por Medicamentos

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Neuropsiquiatria, Curso de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco.

Orientador: Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

Recife
2002

DEDICATÓRIA

À memória das vítimas de suicídio, por termos aprendido o quanto é lancinante a dor da vida ferida. Mas também é dedicado aos sobreviventes e aos que, apesar de todas as dificuldades do existir, preservam a vida, mesmo que em seu mínimo essencial. Preservam a dignidade, o amor e a capacidade de lutar pelos seus sonhos.

Solidários com os seus irmãos humanos, e sem nunca abrir mão de suas esperanças, mesmo que na forma de uma pequeníssima chama, às vezes, tão frágil que mal mantém sua luz, mas, invencivelmente viva.

AGRADECIMENTOS

A minha família e em especial a minha esposa Juçara e filhas: Alana e Samara, pelo apoio, carinho e amor compartilhados principalmente quando maior era a ausência.

Ao Prof. Everton Botelho Sougey, orientador e um grande mestre a quem aprendi a dedicar uma grande admiração e carinho.

Ao Prof. Othon Bastos, pelo apoio e pelo exemplo de vida acadêmica e intelectual.

Ao Prof. Luiz Bezerra de Carvalho Júnior, pelo apoio, sensibilidade e brilhantismo científico.

Ao Prof. José Brandão Neto, pelo apoio, brilhantismo acadêmico e imprescindível contribuição ao desenvolvimento científico de nossa região.

Ao Prof. José Ricardo Lagreca de Sales Cabral, pelo apoio e extraordinária capacidade acadêmica e administrativa.

Ao Prof. Constantino Giovanni Braga Cartaxo, pela amizade e contribuição imprescindível.

Ao médico Américo Ernesto de Oliveira Jr. pela prestimosa colaboração no acesso aos arquivos do CEATOX, e por sua atenção e disponibilidade sem limites.

A Sra. Solange de Lima Martins, pelo apoio e dedicada contribuição que presta na Secretaria do Mestrado de Neuropsiquiatria.

Aos meus pacientes pelo sacrifício que lhes causei em função de minha ausência, e pela confiança e oportunidade que me deram de aprender com eles lições de vida.

Aos queridos amigos, pessoas imprescindíveis em nosso desenvolvimento e em nossa motivação para o trabalho e para a vida.

A sra. Vilma Gomes de Soussa pela dedicação com que pacientemente organizou e disponibilizou os prontuários para nossa pesquisa.

Aos bibliotecários João Bosco de Medeiros e Mara Lúcia Alves Leitão Corrêa, pela prestimosa colaboração.

ATÉ O FIM

Não; não pares
É graça divina
Começar bem
Graça maior
Persistir
Na caminhada certa
Manter o ritmo
Mas a graça das graças
É não desistir
Podendo ou não podendo
Caindo, embora aos pedaços
Chegar até o fim

Dom Helder Câmara

(*) Mensagem que me foi entregue por uma paciente médica deprimida, durante o período de realização da pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS VII
LISTA DE FIGURAS IX
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SINAIS X
RESUMO XII
ABSTRACT XIII
1. INTRODUÇÃO 14
2. REVISÃO DA LITERATURA 17
3. HIPÓTESE 27
4. OBJETIVOS 29
    4.1. Objetivo Geral 30
    4.2. Objetivos Específicos 30
5. PACIENTES E MÉTODOS 31
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO 36
    6.1. Das dificuldades operacionais 37
    6.2. Da análise estatística 38
    6.3. Do impacto das interações medicamentosas na avaliação e conduta terapêutica 47
    6.4. Das principais interações medicamentosas implicadas e suas correlações com o quadro clínico tóxico 52
7. CONCLUSÕES 71
    7.1. Em Relação ao Estudo Analítico 72
    7.2. Em Relação ao Estudo Descritivo 72
    7.3. Sugestões 73
    7.4. Considerações finais 73
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 74
9. ANEXOS 88
    8.1. Parecer da Comissão Científica e Ética em pesquisa do Hospital da Restauração
    8.2. Instrumento para Coleta de Dados
    8.3. Algoritmo de Naranjo
    8.4. Ficha de Notificação do CEATOX

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Delineamento do estudo sobre pacientes que tentaram suicídio e deram entrada no CEATOX, em 2001, com quadro clínico tóxico produzido pela ingestão de mais de um medicamento 40
Tabela 2 – Organização dos dados (2x2) 42
Tabela 3 – Pacientes que tentaram suicídio e deram entrada no CEATOX em 2001.com quadro clínico tóxico 45
Tabela 4 – Medicamentos mais utilizados com êxito para obtenção de interações medicamentosas terapêuticas 50
Tabela 5 – Aminofilina (AF) / captopril (CP) / hidroclorotiazida (HCT) / metildopa (MD) 61
Tabela 6 – Amitriptilina (AT) / haloperidol (HP) 62
Tabela 7 – Carbamazepina (CBZ) / clorpromazina (CPZ) / levomepromazina (LMZ) 62
Tabela 8 – Ácido acetil salicílico (AAS) / propranolol (PP) 62
Tabela 9 – Diazepam (DZ) / fenobarbital (FB) / antibióticos (ATB) 63
Tabela 10 – Haloperidol (HP) / levomepromazina (LMZ) 63
Tabela 11 – Fenobarbital (FB) / levomepromazina (LMZ) 63
Tabela 12 – Biperideno (BP) / levomepromazina (LMZ) 64
Tabela 13 – Amitriptilina (AT) / diazepam (DZ) 64
Tabela 14 – Fluoxetina (FLX) / bromazepam (BZP) 64
Tabela 15 – Clobazam (CLB) / flunazepam (FLZ) 64
Tabela 16 – Haloperidol (HP) / levomepromazina (LMP) / biperideno (BP) 65
Tabela 17 – Aminofilina (AF) / lítio (LI) / clorpromazina (CPZ) 65
Tabela 18 – Dipirona (DP) / diazepam (DZ) / clorpromazina (CPZ) 65
Tabela 19 – Amitriptilina (AT) / levomepromazina (LMZ) / bromazepam (BZP) .. 66
Tabela 20 – Fenobarbital (FB) / diazepam (DZ) 66
Tabela 21 – Clorpromazina (CPZ) / amitriptilina (AT) 66
tabela 22 – Propranolol (PP) / haloperidol (HP) / prometazina (PMZ) 67

tabela 23 – Imipramina (IPM) / amitriptilina (AT) / bromazepam (BZP) / paracetamol (PCT) / ácido acetil salicílico (AAS) 67
Tabela 24 – Carbamazepina (CBZ) / clorpromazina (CPZ) / haloperidol (HP).... 68
Tabela 25 – Fenobarbital (FB) / amitriptilina (AT) 68
Tabela 26 – Amitriptilina (AT) / carbamazepina (CBZ) / haloperidol (HP) 68
Tabela 27 – Amitriptilina (AT) / clonazepam (CLZ) 69
Tabela 28 – Diazepam (DZ) / propranolol (PP) 69

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Situação do quadro clínico tóxico dos pacientes que tentaram suicídio com mais de um medicamento e deram entrada no CEATOX, no ano de 2001 41

Figura 2 – Situação do quadro clínico tóxico dos pacientes que tentaram suicídio e deram entrada no CEATOX, em 2001, segundo a interação medicamentosa 46

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SINAIS

AAS – Ácido acetil salicílico

AF – Aminofilina

AT – Amitriptilina

ATB – Antibióticos

ADT – Antidepressivos tricíclicos

↑ – Aumentar

BP – Biperideno

BZP – Bromazepam

CP – Captopril

CBZ – Carbamazepina

CEATOX – Centro de assistência toxicológica

CP450 – Citocromo P450

CLB – Clobazam

CLZ – Clonazepam

CPZ – Clorpromazina

DZ – Diazepam

↓ – Diminuir

DP – Dipirona

ECG – Eletrocardiograma

FB – Fenobarbital

FLZ – Flunazepam

FLX – Fluoxetina

HP – Haloperidol

HCT – Hidroclorotiazida

IPM – Imipramina

ISRSs – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

IV – Intravenoso

Cl^- - Íon cloreto

K^+ – Íon potássio

Na^+ – Íon sódio

LMZ – Levomepromazina

LI – Lítio

MEC – Mecanismo

DM – Metildopa

PCT – Paracetamol

PMZ – Prometazina

PP – Propranolol

QCT – Quadro clínico tóxico

SNC – Sistema nervoso central

TAB - Tabela

VO – Via oral

RESUMO

O objetivo desta pesquisa foi verificar se as interações medicamentosas, são um fator agravante no desfecho do quadro clínico tóxico e nas suas complicações, em pacientes que tentaram ou consumaram o suicídio com mais de um medicamento. Verificar o impacto destas interações, no modo de avaliação e elaboração da conduta terapêutica pelo médico no momento do atendimento, bem como, caracterizar e descrever as principais interações medicamentosas implicadas, seus mecanismos prováveis e suas correlações com o quadro clínico tóxico.

Com esta finalidade, efetuou-se um estudo analítico de corte transversal e um outro descritivo de série de casos. A amostra estudada, foi constituída por todos os pacientes com idade a partir dos 13 anos, que foram atendidos no Centro de Assistência Toxicológica – CEATOX do Hospital da Restauração na cidade do Recife, durante todo o ano de 2001. Foram excluídos da amostra todos os casos que utilizaram alguma outra substância adicional afora os medicamentos.

Considerando a relevância clínica da situação estudada e a confiabilidade dos dados, demonstrou-se uma diferença significativa entre as proporções testadas, sendo possível afirmar que o risco de complicações do quadro clínico tóxico é 2,4 vezes maior entre os pacientes que apresentam interações medicamentosas em relação aos que tomam vários medicamentos e de 13 vezes em relação aos que tomam um só medicamento.

A conclusão é a de que as interações medicamentosas se constituem em um fator agravante do quadro clínico tóxico e sobretudo em suas complicações. E que, apesar da pesquisa acrescentar novos conhecimentos ao estudo das tentativas de suicídio e suicídio consumado por medicamentos, esta deverá estimular novos trabalhos que considerem novas variáveis e contemple um número maior de casos, para obter conclusões mais definitivas.

ABSTRACT

The aim of this research was to verify if drugs interactions are an aggravating factor in the toxic clinical picture's outcome and its implications on patients who tried or committed suicide with the ingestion of more than one kind of medicine.

By verifying the impact of these interactions, according to the evaluation and elaboration of the therapeutical conduct of the doctor in charge at the moment, as well as characterizing and describing the main implied drug-drug interactions, their probable mechanisms and correlations to the toxic clinical picture.

In order to do so, an analysis of a cross section and a descriptive study of a series of cases were done. The studied sample had all the patients with age varying from 13 years old on who were consulted at the CEATOX – Toxicological Assistance Center of the Hospital of Restorations in Recife, northeast of Brazil, during all year 2001. All cases that used another kind of substance rather than medicines were excluded from the sample.

Considering the studied situation's clinical relevance and the data gullibility, a significant difference was shown between the tested proportions. It was possible to affirm that the risk of complications of the toxic clinical picture is 2,4 times worse between patients that present drug-drug interactions as oppose to those who take many different medicines and 13 times even worse for those who take only one kind of medicine.

Finally, drug-drug interactions were considered to be an aggravating factor in the toxic clinical picture, especially in its complications. And, despite of the fact that this research adds new knowledge to the study of suicide attempts and cases through the ingestions of medicines, it may as well lead to new works with more variables and a greater number of cases in order to obtain more definitive conclusions.

1. INTRODUÇÃO

A finalidade do presente estudo foi a de verificar especificamente a influência das interações medicamentosas no quadro clínico tóxico, sobretudo em suas complicações, no momento do atendimento médico aos pacientes que tentaram ou consumaram o suicídio através do uso de medicamentos. Em que pese à vasta literatura acumulada sobre o suicídio, a mesma ressente-se de estudos mais específicos e mais bem sistematizados (BEACHLER, 1975).

Em seu estudo sobre suicídio e depressão BASTOS (1995), cita de forma categórica a falta de um acordo conceitual, afirmando que os autores terminam por atribuir diferentes significados aos conceitos já anteriormente bem definidos. Além do mais, costumam freqüentemente utilizarem-se erroneamente de certos aspectos já devidamente estudados e aceitos pelo conhecimento científico atual.

CASSORLA (1991) adverte em seu estudo, que a extensa literatura disponível sobre o suicídio, contém pouca precisão e diversos defeitos, entre os quais cita textualmente: confusão quanto às categorias de eventos, generalizações de conclusões que somente teriam validade para determinada situação específica, dados nem sempre confiáveis, raros estudos utilizando grupo controle e falta de delimitação de grupos etários em alguns estudos.

Particularmente entre nós, parece haver uma maior carência de estudos mais específicos, principalmente relacionados à prevenção (FROTA-PESSOA et al., 1991) e sobretudo, direcionados a um melhor padrão clínico no atendimento de urgência nos casos de envenenamento por medicamentos.

Neste contexto, as interações medicamentosas e suas influências no quadro clínico do paciente intoxicado, bem como, suas implicações na escolha dos medicamentos a serem administrados aos pacientes, ainda são possivelmente, muito pouco exploradas na literatura médica internacional disponível sobre o suicídio. Este fato poderá implicar em um nível de menor capacidade de resolução do quadro clínico tóxico, no momento do atendimento médico nas tentativas de suicídio, pois, poderá estabelecer uma menor compreensão em relação à totalidade do desfecho clínico do caso. Considerando não somente os aspectos tóxicos previsíveis em função da farmacologia própria dos medicamentos ingeridos, mas, as complicações advindas das interações dos

medicamentos entre si, independentemente das doses tomadas e do índice de letalidade de um determinado medicamento. Isto implica também dizer, que uma determinada reação não prevista poderá ocorrer, e se prevista, com a gravidade muito maior do que a esperada.

Neste sentido, torna-se claramente relevante se estabelecer as reais influências das interações medicamentosas nos suicídios e tentativas de suicídio pelo uso de mais de um medicamento. Tanto pela necessidade de se estabelecer uma melhor compreensão e previsibilidade do quadro clínico, como também, permitir ao médico a escolha de medicamentos seletivamente mais compatíveis quando da intervenção farmacológica para o tratamento dos quadros tóxicos.

Este conhecimento torna-se ainda mais importante, em função das vidas que serão salvas com a instituição de uma ação de suporte e terapêutica farmacológica mais adequada. Principalmente se considerarmos as estimativas que indicam um número sempre crescente de novos casos de pacientes cada vez mais jovens, e de adultos em fase produtiva. Além dos diversos impactos na vida pessoal, econômica, social e nos gastos com a saúde pelo estado.

A realização desta pesquisa, bem como, a constatação de que o estudo específico e sistemático relacionando as influências das interações medicamentosas ao ato médico de atendimento ao paciente que tentou o suicídio, ou que tenha consumado o ato fatal através da utilização de medicamentos, ser ainda pouco explorado nas pesquisas sobre o suicídio, fundamentou-se em uma revisão da literatura nacional e internacional.

2. REVISÃO DA LITERATURA

O suicídio é um grave e singular problema pessoal e social que requer para a sua melhor compreensão a contribuição de diversos saberes. É definido classicamente como o “homicídio de si mesmo”. BASTOS (1974) em sua tese sobre comportamentos suicidas enfatiza a definição elaborada por Shneidman de ato humano de cessação da vida consciente auto-infligido e auto-intencional. Destaca também a definição e a classificação dada por Menninger que considera o ato suicida como a concretização da necessidade inconsciente de matar e o desejo de ser morto. Sua classificação dividia o comportamento suicida em três formas: crônicas, focais e orgânicas. A primeira seria determinada por um comportamento de sofrimento auto-infligido ao longo da vida. A segunda por um comportamento autodestrutivo direcionado a uma parte específica do corpo, e a terceira por fatores psicofisiológicos.

O suicídio e as tentativas de suicídio são um grave problema de saúde pública, que vem alterando de forma significativa, no conjunto das causas externas, o perfil de mortalidade nas grandes cidades brasileiras e de outros países. (BRASIL, 1994; CARLINI-COTRIM et al., 1998; DIEKSTRA, 1993). Trata-se portanto de num importante e imprescindível tema a ser considerado no planejamento e implementação de políticas públicas de saúde. É também, entre outros, um grande desafio médico, em função de suas características envolver múltiplas variáveis, que vão desde situações ordinárias da vida cotidiana, até situações clínicas de alta complexidade.

Estima-se que 1.000 pessoas morrem diariamente no mundo vítimas de atos suicidas. Este fato, chega a representar cerca de 1% de todas as mortes. Nos últimos anos este índice tem se elevado em torno de 60%, tendo a organização mundial de saúde em 1999, feito uma estimativa de um milhão de mortes por suicídio para o ano 2000 e para os anos seguintes. (BOTEGA, 2002; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

Em todo o mundo têm se elevado as estatísticas de suicídio e tentativas de suicídio de pessoas com idades cada vez mais baixas. Nos últimos anos, a taxa de suicídio entre jovens na faixa etária de 10 a 14 anos, aumentou em 100%, tornando-se a quarta causa de morte e a terceira entre os jovens de 15 a 24 anos

nos Estados Unidos.(SATCHER, 2001). Nos maiores aglomerados urbanos de países não desenvolvidos, também se observa este fenômeno, demonstrado em estudos realizados na República Dominicana, Chile e Uruguai. (ARIAS LOPEZ et al., 1998; DAJAS, 1990; SALVO et al., 1998).

Os estudos nesta área têm revelado de forma categórica, que o uso de medicamentos, principalmente dos psicofármacos, constituiu-se o principal meio utilizado nas tentativas de suicídio, principalmente entre crianças, adolescentes e mulheres, e o segundo entre os que alcançam o êxito letal. Sendo muito provável, que nos próximos anos, ocupe o primeiro lugar nas estatísticas em todos os níveis nos grandes centros urbanos.(BARROS, 1991; CASTELLI CANDIA & SERRANO GÓMEZ, 1998; JUÁREZ ARAGÓN et al., 1999; JUÁREZ et al., 1998; SALAS et al., 1999).

Esta tendência se confirma em diversos estudos bem sistematizados realizados nos mais diferentes países, tais como: Estados Unidos, México, Suécia, Suíça, e Austrália, entre outros. Em todos predomina o abuso dos psicofármacos como a classe de medicamentos mais utilizada nas tentativas de suicídio. Entre os psicofármacos, os ansiolíticos/hipnóticos, barbitúricos e antidepressivos pela ordem, foram os preferidos. Entre os medicamentos de outras classes, encontramos o predomínio do uso dos analgésicos/antinflamatórios. (BUCKLEY, 1995; MICHEL et al., 1994).

Na Suíça o uso de psicofármacos em tentativas de suicídio chegou a representar 78,7% de todos os casos (MICHEL et al.,1994). Em um estudo epidemiológico realizado em Taiwan, especificamente e de modo inusitado em relação aos demais estudos, apareceu o predomínio específico do uso de anfetaminas como o meio medicamentoso mais utilizado nas tentativas de suicídio. (YANG, 1996).

Os estudos epidemiológicos realizados no Brasil são de um modo geral concordantes com estes dados relatados na literatura científica internacional. Assim como nestes países, os medicamentos psicofármacos e os analgésicos/antinflamatórios, são os principais meios utilizados nas tentativas de

suicídio que são registradas nos centros de atendimento aos pacientes intoxicados. (ALONZO & CORRÊA, 2001; BARROS, 1991).

Em 219 casos de suicídio estudados na cidade de São Paulo em um período de doze meses, verificou-se que 14 foram praticados pelo uso de psicofármacos, constituindo juntamente com a utilização de outras substâncias, o terceiro meio mais utilizado(CARLINI-COTRIM et al.,1998) Em um estudo realizado em Campinas, o uso de medicamentos com o predomínio dos psicofármacos, utilizados como meio principal nas tentativas de suicídio chegou a representar 60% de todos os casos registrados. (BOTEGA et al, 1995).

Em um estudo epidemiológico de série de casos realizado no Rio Grande do Sul cobrindo o período de 1990 a 1995, os autores relatam que foram atendidos no Centro de Informação Toxicológica 11.715 casos de intoxicação por medicamentos, sendo que deste total 2.938 atendimentos foram causados por tentativas de suicídio, com predomínio do uso de benzodiazepínicos, seguido pela ordem pelos barbitúricos e antidepressivos. (TEIXEIRA et al., 1999).

No Recife, no período compreendido entre 1970/1971 (BASTOS, 1991), fez um extenso levantamento estatístico tendo como base os dados fornecidos pelo Instituto Médico Legal de Pernambuco e pelo Hospital do Pronto-Socorro de Recife. Neste estudo o autor demonstrou o uso de medicamentos como um meio importante nos suicídios consumados e o principal meio requerido nas tentativas de suicídio. Entre os medicamentos mais utilizados estavam os tranqüilizantes, analgésicos e hipnóticos.

SOUGEY et al. (1998) realizaram na cidade do Recife um estudo epidemiológico em 1995, tendo como base os dados fornecidos pelo Centro de Assistência Toxicológica do Hospital da Restauração. Os autores constataram, assim como, em outras regiões urbanas de grande aglomerado humano, que os medicamentos foram o principal meio utilizado nas tentativas de suicídio, e assim como no estudo anterior, os psicofármacos constituíram a classe de medicamentos mais utilizada.

Entre as diversas substâncias utilizadas em associação com os medicamentos, destacam-se tanto por sua freqüência e importância

epidemiológica, quanto clínica, o consumo do álcool e outras substâncias de abuso freqüentes no nosso meio, como a maconha e a cocaína, muito embora, não sejam investigadas adequadamente no momento do atendimento do paciente por tentativa de suicídio. (CARLINI-COTRIM et al., 1998; ONBERG et al., 1996).

Entre as patologias, a depressão, o transtorno bipolar do humor e os transtornos de personalidade estão predominantemente associados ao suicídio e as suas diversas formas de tentativas. (KALIN, 1997; MELEIRO, 1995; SAUCEDA GARCIA et al., 1997).

No Chile entre todos os casos de tentativas de suicídio, encontrou-se uma taxa de 17% de pacientes com diagnóstico de depressão (VORCARO et al., 2002). Segundo ainda estes autores em seu estudo de revisão da literatura, entre os pacientes que tinham diagnóstico de depressão maior, a prevalência de tentativas de suicídio foi de 8,6% em Edmonton no Canadá e de 12,5% em Taiwan.

MELTZER (1999) demonstrou em seu estudo que o suicídio é a principal causa de morte prematura entre os pacientes com esquizofrenia que apresentam sintomas depressivos. RENAUD et al. (1999) demonstraram que o comportamento desruptivo associado a um transtorno de personalidade é um fator de risco para o suicídio.

Estes pacientes portadores de algum tipo de transtorno mental, principalmente no campo afetivo, juntamente com os indivíduos que fazem uso indevido de substâncias, constituem o grupo que mais utilização faz dos medicamentos como forma de tentar o suicídio. Nesta situação três fatores se destacam: em primeiro lugar, o alto índice de procura ao médico antecedendo o início da tentativa de suicido, sendo que em alguns estudos este dado chega a constituir presença em 70% dos casos relatados. (BARRACLOUGH et al., 1974).

Em segundo lugar salienta-se a crescente proliferação dos medicamentos psicofármacos e de outras classes, que se tornam facilmente disponíveis. Em terceiro lugar, se destaca a freqüente prática da polifarmácia, muitas vezes desnecessária, principalmente em pacientes idosos e multiqueixosos. (ALMEIDA et al., 1999; TURMES, 1997). Em um inquérito epidemiológico realizado na cidade

de Belo Horizonte, de 72 casos avaliados, 59 tiveram medicamentos prescritos pelos balconistas das farmácias, representando 82% da amostra (CAMPOS et al., 1985). Em um estudo realizado em 1998 analisando os 100 produtos do mercado farmacêutico mais vendidos no Brasil, constatou-se que apenas 10 especialidades pertenciam à relação nacional de medicamentos do Ministério da Saúde e que somente quatro pertenciam a lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde. Concluem os pesquisadores entre outras questões levantadas, que estes medicamentos apresentam precárias qualidades terapêuticas e que não deveriam estar disponíveis para a população, que fica exposta às complicações produzidas por estes produtos, principalmente em um país em que 25% dos casos de intoxicação registrados se originam do hábito da automedicação. (HEINECK et al., 1998).

Diversos estudos realizados em países desenvolvidos ou não, têm demonstrado um crescente índice de prescrições indevidas (SOUGEY, 1997), talvez em função da diminuição no nível do ensino nas escolas médicas, deterioração sócio-econômica e crescente número de novos medicamentos. Em um estudo de coorte prospectivo realizado na Austrália, cobrindo o período de 1987 a 1992, constatou-se que 65% dos medicamentos utilizados nas tentativas de suicídio eram provenientes de prescrições médicas e que em 50% das mortes, estavam presentes os antidepressivos tricíclicos ou os analgésicos opióides. (BUCKLEY et al., 1995).

No Brasil um estudo realizado em 1998, procurou avaliar a freqüência e as indicações do uso do digital em pacientes idosos, constatando que somente em 36,1% das situações se tinha uma indicação adequada, questionável em 11,1% e inadequada em 52,7% dos casos avaliados. A conclusão dos pesquisadores foi a de que este medicamento deveria ser prescrito de forma mais criteriosa. (CUNHA et al., 1998).

Todo este conjunto de características que envolve o problema, eleva ainda mais o grau de complexidade e possibilidades de interações medicamentosas, tornando essas ocorrências de difícil manuseio para o clínico, tanto do ponto de vista da terapêutica farmacológica a ser instituída, quanto pela

previsão das conseqüências clínicas decorrentes do uso de múltiplos medicamentos. (DAVIDSON et al., 1995; SUCAR, 1997, 2000a).

Somente nos últimos dez anos, o estudo das interações medicamentosas vem sendo intensificado e colocado numa posição de destaque cada vez maior nos estudos clínicos e farmacológicos. Entretanto, os seus avanços qualitativos e suas aplicações na prática clínica, ainda são bastante modestos. Tanto pela complexidade do tema, quanto pela falta de uma literatura e de uma maior ênfase nas diversas etapas do ensino médico. No momento atual, os conhecimentos mais bem definidos são sobre o sítio de metabolismo, onde a descoberta, principalmente, das isoenzimas do citocromo P450 e suas diversas variações genéticas, permitiram avanços extraordinários para o estudo da farmacocinética, e em conseqüência, ofereceram maiores condições ao clínico de ter, inclusive, uma atitude preventiva em relação às interações medicamentosas. (CIRAULO et al., 1999; GALLI & FEIJÓ, 1997; GUENGERISH, 1993; STOKLEY, 1981; TOLLEFSON, 1999).

Os sítios de absorção, ligação às proteínas, ação e excreção, são todos igualmente importantes. Nestes sítios, ocorrem interações medicamentosas as mais diversas, com conseqüências clínicas que poderão conduzir ao óbito do paciente. Por outro lado, as interações medicamentosas poderão ser provocadas com um objetivo terapêutico, através da associação de medicamentos compatíveis, com a finalidade de superar uma dificuldade clínica de difícil manuseio e limitação da ação de cada medicamento isoladamente. (BALDESARINI, 1996; DRUGS, 2000; PRESKORN, 1993; RISCH et al., 1982; STOKLEY, 1981).

O extraordinário desenvolvimento da farmacologia moderna impõe de maneira categórica ao clínico, a necessidade de conhecer, no mínimo, aspectos básicos sobre interações medicamentosas, a fim de possibilitar maior segurança para o paciente e maior eficácia farmacológica dos medicamentos empregados. Esta atitude se justifica ainda mais, pela crescente documentação de novos casos de interações medicamentosas indesejáveis, com consequências clínicas leves,

moderadas, graves e até conduzindo ao óbito, principalmente em situações em que estão presentes comportamentos suicidas. (SUCAR, 2000b).

Associação de medicamentos consiste na prática clínica em se utilizar dois ou mais medicamentos no mesmo período terapêutico, de modo compatível, para que não haja interferências farmacológicas de um sobre o outro. As interações medicamentosas ocorrem quando um ou mais medicamentos interferem nos efeitos biológicos do outro. Estas interações poderão ocorrer externamente e internamente no organismo. As interações externas ocorrem geralmente em um recipiente e são denominadas de incompatibilidade físico-químicas.

As interações que ocorrem ao nível do sítio de absorção decorrem principalmente do aumento ou da diminuição na velocidade de absorção dos medicamentos. As que ocorrem no sítio de ligação às proteínas plasmáticas, se constituem em função dos medicamentos com alta afinidade e ligação às proteínas, deslocarem por competição outros medicamentos dos seus sítios de ligação principalmente com a albumina. No sítio de ação ocorre a interferência de um medicamento no sentido de potencializar, diminuir ou anular o efeito terapêutico ou tóxico do outro. Poderá ocorrer ao nível de receptores, canais iônicos ou por reações químicas, entre outras possibilidades.

No sítio de metabolismo ocorre interação principalmente quando há inibição ou indução das isoenzimas do citocromo P450, conduzindo a um aumento ou diminuição da concentração plasmática do medicamento que sofreu a interferência do outro. A inibição do metabolismo ocorre rapidamente, em função da afinidade do medicamento pela isoenzima, enquanto a indução requer a síntese protéica, e portanto, levará dias ou semanas para a sua ocorrência. No sítio de excreção poderá ocorrer aumento ou diminuição da eliminação no organismo de um determinado medicamento por influência do outro, principalmente através do mecanismo de alteração do pH urinário ou de competição pelos transportadores (BAZIRE, 2000; RISCH et al., 1982; SUCAR, 2000b; TOLLEFSON, 1999).

Com o aumento significativo do número de casos clínicos sobre interações medicamentosas bem documentados e publicados em revistas científicas, e o enorme e rápido desenvolvimento tecnológico, tem sido possível se aprofundarem as pesquisas ao nível molecular e principalmente no campo da farmacogenética. Estes estudos deverão trazer novos conhecimentos sobre o tema, possibilitando ao clínico uma maior capacidade no manuseio de múltiplos medicamentos. (DeVANE, 1994; Le NEDELEC & ROSENGREN, 2002; MARROUM et al., 2000; SHIN et al., 2002).

Na literatura nacional e internacional pesquisada, o que foi encontrado de mais contextualizado e mais bem documentado sobre a relação entre interações medicamentosas e suicídio pelo uso de medicamentos, circunscreveu-se aos relatos de casos em que os autores atribuem às interações medicamentosas o desfecho do quadro clínico tóxico.

Mais recentemente podemos destacar o estudo de GAERTNER et al. (2002) sobre o uso de diversos psicofármacos como meio utilizado na execução do ato suicida. HOJER et al. (2002) descreveram diversos casos de síndrome serotoninérgica, destacando principalmente a interação medicamentosa da moclobemida com o citalopram e da sertralina com o sumatriptano.

KUNSMAN et al. (2000) relataram o suicídio consumado de uma mulher de 52 anos de idade, que utilizou no seu intento fatal a venlafaxina e o verapamil. A morte segundo os autores, foi atribuída aos efeitos tóxicos do verapramil sobre o aparelho cardiovascular, levando a um infarto da parede posterior do ventrículo esquerdo. Na conclusão dos autores, a gravidade do quadro clínico tóxico provocada pelo verapamil foi agravada pela associação com a venlafaxina. KUDO et al. (1997) realizaram um estudo muito bem documentado, inclusive com dosagens sanguíneas das concentrações dos medicamentos, em um caso de suicídio consumado, em que atribui a morte do paciente à interação medicamentosa do triazolam com a amitriptilina e outros psicofármacos.

Em um outro relato de caso igualmente bem documentado, com dosagens das concentrações sanguíneas dos medicamentos, MUSSHOFF et al. (1999) atribuíram a interação medicamentosa do citalopram com a trimipramina, a morte

de uma paciente de 52 anos de idade, que havia obtido êxito letal com a ingestão destes medicamentos. Os autores concluíram que a morte da paciente foi causada pela ação sinérgica dos efeitos farmacológicos dos medicamentos sobre o sistema cardiovascular.

Outros casos de suicídios consumados, cujas causas das mortes foram atribuídas as interações medicamentosas da moclobemida com antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, foram estudados e comprovados experimentalmente por ROGDE et al. (1999). Os autores concluíram que a síndrome serotoninérgica produzida pela associação destes medicamentos, esteve presente em todos os casos, e foi a causa principal da morte destes pacientes.

FU et al. (2000) atribuiram as interações medicamentosas da cocaína, prometazina e propoxifeno, principalmente com o citalopram, a causa da morte de um paciente suicida de 47 anos de idade. Constataram por dosagens sanguíneas e conteúdo gástrico, que as quantidades de cocaína, prometazina e propoxifeno não sugeriam a possibilidade de um uso em grande quantidade. FISHER & DAVIS (2002) alertam para o fato da metoclopramida mesmo que administrada em doses usuais, interagir com a sertralina e a venlafaxina produzindo alterações extrapiramidais graves e síndrome serotoninérgica. Os autores se fundamentaram em dois relatos de casos que documentaram.

3. HIPÓTESE

A partir do conjunto dos fatos verificados na literatura médica nacional e internacional e das justificativas explicitadas na introdução, formulamos a hipótese de que as interações medicamentosas constituem um fator farmacológico agravante no desfecho do quadro clínico tóxico e em suas complicações, nos pacientes que cometem suicídio ou tentativas de suicídio com medicamentos. Exerce também, importante influência em relação ao êxito ou ao insucesso terapêutico através dos procedimentos farmacológicos adotados pelos médicos no momento do atendimento e no acompanhamento do paciente intoxicado. Estes fatos, ainda não foram explorados suficientemente nas pesquisas sobre suicídio e tentativas de suicídio com o uso de medicamentos.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Estudar as eventuais repercussões das interações medicamentosas, no quadro clínico tóxico e em suas complicações, nos pacientes que tentaram ou realizaram suicídio através da utilização de múltiplos medicamentos.

4.2. Objetivos Específicos

4.2.1. Observar se as interações medicamentosas são um fator agravante no desfecho do quadro clínico tóxico e nas suas complicações.

4.2.2. Observar o impacto das interações medicamentosas no modo de avaliação e instauração da conduta terapêutica pelo médico, no momento do atendimento ao paciente e na sua evolução.

4.2.3. Caracterizar e descrever as principais interações medicamentosas presentes, os seus mecanismos e suas correlações com o quadro clínico tóxico dos pacientes.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1. Desenho do Estudo

Para atender aos objetivos propostos, a presente pesquisa associou um estudo analítico de corte transversal, e um estudo descritivo de série de casos. No primeiro, com a finalidade de verificar se as interações medicamentosas são um fator agravante do quadro clínico tóxico e de suas complicações. No segundo, com o objetivo de verificar o impacto das interações medicamentosas na avaliação e na conduta terapêutica adotada, de identificar e descrever as principais interações medicamentosas e suas influências no quadro clínico tóxico e nas suas complicações, em pacientes que tentaram ou consumaram o suicídio através da associação de medicamentos.

5.2. Amostra

5.2.1. A amostra foi constituída pelo universo de todos os prontuários dos pacientes que tentaram o suicídio e dos que tiveram êxito letal pelo uso de múltiplos medicamentos, atendidos no setor de urgência do Hospital da Restauração na cidade do Recife, que é uma unidade de referência nos atendimentos gerais de urgências e de intoxicados no Estado de Pernambuco, e que foram notificados pelo centro de assistência toxicológica – CEATOX, durante todo o decorrer do ano de 2001.

5.2.2. A amostra estudada foi dividida em três grupos. No primeiro foram alocados 27 pacientes que tomaram vários medicamentos e que apresentaram interações medicamentosas. No segundo, foram alocados 52 pacientes que tomaram vários medicamentos e não apresentaram interações medicamentosas, e no terceiro grupo, 141 pacientes que tomaram um só medicamento.

5.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos na amostra pacientes de ambos os sexos, com idade a partir dos 13 anos, em função de não se ter registro de suicídio nas fichas de

notificação de pacientes com idade até os 12 anos. Os que utilizaram mais de um medicamento de qualquer classe, para tentar ou cometer o suicídio, independentemente de sua condição clínica anterior. Os pacientes que utilizaram apenas um medicamento, foram aninhados na pesquisa para constituírem um grupo de comparação com a finalidade de permitir uma maior validade interna do estudo.

5.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos da amostra todos os pacientes com idade abaixo de 13 anos, por não se ter registro de suicídio nas fichas de notificação dos pacientes com idade até os 12 anos. Os que utilizaram qualquer outro meio que não medicamentos para executar o ato suicida. Também foram excluídos, os que utilizaram outras substâncias adicionais aos medicamentos.

5.5. Procedimentos e Instrumentos de Avaliação

5.5.1. Pré-operacional

- Foi realizado um contato inicial com a instituição com a finalidade de conhecer o serviço e oficializar a pesquisa.

- O projeto foi submetido e aprovado para execução pela Comissão Científica e Ética em Pesquisa do Hospital da Restauração. (Anexo I)

- Foi realizado um estudo piloto com vinte prontuários, que permitiu detectar falhas e dificuldades na coleta dos dados, ocorrendo algumas modificações, que conduziu a um melhor formato para os instrumentos que foram utilizados na execução da pesquisa.

5.5.2. Operacional

- Foram analisados retrospectivamente todos os prontuários dos pacientes que tentaram ou cometeram suicídio, de ambos os sexos que utilizaram mais de um medicamento, com idade a partir dos 13 anos.

- Toda a coleta de dados se fundamentou no preenchimento de um instrumento especificamente estruturado para atender aos objetivos da pesquisa. Preenchimento do algoritmo de Naranjo e análise dos dados contidos nas fichas de notificação de intoxicação do CEATOX.

- O instrumento especificamente estruturado (anexo II) para a coleta dos dados, contém um campo para registro do número do prontuário, da ficha do CEATOX, da ordem da pesquisa e do número total dos prontuários analisados. Um segundo campo para a descrição das interações medicamentosas envolvidas e os seus mecanismos farmacológicos. O terceiro campo destina um espaço para especificar-se a condição final do atendimento ao paciente e um outro para determinar se a interação medicamentosa em questão, foi um fator decisivo no desencadeamento do quadro clínico tóxico e nas suas complicações.

- O algoritmo de Naranjo (anexo III) é um instrumento fidedigno, internacionalmente reconhecido e indicado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 1994; FARMACIA HOSPITALARIA, 1992) para a verificação de reações adversas a medicamentos (RAM). Foi utilizado na pesquisa, como instrumento indicador para se confirmar a influência de uma interação medicamentosa numa dada situação clínica estudada.

- A ficha de notificação de intoxicação do CEATOX (anexo IV), foi utilizada como instrumento para análise de todos os dados clínicos do

paciente e sua evolução, desde sua entrada no serviço até sua alta, transferência ou óbito.

5.6. Base de dados

Foram consultados livros e artigos disponíveis em bibliotecas e pela internet através das seguintes bases de dados: Medline, Biblioteca Cochrane, Lilacs – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. WHOLIS – Sistema de Informações da Biblioteca da OMS, Doctor´s Guide, The Suicidology Web, Brain & Mind, CAPES – Banco de Dados, DrugDigest, DrugChecker, Harvard Medical School, FDA – Food and Drug Administration, Interactions in the Elderly e o site www.suicidology.org/index.html (EUA).

5.7. Método Estatístico de Tratamento dos Dados

O procedimento estatístico utilizado foi o de dividir a amostra em três grupos: o primeiro constituído pelos pacientes que apresentaram interações medicamentosas e o segundo pelos que não apresentaram, e que tomaram mais de um medicamento. Em seguida, foi calculada a proporção de pacientes que complicaram o quadro clínico tóxico, dentre cada um dos grupos mencionados, para comparação através do teste qui-quadrado com correção de continuidade. Foi também calculado o risco relativo para a situação estudada.

Com a finalidade de definir melhor os resultados e dar maior validade interna ao estudo, foi também feita a comparação entre os que tiveram interações medicamentosas e os que tomaram um só medicamento. Nesta situação, também se utilizou os procedimentos anteriores de calcular a proporção de pacientes que complicaram o quadro clínico tóxico dentro de cada um dos grupos mencionados , para posterior comparação através do teste qui-quadrado com correção de continuidade e cálculo do risco relativo.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1. Das Dificuldades Operacionais

O estudo das interações medicamentosas em função de sua complexidade e influência de diversos fatores no momento terapêutico de sua ocorrência, ainda se ressente de um melhor nível de sistematização. Relatos de casos bem documentados sobre interações medicamentosas com um instrumento fidedigno de verificabilidade, ainda são bastante reduzidos na literatura médica internacional. Deste modo, as pesquisas nesta área da farmacologia encontram grandes dificuldades operacionais e em relação à qualidade dos dados.

No presente estudo, a primeira dificuldade foi a de adaptar o algoritmo de Naranjo, que é um instrumento fidedigno, internacionalmente reconhecido para verificação de reações adversas a medicamentos (RAM) (BRASIL, 1994; FARMACIA HOSPITALARIA, 1992), às limitações das informações contidas nos prontuários analisados. Deste modo, ele foi aplicado mais como um instrumento indicador e não mais como comprovador, por ter sido empregado em uma situação estática de análise de prontuários.

As demais dificuldades se relacionaram às falhas no preenchimento das fichas de notificação do CEATOX, entre as quais podemos citar: falta de anotação em alguns campos da ficha, informações pouco objetivas em relação aos sinais, sintomas e medicamentos. Falta de registro sobre o uso de substâncias ilícitas, o esquema posológico adotado nem sempre estava claramente definido e por falta de acompanhamento posterior ao atendimento de urgência não se tinha registro de possíveis seqüelas. Além do mais, raramente encontrou-se algum registro sobre possíveis interações medicamentosas relacionadas ao quadro clínico e/ou a terapêutica instituída.

Este último fato é compatível com a escassez de dados sobre interações medicamentosas nas pesquisas e livros publicados sobre suicídio na literatura médica internacional. Este estudo, possivelmente, é entre nós o primeiro a estabelecer uma relação direta entre as interações medicamentosas e o desfecho clínico no suicídio e tentativas de suicídio pelo uso de mais de um medicamento.

Em razão destes fatos, destacamos a importância para nossa pesquisa da realização de um estudo piloto pré-operacional, que nos permitiu através da detecção e análise destas falhas, especificar melhor a população a ser estudada. Definir melhor os objetivos a serem alcançados, optar por um desenho híbrido que combinou um estudo analítico com um descritivo e a redirecionar e reestruturar nossos instrumentos para melhor adaptá-los à realidade da fonte de dados.

Estas medidas terminaram também por nos permitir, um melhor controle sobre possíveis situações de uso de drogas ilícitas. Detectou-se que não havia em nenhum prontuário analisado, informações sobre o uso de maconha e/ou cocaína, por não haver esta preocupação específica por parte do plantonista. As informações sobre o uso do álcool nem sempre foram bem definidas. Seu pequeno número, fez estes prontuários serem excluídos da pesquisa, pois, não havia possibilidades para uma melhor aplicação do algoritmo de Naranjo e uma análise mais precisa dos dados.

O mesmo ocorreu com os casos de seqüelas que também não foram avaliados por total falta de registro nos prontuários, em função, principalmente, da falta de estrutura para o acompanhamento do paciente após a sua alta hospitalar. Outra possibilidade, seria não ter acontecido nenhum caso.

6.2. Da análise estatística

O CEATOX atendeu durante todo o ano de 2001 um total de 2.643 pacientes intoxicados por diversas substâncias, de ambos os sexos e de todas as idades. Destes atendimentos, 220 tentaram ou cometeram suicídio através do uso de medicamentos, com idade a partir dos 13 anos, representando 8,32% de todos os casos atendidos no decorrer deste ano. Entre estes pacientes 141 utilizaram no ato suicida um só medicamento, o que representou 64,1%, e 79 pacientes utilizaram mais de um medicamento, representando 35,9%. Esta foi a amostra utilizada para o estudo.

Dos 79 (35,9%) pacientes selecionados para o estudo, as interações medicamentosas foram provavelmente responsáveis pelo quadro clínico tóxico (QCT) e complicações do quadro clínico em 27 pacientes, o que representou sua participação em 37% dos casos. Entre os que tiveram complicações ocorreu 01 óbito, o que representou 1,26% da amostra dos 79 pacientes que tomaram vários medicamentos. Como a interação medicamentosa esteve presente neste óbito, isto representou 100% de influência entre os que morreram. Entretanto um único caso de óbito não permitiu uma análise estatística para dimensionar sua significância, já que a probabilidade de também morrer por outras causas seria praticamente a mesma. Entre os que tomaram vários medicamentos, a idade média encontrada foi de 31,4 anos, e entre os que apresentaram complicações devido às interações medicamentosas, a média de idade foi de 32,5 anos.

Para efeito comparativo verificamos que entre os 141 pacientes que utilizaram apenas 01 medicamento no comportamento autodestrutivo suicida, apenas 04 tiveram deterioração do seu quadro clínico com complicações, o que representou 2,83% dos casos. Entre estes, tivemos 01 óbito e que representou 0,70 da amostra. A média de idade foi de 26,7 anos e entre os que complicaram o quadro clínico, a média foi de 24,7 anos.

Inicialmente estes dados são concordantes com a literatura médica especializada sobre suicídio e tentativas de suicídio com medicamentos. TOFT et al. (2001) encontraram um índice de mortalidade com um só medicamento em torno de 0,9%. O índice mais alto de ocorrência de complicações em pacientes utilizando mais de um medicamento e por implicações das interações medicamentosas, também é concordante com diversos estudos publicados em revistas científicas. FERNÁNDEZ et al. (1999) com o objetivo de determinar as características epidemiológicas, farmacológicas e clínicas das interações medicamentosas em pacientes sob tratamento com itraconazol, realizaram um estudo descritivo transversal retrospectivo, no qual constataram 14 casos de interações medicamentosas como fator decisivo no quadro clínico e em suas complicações, o que representou 66,6% da amostra.

KELLER et al. (2000) descreveram em um relato de caso bem documentado, o óbito de um paciente que utilizou diazepam associado com o antidepressivo dotiapina. Este estudo assim como diversos outros que relatam apenas 01 óbito, não se prestam para uma definição estatística de sua validade. Razão pela qual o achado de 01 óbito entre os que tomaram vários medicamentos e o grupo que tomou um só medicamento foi descartado na análise estatística.

GONZÁLEZ RAMOS (1990) cita em sua pesquisa que nos Estados Unidos 0,1% dos pacientes morrem após intoxicação com medicamentos, e que estas intoxicações, são responsáveis por 3 a 10% dos pacientes que são admitidos em unidades de terapia intensiva.

Em função dos resultados obtidos fez-se então uma análise estatística para verificar a influência das interações medicamentosas na complicação do quadro clínico tóxico dos pacientes que tentaram o suicídio através da ingestão de mais de um tipo de medicamento.

Neste sentido, o procedimento estatístico utilizado foi o de dividir a amostra em dois grupos distintos. O primeiro constituído pelos pacientes que apresentaram interações medicamentosas e o segundo pelos que não apresentaram, e que tomaram mais de um medicamento. Em seguida, foi calculada a proporção de pacientes que complicaram o quadro clínico tóxico dentre cada um dos grupos mencionados para comparação através do teste qui-quadrado com correção de continuidade. Foi também calculado o risco relativo para a situação estudada.

Com a finalidade de definir melhor os resultados e dar maior validade interna ao estudo, foi também realizada a comparação entre os que tiveram interações medicamentosas e os que tomaram um só medicamento. Para em seguida se calcular a proporção de complicações do quadro clínico tóxico, dentre os grupos para comparação através do teste qui-quadrado com correção de continuidade. Nesta situação, também foi calculado o risco relativo.

Caracterização da amostra

O estudo foi realizado com 79 pacientes que deram entrada no CEATOX, em 2001, vítimas de intoxicação por mais de um tipo de medicamento, após ter tentado o suicídio. De acordo com a tabela e o gráfico abaixo, é possível verificar a situação desses 79 pacientes. Com estes dados, observamos que do total de casos, 27 foram reportados ao fato de ter ocorrido interação medicamentosa. Destes, 10 tiveram complicações no QCT, resultando numa proporção de 0,37 (37%). Por outro lado, dos 52 casos onde não houve evidência para se afirmar que o QCT ocorreu devido as interações medicamentosas, são contabilizadas apenas 8 ocorrências (15,4%).

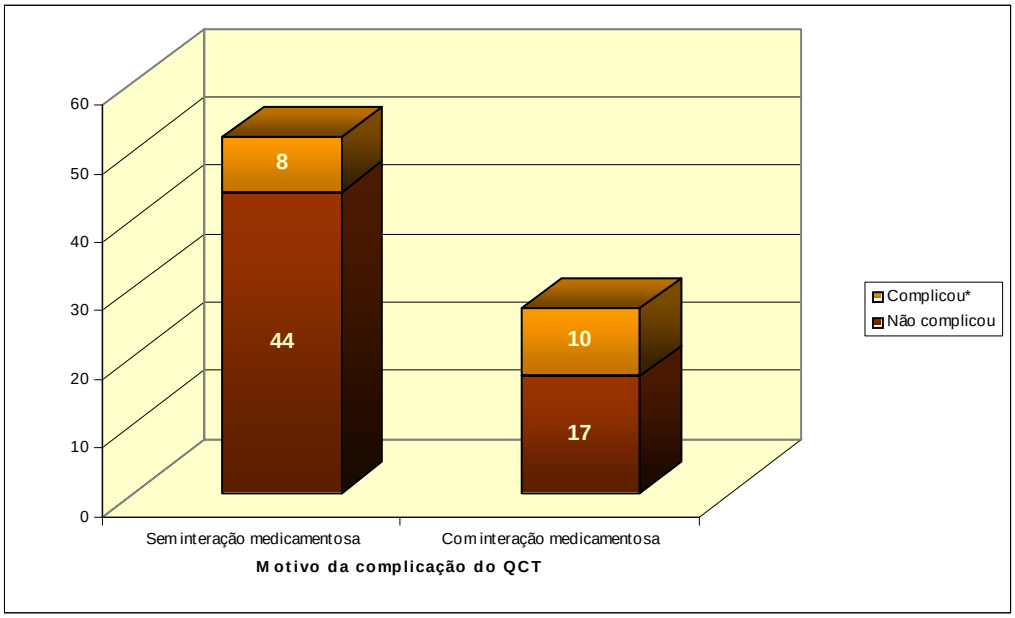
TABELA 1 – DELINEAMENTO DO ESTUDO SOBRE PACIENTES QUE TENTARAM SUICÍDIO E DERAM ENTRADA NO CEATOX, EM 2001, COM QUADRO CLÍNICO TÓXICO PRODUZIDO PELA INGESTÃO DE MAIS DE UM MEDICAMENTO

Interação Medicamentosa	Complicação		Total
	Sim	Não	
Sim	10*	17	27
Não	8	44	52
Total	18	61	79

Fonte: Pesquisa direta

* Inclui 1 caso de óbito

FIGURA 1 - SITUAÇÃO DO QUADRO CLÍNICO TÓXICO DOS PACIENTES QUE TENTARAM SUICÍDIO COM MAIS DE UM MEDICAMENTO E DERAM ENTRADA NO CEATOX, NO ANO DE 2001



Fonte: Pesquisa direta

Abordagem estatística

Baseadas nestas proporções, extraídas da tabela anterior, é imperativo que uma pergunta seja formulada: *a proporção de pacientes que têm complicações do QCT dentre aqueles onde foi constatada interação medicamentosa é, de fato, maior que esta proporção observada nos pacientes onde não foram constatadas interações medicamentosas?*

Para responder a esta pergunta, realizou-se um teste Qui-quadrado com correção de continuidade para testar as seguintes hipóteses:

H0: A proporção de pacientes que têm complicações do QCT dentre aqueles em que foi constatada interação medicamentosa é **igual** à proporção de pacientes têm complicações do QCT dentre aqueles onde não houve interação de medicamentos.

H1: A proporção de pacientes que têm complicações do QCT dentre aqueles onde foi constatada interação medicamentosa é **maior** que a proporção de pacientes que têm complicações do QCT dentre aqueles onde não houve interação de medicamentos.

O teste Qui-quadrado consiste em comparar os valores observados em cada célula (*Oi*) da tabela 2x2 com valores esperados (*Ei*) se as proporções testadas forem iguais (SOARES & SIQUEIRA, 1999). A estatística do teste é a seguinte:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

É possível mostrar que o valor do Qui-quadrado da fórmula anterior pode ser obtido com a seguinte expressão:

$$\chi^2 = \frac{N(|ad - bc|)^2}{m_1 m_2 n_1 n_2}$$

onde a, b, c e d são os valores observados numa tabela 2x2. Para entender os demais termos da fórmula, observe a tabela genérica abaixo.

TABELA 2

Grupo	Fator 1	Fator 2	Total
Grupo 1	a	B	n1 = a+b
Grupo 2	c	D	n2 = c+d
Total	m1 = a+c	m2 = b+d	a+b+c+d=N

Cabe ainda destacar que é recomendável usar uma correção de continuidade para o teste Qui-quadrado. Com a finalidade de dar ao teste estatístico maior confiabilidade. O fato é que, a distribuição Qui-quadrada é uma distribuição de probabilidade para variáveis contínuas, e como estamos comparando proporções amostrais, de variáveis categóricas, é importante que esta correção seja utilizada.

Com base no esquema de organização dos dados da tabela anterior o teste Qui-quadrado com correção de continuidade foi calculado através da seguinte fórmula estatística:

$$\chi^2 = \frac{N\left(|ad - bc| - \frac{N}{2}\right)^2}{m_1 m_2 n_1 n_2}$$

Que possui distribuição Qui-quadrado com (m-1)x(n-1) graus de liberdade.

Resultados obtidos

Para atingir o objetivo principal, o teste Qui-quadrado calculado foi igual a 3,585 com um p-valor da ordem de 0,058. Fundamentando-se na literatura especializada (DIAMOND & FORRESTER, 1983; MEDRONHO et al., 2002), e baseando-se principalmente nos pressupostos estabelecidos por PEREIRA (2000), podemos então rejeitar a hipótese HO. Considerando que a amostra foi constituída por toda a população e sendo a fonte confiável (o Hospital da Restauração é de referência no atendimento de urgências no estado de Pernambuco, possui um centro especializado de atendimento ao paciente intoxicado, com ficha de notificação padronizada, acompanhamento em prontuário e arquivo completo e numerado de todos os atendimentos), os resultados obtidos poderão ser aceitos como verdadeiros para a situação estudada. Os pacientes considerados para o estudo foram os mais graves e o nível de aceitação (0,058), não é muito diferente do nível proposto (0,05). Portanto, não havendo uma variação maior do que 1%, principalmente numa situação em que há uma bem definida relevância clínica.

Neste sentido, PEREIRA & LOUZADA-NETO (2002), considera que “o médico deve ter sempre em mente, ao analisar resultados de experimentos, que em medicina é preciso diferenciar, significância estatística de significância clínica”.

Segundo PEREIRA (2000) em pesquisas clínicas, o nível de significância deve ser estabelecido entre 5 e 6%.

Poderíamos então afirmar, que a complicação do QCT é mais provável de ocorrer entre os pacientes que tiveram interações medicamentosas. Seria possível afirmar baseado no cálculo do risco relativo, que as complicações do QCT é 2,4 vezes maior entre os pacientes que apresentam interações medicamentosas em relação aos que tomaram vários medicamentos e que não tiveram interações medicamentosas.

Com a finalidade de oferecer maior validade interna ao estudo, considerou-se a relação entre a proporção de casos que tiveram complicações no QCT dentre os pacientes que tomaram mais de um medicamento e tiveram interações medicamentosas, com a proporção de complicações calculada entre os pacientes que deram entrada no CEATOX com QCT, mas tomaram apenas um medicamento (141 casos).

Com base nos dados dos 27 pacientes que tomaram mais de um medicamento e constatou-se interação medicamentosa (ver tabela e gráfico abaixo), 10 tiveram complicações no QCT – proporção igual a 0,37 (37,0%). Além do valor pontual para essa proporção, foi calculado o intervalo de confiança e verificou-se que, com 95% de confiança, esta proporção irá variar entre 0,19 e 0,55[1].

Já para os pacientes que tomaram apenas 1 medicamento, houve apenas 4 casos de complicações no QCT dos 141 catalogados. Esta proporção é de 0,03 (3%). O intervalo de 95% de confiança, nesse caso, variou entre 0,00 e 0,06. Como este intervalo de confiança contempla o valor zero, se pode dizer que a proporção de casos de complicação do QCT dos pacientes que tomaram apenas um medicamento não é significativa, pois ela poderia ser igual a zero.

Ainda no que tange a comparação da proporção de casos que complicaram o QCT dentre o grupo de pacientes que ingeriu mais de um medicamento e foram observados interações medicamentosas, e o grupo que

[1] Intervalo de confiança calculado com distribuição normal, perfeitamente aplicável ao estimador em questão – proporção, cuja distribuição assintótica é a distribuição gaussiana.

tomou apenas 1 tipo de medicamento, é possível dizer que estas proporções são diferentes, pois não há interseção entre os respectivos intervalos de confiança.

Este resultado é ratificado quando se calcula a estatística do teste qui-quadrado para comparar essas duas proporções. Nesse caso, o valor do qui-quadrado calculado foi de 30,36 com um p-valor igual a 0,0000, indicando que a diferença entre as duas proporções testadas é, de fato, extremamente significativa. Os cálculos foram realizados com os dados da tabela abaixo:

TABELA 3 – PACIENTES QUE TENTARAM SUICÍDIO E DERAM ENTRADA NO CEATOX EM 2001.COM QUADRO CLÍNICO TÓXICO, SEGUNDO A INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Medicamentos	Complicação		Total
	Sim	Não	
Vários medicamentos / com interação medicamentosa	10*	17	27
Com um medicamento	4*	137	141
Total	14	154	168

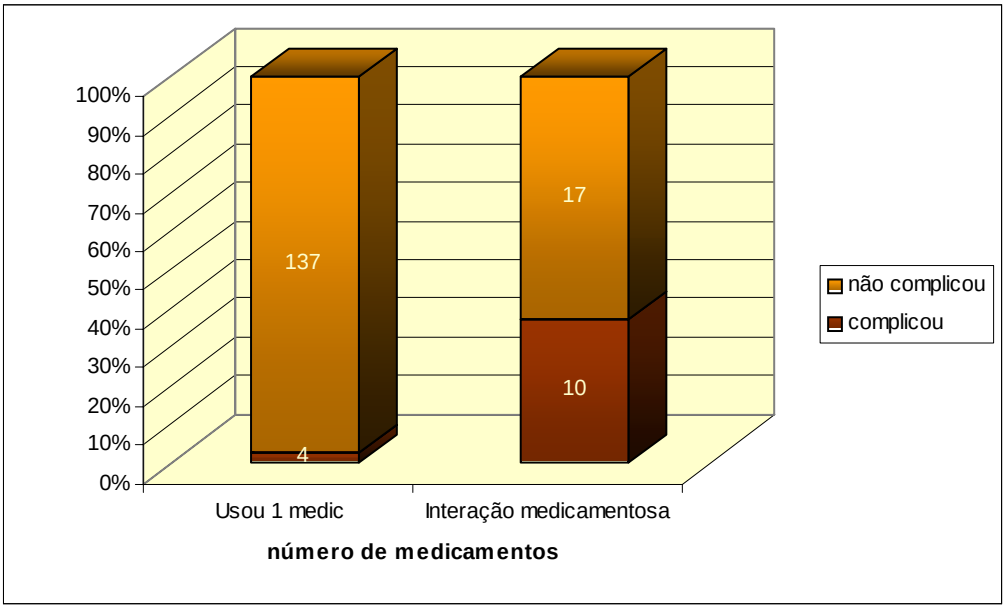
Fonte: Pesquisa direta

* Inclui 1 caso de óbito

Neste contexto, podemos concluir que a complicação do quadro clínico tóxico é mais provável entre os pacientes onde foi constatada interação medicamentosa do que entre aqueles que tomaram apenas um medicamento.

Poderíamos afirmar através do cálculo do risco relativo, que a proporção de complicações do QCT dentre os que tiveram interações medicamentosas é 13,05 vezes maior do que a proporção de complicações dentre os pacientes que tomaram um só medicamento.

FIGURA 2 - SITUAÇÃO DO QUADRO CLÍNICO TÓXICO DE PACIENTES QUE TENTARAM SUICÍDIO E DERAM ENTRADA NO CEATOX, EM 2001, SEGUNDO AS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.



Fonte: Pesquisa direta

6.3. Do Impacto das Interações Medicamentosas na Avaliação e Conduta Terapêutica

Em relação ao segundo objetivo específico proposto para a presente pesquisa, ficou evidente após os dados coletados e o seu tratamento estatístico, que as interações medicamentosas devem constituir um importante fator de referência a ser incorporado tanto na avaliação do quadro clínico a curto e médio prazo, como também no projeto terapêutico farmacológico a ser instituído. Observando com mais precisão a compatibilidade dos medicamentos a serem administrados entre si e em relação aos medicamentos que possam ter sido ingeridos pelo paciente na execução do ato suicida.

Esta constatação, é corroborada pela pesquisa realizada por MARTI et al. (1992) sobre as principais interações medicamentosas em uma urgência hospitalar. Após analisarem 100 casos, os autores concluíram que as interações medicamentosas se constituíram em um risco permanente nos hospitais.

Propuseram que se dispusesse no setor de urgências de um programa computadorizado de interações medicamentosas, ou uma tabela constantemente atualizada em todos os hospitais.

Em outro estudo, MENESES et al. (2000) verificaram a prevalência de interações medicamentosas potenciais em duas UTIs de uma grande capital brasileira. Entre outras questões, os autores concluíram que as interações medicamentosas potenciais de moderada gravidade predominaram significativamente sobre as de grande gravidade. Que a prevalência de interações medicamentosas potenciais registradas nas duas UTIs pesquisadas, era maior à documentada previamente, tanto em enfermarias convencionais, quanto em UTIs. Concluíram ainda, que a correlação entre a demanda de fármacos e o potencial mórbido de interações medicamentosas, determina que a prescrição de fármacos deva obedecer técnicas racionais de adestramento médico, formulários e informações, sob pena de maior ônus em termos de morbidade e letalidade.

Neste sentido, a análise dos dados nos permitiu observar que a relação entre os tipos de medicamentos e as quantidades ingeridas nem sempre é linear: em alguma situação poderão prevalecer os efeitos biológicos determinados pela quantidade, e em outra os determinados pelas interações medicamentosas. Tal constatação, deve alertar o clínico, o fato, de que independentemente do paciente ter feito a ingestão de medicamentos de baixa letalidade, esta poderá ser invertida em função das interações medicamentosas serem um importante fator de desequilíbrio a ser atentamente considerado.

A farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos isoladamente, se mostraram alteradas de modo significativo nos casos avaliados pelas associações e interações medicamentosas produzidas. Um medicamento de meia vida mais curta passa a ter um período mais longo, em função da inibição do seu metabolismo, porém, devido ao seu alto volume de distribuição somente apresentará seus efeitos, ou pelo menos os mais tóxicos, algum tempo depois. De um modo geral, estes dados encontram corroboração na literatura especializada (CIRAULO et al., 1999; DRUGS, 2000; GOODMAN & GILMAN, 1995).

Esta previsão, certamente permitiria ao médico no momento do atendimento no setor de urgência, apesar do paciente aparentemente estar bem e após poucas horas dar sua alta, fazer uma melhor previsão prospectiva e permanecer com o paciente por um período maior de tempo de observação, ou num caso aparentemente de menor risco, dar sua alta sob estritas recomendações para um posterior atendimento se necessário.

Por outro lado, constatamos que as associações de medicamentos com a finalidade de tratar os pacientes intoxicados, através da produção de interações medicamentosas terapêuticas, constituem um importante fator protetor, diretamente responsável pelo baixo índice de mortalidade observado nas tentativas de suicídio pelo uso de medicamentos. De um modo geral, feitos alguns ajustes, tal constatação encontra grande respaldo na literatura especializada (BAZIRE, 2000; CIRAULO et al., 1999; GOODMAN & GILMAN, 1995; HYMAN & TESAR, 1994). Entre as substâncias utilizadas com esta finalidade destacamos:

(1) **Carvão ativado** – Produz uma interação terapêutica no sentido de promover a adsorção do medicamento ingerido e diminuir a quantidade absorvida. Mostrou-se extremamente eficaz em conjunto com a lavagem gástrica. Sugerimos que o mesmo deva ser utilizado mesmo que tenha decorrido mais de 8h, uma vez que, quantidades grandes de medicamentos ingeridos, provavelmente serão absorvidas muito lentamente, e o mais importante como justificativa, seria o fato de grande parte dos medicamentos terem um processo de reabsorção através do ciclo êntero-hepático.

A dose ideal varia de 25 a 50g diluídos em 100ml e 200ml de água respectivamente de 8/8h, 6/6h ou 4/4h dependendo da gravidade do quadro clínico, menor tempo em horas de ingestão e o fato dos medicamentos terem um ciclo êntero-hepático de reabsorção, como acontece com o fenobarbital, carbamazepina, clorpromazina e antidepressivos tricíclicos, entre outros.

(2) **Flumazenil** – É um antagonista específico dos receptores benzodiazepínicos, que demonstrou ser extremamente eficaz nos

envenenamentos por benzodiazepínicos e nos testes de diagnóstico diferencial quando não se tem certeza do uso ou não destes medicamentos. Sua dose ótima está na sua utilização a 0,02mg/kg por via intravenosa, de forma lenta e não se excedendo 3,0mg. Os efeitos terapêuticos máximos são alcançados no intervalo de 3 a 5 minutos, podendo ser repetida a dose máxima empregada com um intervalo mínimo de 2h. O clínico deverá estar atento a dois fatos: parar sua administração, tão logo alcance o seu objetivo terapêutico e ter cuidado com a possibilidade de surgir agitação e convulsão.

(3) **Bicarbonato de sódio** – Sua administração corrige os casos de acidose e reduz a concentração livre dos medicamentos no plasma, principalmente no envenenamento com antidepressivos tricíclicos e fenobarbital. Sua dose eficaz se situou entre 1,0 a 2,0 mEq/kg por via intravenosa.

(4) **Fisostigmina** – É um potente inibidor da enzima acetilcolinesterase, que pode ser utilizado nos casos de extrema gravidade em decorrência de efeitos anticolinérgicos, principalmente na presença de hiperpirexia, taquicardia, íleo paralítico e/ou torpor. Sua administração deverá ser lenta, por via intravenosa numa dose variando de 2 a 4mg. A repetição da dose eficaz, se estritamente necessária poderá ser repetida, obedecendo a um mínimo de 1h de intervalo.

(5) **Furosemida** – Diurético utilizado na dose de 20mg por via intravenosa com a finalidade de produzir uma diurese forçada e aumentar a excreção do medicamento utilizado no envenenamento. A eficácia desta medida é potencializada pela alcalinização da urina pelo bicarbonato de sódio. Esta associação terapêutica de bicarbonato de sódio e furosemida, somente poderá ser repetida com um intervalo mínimo de 6h.

(6) **Diazepam** – É utilizado eficazmente nos casos de convulsão produzida pelo envenenamento por medicamentos, sendo seguro quando utilizado por via intravenosa lentamente e sempre aspirando para diluí-lo com o

sangue, a fim de aumentar sua ligação às proteínas plasmáticas e diminuir as possibilidades de parada cárdio-respiratória. Entretanto sua administração não deverá exceder 10mg em três minutos.

TABELA 4 – MEDICAMENTOS MAIS UTILIZADOS COM ÊXITO PARA OBTENÇÃO DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS TERAPÊUTICAS

MEDICAMENTO	OBJETIVO E MECANISMO	DOSAGEM	VIA DE ADMINISTRAÇÃO
Bicarbonato de sódio	- Corrigir acidose - ↓concentração livre do medicamento no plasma - ↑excreção urinária	1,0 a 2,0 mEq/kg	IV
Carvão ativado	- ↓absorção e reabsorção dos medicamentos MEC → adsorção dos medicamentos	25-50g em 100-200ml água	VO
Diazepam	- Anticonvulsivante MEC → ↑atividade gabaérgica/abertura dos canais cl^-	10mg em 3 minutos	IV
Fisostigmina	- Combater efeitos anticolinérgicos graves: hiperpirexia, taquicardia, íleo paralítico, torpor MEC → inibição da enzima acetilcolinesterase	2-4mg	IV
Flumazenil	- Intoxicação por benzodizepínicos - Diagnóstico diferencial quando se suspeita de envenenamento por benzodiazepínicos MEC → bloqueio dos receptores benzodiazepínicos	0,02mg/kg não exceder 3,0mg	IV
Furosemida	- Diurese forçada MEC → bloqueio da reabsorção de Na^+ na alça de Henle	20mg	IV

6.4. Das Principais Interações Medicamentosas Presentes e suas Correlações com o Quadro Clínico Tóxico e suas Complicações

Através do instrumento para coleta dos dados, das anotações contidas nos prontuários e da aplicação do algoritmo de Naranjo como indicativo da influência das interações medicamentosas no quadro clínico tóxico e nas suas complicações, foi possível, tendo como base a correlação com a literatura científica farmacológica sobre interações medicamentosas, se estabelecer de modo bem definido, todas as interações medicamentosas que estiveram presentes nos casos estudados.

(1) **Aminofilina, captopril, hidroclorotiazida e metildopa** – Com esta associação de medicamentos, o paciente apresentou um quadro clínico tóxico intenso, não chegando a apresentar complicações. O fato de ter usado poucos comprimidos de cada especialidade, em média três comprimidos, talvez possa ter favorecido neste caso. O quadro clínico tóxico foi exacerbado em função da provável interação destes medicamentos entre si, indicado pelo algoritmo de Naranjo. (BRASIL, 1994; FARMACIA HOSPITALARIA, 1992).

A depleção de potássio pela hidroclorotiazida e diminuição da TA potencializda pela metildopa e o captopril, possivelmente produziram taquicardia reflexa que tornou o coração mais susceptível ao efeito simpatomimético betadrenérgico da aminofilina sobre o sistema especializado cardíaco de condução, com produção de taquiarritmias que logo ficaram sob o controle clínico. (GOODMAN & GILMAN et al, 1995; ROSSI et al, 1998).

(2) **Amitriptilina, haloperidol** – O quadro tóxico decorrente desta associação de haloperidol mais amitriptilina, com ingesta de poucos comprimidos, provavelmente deveu-se a inibição mútua do metabolismo hepático com aumento da concentração plasmática tóxica de forma aguda de ambos os medicamentos. A inibição do sistema citocromo P450 é iniciada rapidamente, muitas vezes em questão de horas. Já a indução, geralmente leva dias e até meses para se

completar, uma vez que requer síntese protéica para elaboração de novas isoenzimas.

Tal fato explica a interação medicamentosa vista neste caso, onde a elevação das concentrações plasmáticas produziram intensos efeitos extra-piramidais, hipotensão arterial e taquicardia reflexa acentuada. (BALDESARINI, 1996; SALLE, 2001).

(3) **Carbamazepina, clorpromazina, levomepromazina** – Houve uma excessiva sedação e hipotensão arterial. Provavelmente estes medicamentos somaram seus efeitos depressores sobre o sistema nervoso central e bloqueio dos receptores ALFA-1 adrenérgicos. É provável que a clorpromazina e a levomepromazina tenham de imediato, inibido o metabolismo hepático da carbamazepina potencializando ainda mais os seus efeitos sedativos. A carbamazepina é um potente indutor do sistema citrocromo P450, entretanto, este efeito somente se manifesta com vários dias, em função da necessidade de síntese protéica. Isto implica dizer, que este efeito não poderá estar presente neste fato clínico. (GOFF & BALDESSARINI, 1993; KETTER et al., 1991; MICHEL et al., 1994;)

(4) **Ácido acetil salicílico (AAS), propranolol** – A acentuada diminuição da tensão arterial e do rítmo cardíaco, além da esperada para a quantidade de propranolol utilizada, tornou provável a possibilidade do AAS ter competido e deslocado o propranolol dos seus pontos de ligação com as proteínas plasmáticas. Com isto, eleva a fração livre circulante do propranolol e acentua seus efeitos biológicos simpatolíticos e depressores do miocárdio.

O agravamento poderá se dar ainda por uma outra via, já que o aumento da concentração plasmática do propranolol, faria com que este inibisse ainda mais o metabolismo hepático do AAS, que aumentando sua concentração plasmática, deslocaria ainda mais o propranolol da sua ligação com a albumina plasmática. (GOODMAN & GILMAN, 1995).

(5) **Diazepam, fenobarbital e antibióticos** – Pela pequena quantidade ingerida dos medicamentos, a excessiva sedação e hipotensão arterial, seriam devido à somação dos efeitos depressores do sistema nervoso central pela potencialização do sistema gabaérgico e vasodilatação produzidos pelo diazepam e pelo fenobarbital conjuntamente. Ao longo do tempo, seria esperada uma melhora do quadro clínico em função do aumento do metabolismo hepático do diazepam pelo fenobarbital, através da indução das isoenzimas do sistema microssomial hepático P450, principalmente a isoenzima 2C19. No caso de doses maiores do que a usual, é provável que este efeito de indução, possa aparecer com mais brevidade. (KNOBEL, 1998; DRUGS, 2000).

(6) **Haloperidol, levomepromazina** – Este caso se desenvolveu com intensa sedação, hipotensão arterial e efeitos extrapiramidais acima do esperado. As implicações das interações medicamentosas presentes neste momento clínico, possivelmente foram decisivas para configurar o quadro de toxicidade.

O haloperidol possivelmente diminuiu o metabolismo hepático da levomepromazina, aumentando sua fração livre circulante e em conseqüência o seu efeito depressor do miocárdio e sua capacidade de bloquear os receptores ALFA-1 adrenérgicos. Por outro lado, a levomepromazina também poderia ter inibido o metabolismo hepático do haloperidol, com o aumento da sua fração livre conduzindo a uma exacerbação dos seus efeitos extrapiramidais. (CIRAULO et al., 1999; GOFF & BALDESSARINI, 1993).

(7) **Fenobarbital, levomepromazina** – O efeito sedativo excessivo e a hipotensão arterial observadas neste caso, foram conseqüentes a inibição do metabolismo hepático do fenobarbital pela levomepromazina, com somação dos efeitos depressores do sistema nervoso central e vasodilatadores, principalmente pelo bloqueio ALFA-1 adrenérgico. (KNOBEL, 1998; FRENCH & GIDAL, 2000).

(8) **Biperideno, levomepromazina** – Os acentuados efeitos anticolinérgicos observados neste caso, caracterizados por: xerostomia

excessiva, retenção urinária, obstipação e confusão mental, possivelmente se deveram, à somação das ações farmacológicas destes medicamentos bloqueando os receptores cumarínicos colinérgicos. O efeito do bloqueio dos receptores colinérgicos, geralmente aparece rapidamente, muitas vezes, em torno de vinte minutos, já se tem os primeiros sinais. (DRUGS, 2000; CIRAULO et al., 1999; GOODMAN & GILMAN, 1995).

(9) **Amitriptilina, diazepam** – O quadro tóxico intenso observado neste caso, provavelmente decorreu da interação medicamentosa em que o diazepam teve o seu metabolismo hepático diminuído pela amitriptilina, aumentando o seu efeito depressor do sistema nervoso central e vasodilatador, somando-se ao efeito também depressor e vasodilatador da amitriptilina, sendo este último efeito, por bloqueio dos receptores ALFA-1 adrenérgicos. (ANTAL, 1986; BERESFORD, 1981).

(10) **Fluoxetina, bromazepam** – O quadro clínico tóxico sedativo acima do esperado, possivelmente decorreu da inibição do metabolismo hepático do bromazepam pela fluoxetina, com o aumento acentuado da sua concentração plasmática e conseqüente aumento no efeito depressor sobre o sistema nervoso central. A fluoxetina é reconhecidamente um dos mais potentes inibidores do sistema citocromo P450. Neste caso específico de interação com o bromazepam e também com o clonazepam, a inibição da isoenzima 3A3/4 já ao nível da parede intestinal, parece desempenhar um papel fundamental, em função de haver uma maior absorção do bromazepam que elevaria sua concentração plasmática ainda mais, pela inibição também do seu metabolismo hepático. (BARBEY & ROOSE, 1998; SUCAR, 2000b).

(11) **Clobazam, flunazepam** – O excesso de sedação e o seu prolongamento neste caso, provavelmente foram devido à somação dos efeitos depressores sobre o sistema nervoso central do clobazam e do flunazepam. Além

do mais, ambos os medicamentos apresentam meia vida farmacológica prolongadas, principalmente em doses mais elevadas. (BERNIK, 1999).

(12) **Haloperidol, levomepromazina e biperideno** – Houve uma acentuada sedação do paciente por tempo prolongado, entretanto, não houve o aparecimento de efeitos extrapiramidais. É possível que a levomepromazina tenha inibido o seu próprio metabolismo hepático, do haloperidol e do biperideno, com o aumento da sedação sendo esperado. Com a inibição do seu metabolismo hepático, conseqüente aumento de sua concentração plasmática e de sua meia vida, o biperideno, possivelmente neutralizou a ocorrência dos efeitos extra-piramidais do haloperidol, através do aumento da dopamina intra-sináptica. (FANG & GORROD, 1999).

(13) **Aminofilina, lítio e clorpromazina** – Esta associação de medicamentos, tomados em poucas quantidades, produziram intensa diminuição da TA, taquicardia e acentuada sedação. Muito embora não tenha havido complicação, é possível que o quadro clínico tóxico tenha sido decorrente do efeito simpatomimético da aminofilina, tornando o sistema de condução especializado cardíaco mais vulnerável a uma ação direta do lítio e acentuação da taquicardia pelo efeito da clorpromazina ao bloquear os receptores ALFA-1 adrenérgico, com queda excessiva da TA. (PERRY, 1984; THOMSEN & SCHOU, 1968; AMDISEN, 1992).

(14) **Dipirona, diazepam e clorpromazina** – Neste caso tivemos como mais significativo, a presença de hipotermia acentuada, provavelmente, em função da administração por via intravenosa de dipirona, que quando associada à clopromazina poderá interferir no centro termorregulador e produzir hipotermia excessiva. (HASTEN, 1985; GOODMAN & GILMAN, 1995).

(15) **Amitriptilina, levomepromazina e bromazepam** – Este caso cursou com complicação do quadro clínico tóxico, caracterizado por acentuada

hipotensão, sedação, xerostomia, retenção urinária e bradicardia. Houve provavelmente potencialização dos efeitos sedativos destes medicamentos pela inibição mútua dos seus metabolismos, principalmente entre a levomepromazina e a amitriptilina, e estes diminuindo também o metabolismo hepático do bromazepam, com conseqüente aumento de suas concentrações plasmáticas. (CIRAULO et al., 1999; PRESKORN & WARD, 1998).

(16) **Fenobarbital e diazepam** – Neste caso houve uma excessiva sedação em relação ao número de comprimidos, efetivamente ingeridos. Houve a somação dos efeitos gabaérgicos destes medicamentos, com depressão acentuada do sistema nervoso central e aparecimento de dispnéia, como fator complicador do quadro clínico tóxico. Esta dispnéia torna-se mais intensa, em função do efeito de relaxamento muscular promovido pelo diazepam, principalmente em concentrações mais elevadas, conduzindo a um prejuízo da função mecânica ventilatória por parte da musculatura da parede torácica. (MAXMEN & WARD, 1998; SHADER, 1983).

(17) **Clorpromazina e amitriptilina** – O quadro clínico tóxico neste caso, complicou com aumento da taquicardia, hipotensão e retenção urinária. Posteriormente, a complicação evoluiu para bradicardia, coma e infecção respiratória. A influência das interações medicamentosas entre estes dois medicamentos se deu, pela diminuição recíproca dos seus metabolismos com aumento ainda maior de suas concentrações plasmáticas e potencialização dos seus efeitos biológicos periféricos, nos órgãos e sistema nervoso central.

Ambos os medicamentos bloqueiam de forma potente os receptores ALFA-1 adrenérgicos e puderam num primeiro momento causar vasodilatação acompanhada de taquicardia reflexa. Também bloqueiam os receptores colinérgicos, efeito que seria responsável pela retenção urinária e hiperatividade simpática, que também contribuiu para o quadro de taquicardia inicial.

Com o passar do tempo, o aumento das concentrações plasmáticas de ambos os medicamentos, fez prevalecer uma acentuada depressão do sistema

nervoso central que evoluiu para o coma, e um efeito também direto sobre o sistema de condução especializado cardíaco, caracterizado clinicamente por uma significativa bradicardia. Estes medicamentos são capazes de competirem pelos canais rápidos de sódio, elevando o tempo de repolarização com aumento do intervalo QT do eletrocardiograma. Este quadro clínico complicado, torna-se propício ao surgimento de infecções oportunistas, principalmente do aparelho respiratório superior e urinário, que poderá evoluir para um quadro clínico de septicemia e morte. (GLASSMAN, 1998; COSTA & GONÇALVES, 2001).

(18) **Propranolol, haloperidol e prometazina** – Neste caso houve complicação do quadro clínico tóxico pela possível inibição recíproca dos seus metabolismos por parte do propranolol e do haloperidol e destes em relação à prometazina, resultando em um aumento generalizado de suas concentrações plasmáticas de modo simultâneo. Tal fato, poderá ter conduzido a uma excessiva depressão do sistema nervoso central, bradicardia e coma. O propranolol e o haloperidol apresentam efeitos sedativos e depressores sobre o miocárdio, e a prometazina efeitos sedativos que foram exacerbados pela interação medicamentosa. (GOODMAN & GILMAN, 1995; GOFF & BALDESSARINI,1993;RISCH et al., 1982).

(19) **Imipramina, amitriptilina, bromazepam, paracetamol, ASS** – Neste caso houve uma complicação do quadro clínico tóxico, com o paciente apresentando acentuados efeitos anticolinérgicos, provavelmente pela somação dos efeitos bloqueadores dos receptores muscarínicos por parte da imipramina e amitriptilina. A somação dos efeitos sedativos destes dois antidepressivos, juntamente com o do bromazepam, provavelmente foram responsáveis pelo quadro de sedação excessiva e dispnéia com evolução para o coma.

Além do mais, estes cinco medicamentos possuem altíssima afinidade pelas isoenzinas hepáticas do citocromo P450, e são capazes de inibirem os seus metabolismos simultaneamente, com um aumento significativo de suas concentrações plasmáticas, além do previsto em função das quantidades

ingeridas. Tal fato, deve ter sido determinante para a grave queda da tensão arterial seguida de taquicardia reflexa intensa, em função do bloqueio dos receptores ALFA-1 adrenérgicos pela imipramina e amitriptilina.

Através deste mecanismo de inibição do metabolismo hepático, poderá ser explicado o aparecimento da hipotermia, pelo aumento da concentração plasmática do AAS e paracetamol, muito embora, não se tenha observado sangramentos. É provável também, que o AAS possa ter potencializado ainda mais os efeitos anticolinérgicos, sedativos e hipotensores da imipramina e da amitriptilina, através do deslocamento de suas ligações com as proteínas plasmáticas, e aumentando ainda maior de suas frações livres circulantes. (GLASSMAN, 1984; SILVA, 2000; SKJELBO & BROSEN, 1992).

(20) **Carbamazepina, clorpromazina e haloperidol** – Para esta complicação se estabelecer, é provável que no primeiro momento, tanto a clorpromazina quanto o haloperidol, tenham diminuído seus próprios metabolismos e o da carbamazepina. Neste sentido, estas interações medicamentosas conduziu a uma exacerbação dos efeitos depressores do sistema nervoso central, hipotensão e taquicardia reflexa provocada pelos três medicamentos.

Neste caso, o paciente teve o seu quadro clínico tóxico complicado, apresentando sedação excessiva, insuficiência respiratória, hipotensão, taquicardia reflexa e coma. A hipotensão arterial com taquicardia reflexa é conseqüências do efeito do haloperidol, carbamazepina e principalmente do bloqueio dos receptores ALFA-1 adrenérgicos pela clorpromazina.

Em função das elevações de suas concentrações plasmáticas, os três medicamentos puderam potencializar os seus efeitos depressores sobre o sistema nervoso central e miocárdio com disfunção respiratória e cardiovascular. Um possível efeito protetor, que poderia ocorrer em um intervalo de tempo mais curto, seria o aumento do metabolismo hepático do haloperidol e da clorpromazina pela carbamazepina, com diminuição de suas concentrações plasmáticas. Isto se daria, em função de sua elevada concentração, já que a

indução das isoenzimas microssomiais hepáticas, necessita de síntese protéica e comumente demora no mínimo cerca de sete a quinze dias para começar a produzir seus efeitos. (BRODIE & MACPHEE, 1986; KETTER et al., 1991; PETROV, 1987; SEYMOUR, 1993).

(21) **Fenobarbital, amitriptilina** – Este caso apresentou complicação do quadro clínico tóxico, não esperada em relação à ingestão dos comprimidos destes dois medicamentos. O quadro clínico agravou-se inicialmente pelo aumento da confusão mental, seguido de hipotensão, taquicardia e posteriormente bradicardia, sedação acentuada, dispnéia e coma.

A provável interação medicamentosa determinante da complicação clínica ocorreu provavelmente, de modo inicial, com a inibição do metabolismo hepático do fenobarbital pela amitriptilina, com consequente aumento excessivo de sua concentração plasmática e somação dos efeitos depressores do sistema nervoso central e hipotensão com taquicardia reflexa.

É provável que no momento seguinte, tenha prevalecido o efeito depressor sobre o miocárdio dos dois medicamentos com bradicardia acentuada dispnéia e coma. (CIRAULO et al., 1999; FRENCH & GIDAL, 2000; KNOBEL, 1998; POND, 1975).

(22) **Amitriptilina, carbamazepina e haloperidol** – Neste caso a interação medicamentosa responsável pela complicação do quadro clínico, provavelmente ocorreu inicialmente, pela inibição do metabolismo hepático da carbamazepina pelo haloperidol e principalmente pela amitriptilina. Nesta situação ocorreu o aumento da concentração plasmática da carbamazepina, que juntamente com os outros dois medicamentos exerceram somação dos efeitos depressores sobre o sistema nervoso central. A amitriptilina também termina inibindo o seu próprio metabolismo, aumentando também sua concentração plasmática e acentuando seus efeitos anticolinérgicos, bloqueadores dos receptores ALFA-1 adrenérgicos e depressores do miocárdio por competição pelos canais rápidos de sódio. Estes efeitos se somam aos da carbamazepina em

causar também efeitos anticolinérgicos, hipotensores e bradicardizantes e em menor intensidade com o haloperidol. (CIRAULO et al., 1999; GOFF & BALDESSARINI, 1993; SEYMOUR, 1993).

O paciente evoluiu inicialmente com taquicardia reflexa e sedação. Em seguida com complicação do seu quadro clínico, caracterizado por intensificação da sedação, bradicardia e retenção urinária.

(23) **Amitriptilina, clonazepam** – Esta associação conduziu a uma deterioração gradativa e inesperada do quadro clínico tóxico em relação à quantidade de comprimidos ingeridos. A complicação se deveu provavelmente à inibição do metabolismo hepático do clonazepam pela amitriptilina. O clonazepam é intensamente metabolizado pela isoenzima 3A3/4 que se encontra presente também em grande concentração na parede gastrintestinal, sendo um importante fator regulador da quantidade absorvida do clonazepam e de outros medicamentos metabolizados por esta isoenzima. (MAXMEN & WARD, 1998; SALLE, 2001).

O aumento excessivo da concentração plasmática do clonazepam, provavelmente somou-se ao da amitriptilina, conduzindo o paciente a um profundo estado de sedação e coma. Seu desequilíbrio das funções vitais, provavelmente foram decorrentes do bloqueio dos receptores muscarínicos colinérgicos, histaminérgicos e ALFA-1 adrenérgicos pela amitriptilina.

(24) **Diazepam, propranolol** – Neste caso ocorreu o óbito do paciente de modo não esperado em função da quantidade dos medicamentos que foram ingeridos. Neste sentido e sob o auxílio do algoritmo de Naranjo, foi possível estabelecer uma possível causa, no fato destes dois medicamentos associados em doses maiores do que as usuais, terem produzido uma interação medicamentosa.

Possivelmente o propranolol diminuiu de modo potente o metabolismo hepático do diazepam, através da inibição das isoenzimas hepáticas, principalmente a 2C19 e pela diminuição do fluxo sanguíneo hepático.

O aumento excessivo da concentração plasmática do diazepam pode ter potencializado os efeitos do propranolol com vasodilatação, taquicardia reflexa e depressão do sistema nervoso central.

O diazepam em concentrações elevadas, poderia potencializar num segundo momento a bradicardia com parada cárdio-respiratória produzida pelo propranolol, através de um efeito inotrópico negativo e de um pronunciado relaxamento muscular com prejuízo significativo da função mecânica ventilatória. (GOODMAN & GILMAN, 1995; MARCOLIN, 1998; RISCH et al., 1982; SILVA, 2000).

(25), (26), (27) – Estas interações foram repetidas anteriormente e portanto já descritas, e são respectivamente: amitriptilina e haloperidol; diazepam, fenobarbital e antibióticos; diazepam e fenobarbital.

6.4.1. Tabelas com as principais interações medicamentosas: mecanismos e conseqüências clínicas

TABELA 5 – AMINOFILINA (AF) / CAPTOPRIL (CP) / HIDROCLOROTIAZIDA (HCT) / METILDOPA (MD)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) depleção de K^+ pela (HCT) (2) ↓TA pelo (CP) e (MD) (3) ↑efeito simpatomimético betadrenérgico pela (AF) (1) e (2) tornam o coração mais susceptível ao efeito (3)	(*) Acentuada taquicardia

TABELA 6 – AMITRIPTILINA (AT) / HALOPERIDOL (HP)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (AT) ↓metabolismo hepático do (HP) (2) (HP) ↓o metabolismo hepático da (AT) (1) e (2) promovem inibição mútua de seus metabolismos → ↑ excessivo de suas concentrações plasmáticas	(*) Acentuados efeitos extra-piramidais (*) Hipotensão (*) Taquicardia reflexa acentuada

TABELA 7 – CARBAMAZEPINA (CBZ) / CLORPROMAZINA (CPZ) / LEVOMEPROMAZINA (LMZ)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (CPZ) e (LMZ) somam seus efeitos bloqueadores dos receptores ALFA-1 adrenérgicos e depressores do SNC (2) (CPZ) e (LMZ) ↓ o metabolismo hepático da (CBZ) e aumenta excessivamente sua concentração plasmática (3) (CBZ) causa hipotensão e depressão do SNC e do sistema de condução especializado cardíaco (1) (2) (3) → somação dos efeitos depressores e hipotensores principalmente	(*) Sedação excessiva (*) Hipotensão arterial (*) Distúrbio do ritmo cardíaco

TABELA 8 – ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO (AAS) / PROPRANOL (PP)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) O (AAS) ↑ deslocamento do (PP) das proteínas plasmáticas e ↑ sua concentração plasmática (2) (PP) ↓ o metabolismo hepático do (AAS) e aumenta sua concentração plasmática (1) e (2) aumentam continuamente suas concentrações plasmáticas e seus efeitos de um sobre o outro	(*) Hipotensão arterial acentuada (*) Bradicardia

TABELA 9 – DIAZEPAM (DZ) / FENOBARBITAL (FB) / ANTIBIÓTICOS (ATB)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (DZ) e (FB) somaram seus efeitos de potencialização do sistema gabaérgico e vasodilação (2) Não apareceram sinais ou sintomas decorrentes dos antibióticos ingeridos	(*) Sedação excessiva (*) Hipotensão arterial

TABELA 10 – HALOPERIDOL (HP) / LEVOMEPROMAZINA (LMZ)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (HP) ↓ o metabolismo hepático da (LMZ) e ↑ sua concentração plasmática (2) (LMZ) ↓ o metabolismo hepático do (HP) e ↑ sua concentração plasmática (1) Causa bloqueio dos receptores ALFA-1 adrenérgicos e depressão do SNC (2) Causa sedação e ↑ dos efeitos extra-piramidais	(*) Intensa sedação (*) Hipotensão arterial (*) Acentuados efeitos extra-piramidais

TABELA 11 – FENOBARBITAL (FB) / LEVOMEPROMAZINA (LMZ)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (LMZ) inibiu o metabolismo hepático do (FB) e ↑ sua concentração plasmática → somação dos efeitos depressores do SNC e vasodilatadores	(*) Sedação excessiva (*) Hipotensão arterial (*) Taquicardia reflexa

TABELA 12 – BIPERIDENO (BP) / LEVOMEPROMAZINA (LMZ)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (BP) e (LMZ) somaram seus efeitos bloqueadores dos receptores muscarínicos colinérgicos	(*) Xerostomia excessiva (*) Retenção urinária (*) Obstipação (*) Confusão mental

TABELA 13 – AMITRIPTILINA (AT) / DIAZEPAM (DZ)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (AT) ↓ metabolismo hepático do (DZ) e aumenta sua concentração plasmática (2) (AT) bloqueia os receptores ALFA-1 adrenérgicos com ↓ da resistência vascular periférica	(*) Sedação intensa (*) Hipotensão arterial com taquicardia reflexa

TABELA 14 – FLUOXETINA (FLX) / BROMAZEPAM (BZP)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (FLX) inibe a isoenzima 3A3/4 já na parede intestinal e ao nível hepático, ↑excessivamente a concentração plasmática (BZP)	(*) Intensa sedação

TABELA 15 – CLOBAZAM (CLB) / FLUNAZEPAM (FLZ)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) Inibição mútua dos seus metabolismos, com aumento de suas concentrações plasmáticas (2) Somação dos efeitos depressores sobre o SNC	(*) Sedação intensa e prolongada

TABELA 16 – HALOPERIDOL (HP) / LEVOMEPROMAZINA (LMZ) / BIPERIDENO((BP)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (LMZ) inibe seu próprio metabolismo, do (HP) e do (BP), ↑ suas concentrações plasmáticas (2) ↑ concentração plasmática do (BP) provavelmente neutralizou o aparecimento de efeitos extrapiramidais pelo (HP)	(*) Sedação excessiva e prolongada

TABELA 17 – AMINOFILINA (AF) / LÍTIO (LI) / CLORPROMAZINA (CPZ)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) O efeito simpatomimético betadrenérgico da (AF), torna o sistema de condução especializado cardíaco mais vulnerável ao efeito direto do lítio e indireto da clorpromazina pelo bloqueio dos receptores ALFA-1 adrenérgicos (2) O (LI) e a (CPZ) também favorecem ao efeito da (AF) sobre o sistema de condução	(*) Intensa sedação (*) Hipotensão arterial (*) Taquiarritmia

TABELA 18 – DIPIRONA (DP) / DIAZEPAM (DZ) / CLORPROMAZINA (CPZ)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (DP) e a (CPZ) somaram seus efeitos sobre o centro termorregulador (*) Geralmente com o uso intravenoso	(*) Hipotermia acentuada (*) Complicação do quadro clínico

TABELA 19 – AMITRIPTILINA (AT) / LEVOMEPROMAZINA (LMZ) / BROMAZEPAM (BZP)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) Somação dos efeitos depressores do SNC e miocárdio, que suplantou a taquicardia reflexa inicial (2) Somação dos efeitos bloqueadores dos receptores muscarínicos colinérgicos pela (AT) (LMZ)	(*) Bradicardia (*) Hipotensão arterial grave (*) Sedação intensa (*) Xerostomia (*) Retenção urinária (*) Complicação do quadro clínico

TABELA 20 – FENOBARBITAL (FB) / DIAZEPAM (DZ)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) Somação dos efeitos gabaérgicos depressores sobre o SNC (2) ↓ função mecânica ventilatória auxiliar da parede torácica pelo diazepam	(*) Intensa sedação (*) Dispnéia (*) Complicação do quadro clínico

TABELA 21 – CLORPROMAZINA (CPZ) / AMITRIPTILINA (AT)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (CPZ) e a (AT) inibiram mutuamente seus metabolismos e ↑ suas concentrações plasmáticas (2) (CPZ) e (AT) somaram inicialmente seus efeitos anticolinérgicos e depressores do SNC (3) Com o aumento gradativo de suas concentrações plasmáticas, ↑ o predomínio do efeito depressor sobre o SNC e miocárdio com aumento do intervalo QT do ECG	(*) Taquicardia (*) Hipotensão arterial (*) Retenção urinária (*) Seguido de complicação do quadro clínico - Bradicardia - Infecção respiratória

TABELA 22 – PROPRANOLOL (PP) / HALOPERIDOL (HP) / PROMETAZINA(PMZ)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) Inibição mútua dos metabolismos hepáticos com ↑ concentrações plasmáticas simultaneamente (2) ↑ concentração plasmática do (PP) somado ao (HP) conduziu a bradicardia e depressão do SNC (3) (PMZ) somou seus efeitos depressores sobre o SNC ao (PP) e (HP)	(*) Sedação intensa (*) Bradicardia (*) Complicação do quadro clínico com: - Coma

TABELA 23 – IMIPRAMINA (IPM) / AMITRIPTILINA (AT) / BROMAZEPAM (BZP) / PARACETAMOL (PCT) / ACIDO ACETIL SALICÍLICO (AAS)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) Somação do bloqueio dos receptores muscarínicos colinérgicos pela (IMP) (AT) (2) (IPM) (AT) e mais o (BZP) somaram os efeitos sedativos, principalmente por conta do ↑ de suas concentrações plasmáticas, pela inibição dos seus metabolismos (3) O (AAS) poderá ter elevado ainda mais as concentrações plasmáticas da (IPM) (AT) por deslocamento de suas ligações às proteínas plasmáticas (4) (AAS) (PCT) são metabolizados pelo CP450 e tiveram suas concentrações plasmáticas elevadas	(*) Hipotensão arterial (*) Taquicardia grave (*) Intensos efeitos anticolinérgicos (*) Dispnéia (*) Hipotermia (*) Complicação do quadro clínico com: - Coma

TABELA 24 – CARBAMAZEPINA (CBZ) / CLORPROMAZINA (CPZ) / HALOPERIDOL (HP)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (CPZ) e (HP) ↓ seus próprios metabolismos hepático e da (CBZ) ,↑ suas concentrações plasmáticas (2) (CPZ) (HP) (CBZ) somam seus efeitos depressores do SNC, bloqueio dos receptores ALFA-1 adrenérgicos e depressores do miocárdio principalmente (CBZ) (CPZ)	(*) Acentuada sedação (*) Hipotensão arterial (*) Taquicardia reflexa (*) Complicação do quadro clínico com: - Insuficiência respiratória - Coma

TABELA 25 – FENOBARBITAL (FB) / AMITRIPTILINA (AT)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (AT) ↓ metabolismo hepático (FB) com ↑ concentração plasmática (2) (AT) bloqueia os receptores ALFA-1 adrenérgicos (3) (AT) (FB) somaram seus efeitos depressores do SNC, miocárdio e vasodilatadores	(*) Confusão mental (*) Hipotensão arterial (*) Taquicardia reflexa (*) Complicação do quadro clínico com: - Bradicardia - Insuficiência respiratória - Coma

TABELA 26 – AMITRIPTILINA (AT) / CARBAMAZEPINA (CBZ) / HALOPERIDOL (HP)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (AT) e (HP) inibem o metabolismo hepático da (CBZ) com ↑ de sua concentração plasmática (2) (AT) e (HP) inibem reciprocamente seus metabolismos hepáticos (1) (2) se somam e potencializam os seus efeitos ALFA-1 adrenérgicos, bloqueio dos receptores colinérgicos, e depressores do miocárdio	(*) Taquicardia reflexa (*) Sedação (*) Complicação do quadro clínico com: - ↑ sedação - Bradicardia - Retenção urinária

TABELA 27 – AMITRIPTILINA (AT) / CLONAZEPAM (CLZ)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) a (AT) inibiu a isoenzima 3A3/4 e aumentou a concentração plasmática do (CLZ) (2) (AT) e (CLZ) somaram seus efeitos depressores sobre o SNC	(*) Intensa sedação e prolongada (*) Complicação do quadro clínico com: - Coma

TABELA 28 – DIAZEPAM (DZ) / PROPRANOLOL (PP)

Mecanismos	Conseqüências clínicas
(1) (PP) ↓ Metabolismo hepático do (DZ) (2) ↑ excessivo da concentração plasmática (DZ) potencializa os efeitos do (PP) (3) (PP) e (DZ) somam seus efeitos vasodilatadores, depressores do SNC e do miocárdio (4) (DZ) promove relaxamento muscular com prejuízo da função mecânica ventilatória	(*) Hipotensão (*) Taquicardia reflexa (*) Sedação intensa (*) Complicação do quadro clínico com: - Bradicardia - Insuficiência respiratória - Coma e morte

7. CONCLUSÕES

7.1. Em relação ao estudo analítico

7.1.1. As interações medicamentosas constituem um fator agravante no quadro clínico tóxico e em suas complicações, em pacientes que tentam ou cometem suicídio, através do uso de mais de um medicamento.

7.1.2. O risco de ocorrerem complicações do quadro clínico tóxico é maior entre os que apresentam interações medicamentosas, mesmo quando os medicamentos forem ingeridos em pequenas quantidades, do que entre os que tomam um só medicamento, embora em grande quantidade, desde que não atinja a dose letal.

7.1.3. O paciente que faz uso de mais de um medicamento em seu intento suicida, mesmo que não apresente quadro clínico exuberante no momento do atendimento de urgência, deverá ficar em observação por um tempo maior. Pois, há uma probabilidade significativa de apresentar sinais e sintomas mais graves tardios em função das interações medicamentosas.

7.2. Em relação ao estudo descritivo

7.2.1. O melhor conhecimento sobre interações medicamentosas permite o estabelecimento de uma melhor assistência ao paciente com comportamento suicida que utilizou mais de um medicamento em seu intento. Possibilita também que se faça um melhor planejamento terapêutico, com maior previsibilidade do desfecho clínico, e com mais agilidade para que se possa tomar medidas preventivas e de segurança para o paciente. Capacita-nos ainda, e principalmente, que se faça a escolha de medicamentos mais compatíveis a serem utilizados, considerando o quadro clínico do paciente e a farmacologia dos medicamentos ingeridos.

7.3. Sugestões

7.3.1. Que seja adotada nos centros de atendimentos toxicológicos uma fonte atualizada periodicamente de informações e procedimentos básicos relacionados às interações medicamentosas, bem como, suas relações com drogas lícitas e ilícitas, tais como: álcool, maconha e cocaína.

7.3.2. Que se crie um programa de formação de recursos humanos e atualização continuada, com destaque para as questões relacionadas às interações medicamentosas e rigor no preenchimento dos dados contidos nas fichas de notificação, que ainda são bastante negligenciadas.

7.3.3. Que o Curso de Mestrado em Neuropsiquiatria se julgar conveniente envie através da Universidade Federal de Pernambuco os resultados do presente estudo, juntamente com outros trabalhos já realizados sobre o tema, para conhecimento das autoridades gestoras das políticas públicas de saúde, como uma forma de somar esforços, a fim de que possa ser viabilizada a construção de um centro de atendimento toxicológico em padrões modernos e que atenda à população de maneira mais adequada. E que seja aproveitada a experiência acumulada pelo CEATOX.

7.4. Considerações Finais

7.4.1. Fica evidente e bem definido que os resultados encontrados são de grande importância e relevantes, acrescentando ao estudo das tentativas de suicídio e suicídio por medicamentos, um conhecimento fundamental a ser considerado na avaliação e na elaboração do planejamento terapêutico.

Os resultados quantitativos e qualitativos obtidos com a presente pesquisa, se mostraram consistentes e devem estimular novas pesquisas que procurem contemplar um número maior de casos e agregar novas variáveis, a fim de possibilitar conclusões mais definitivas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, O. P.; RATTO, L.; GARRIDO, R.; TAMAI, S. Fatores preditores e conseqüências clínicas do uso de múltiplas medicações entre idosos atendidos em um serviço ambulatorial de saúde mental. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, p. 152-157, 1999.

ALONZO, H. G. A.; CORRÊA, C. L. Analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios não esteroidais: dados epidemiológicos em seis centros de controle de intoxicações do Brasil. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 14, n. 2, p. 49-54, 2001.

AMDISEN, A. Lithium and drug interactions. **Drugs**, v. 35, p. 133-139, 1992.

ANTAL, E. J. Multicenter evaluation of the kinetic and clinical interaction of alprazolam and imipramine. **Clinical Pharmacology of Therapy**, v. 39, p. 178, 1986.

ARIAS LOPEZ, Z.; SEGURA PEÑA, L. E.; SANTANA, M. M. L.; CANARIO, M.; MEDRANO, S.; VASQUEZ, D. Intento de suicidio en adolescente. **Acta Médica Dominicana**, v. 20, n. 3, p. 92-100, 1998.

BAECHLER, J. **Les suicides**. Paris: Calmarn-Levy; 1975.

BALDESSARINI, R. J. Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos: depressão e mania. In: Hardman, J. G.; Limbird, L. E. (ed.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 9. ed. México: McGran-Hill, 1996.

BARBEY, J. T.; ROOSE, S. P. SSRI safety in overdose. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 59, p. 42-48, 1998. (Suppl. 15)

BARRACLOUGH, P.; BUNCH, J.; NELSON, B.; SAINSBURY, P. A hundred cases of suicide: clinical aspects. **British Journal Psychiatry**, v. 125, p. 355-373, 1974.

BARROS, M. B. A. As mortes por suicídio no Brasil. In: CASSORLA, R. M. S. (ed.). **Do Suicídio** – Estudos Brasileiros. São Paulo: Papirus, 1991.

BASTOS, O. C. Aspectos médico-sociais da prevenção do suicídio. **Documed**, v. 1, n. 1, p. 11-20, 1991.

BASTOS, O . C. **Comportamentos suicidas em uma unidade psiquiátrica de hospital universitário**. Tese (Docência livre de Psiquiatria). Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1974.

BASTOS, O. C. Suicídio e depressão. **Neurobiologia**, v. 58, n. 2, p. 37-44, 1995.

BAZIRE S. **Psychotropic drug directory**. Snow Hill: Quay Books, 2000.

BERESFORD, T. P. Adverse reactions to a benzodiazepine-tricyclic antidepressant compound. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 1, p. 392, 1981.

BERNIK, M. A. (coord.). **Benzodiazepínicos**: quatro décadas de experiência. São Paulo: Edusp; 1999.

BOTEGA, N. J. (org.). **Prática psiquiátrica no hospital geral**: interconsulta e emergência. Porto Alegre: Artmed, 2002.

BOTEGA, N.J.; CANO, F.; KHON, S.; KNOLL, S.; PEREIRA W. A. B. Tentativas de suicídio e adesão ao tratamento: um estudo descritivo em hospital geral. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 44, p. 19-25, 1995.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Mortalidade Brasil 1994.** Brasília: CENEPI/Fundação Nacional de Saúde, 1994.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação de controle de infecção hospitalar – **Guia Básico para a Farmácia Hospitalar**. Brasília, p. 77-82, 1994

BRODIE, M. J.; MACPHEE, G. J. Carbamazepine neurotoxicity precipitated by diltiazem. **British Medical Journal**, v. 292, p. 1170-1186, 1986.

BUCKLEY, N. A.; WHITE, I. M.; DAWSON, A. H.; McMANUS, P. R.; FEREUSON, N. W. Self Poisoning in newcastle, 1987-1992. **Médical Journal Australian**, v. 162, n.4, p.190-193, 1995.

CAMPOS, J. A.; OLIVEIRA, J. S.; COSTA, D. M.; MACHADO, C. D.; ALVARENGA, J. R.; TORRES, L. O.; FERREIRA, M. T.; LADEIRA, R. M.; CANÇADO, R. L. Prescrição de medicamentos por balconistas de 72 farmácias de Belo Horizonte/MG em maio de 1983: riscos de acidentes. **Jornal de Pediatria**, v. 59, p. 307-312, 1985.

CARLINI-COTRIM, B.; GALINA J. R.; CHASIN, A. A. M. Ocorrências de suicídio na região metropolitana de São Paulo. **Revista ABP/APAL**, v. 20, p. 146-149, 1998.

CASSORLA, R. M. S. Jovens que tentam o suicídio. Características demográficas e sociais. Um estudo comparativo com jovens normais e com problemas mentais. **Documed**, v. 1, n. 1, p. 55-64, 1991.

CASTELLI CANDIA, P.; SERRANO GÓMEZ, C. Caracterización del paciente que acude por intento suicida a un hospital general. **Acta psiquiátria y psicológica de América Latina**, v. 44, n. 3, p. 268-77, 1998.

CIRAULO, D.; SHADER, R.; GREENBLATT, D.; GREELAMN, W. **Drug interactions in psychiatry**. 2 ed. New York: Williams and Wilkins; 1999.

COSTA, A. M. N.; GONÇALVES, I. Alterações cardiovasculares induzidas pelo uso de medicações psicotrópicas. **Psiquiatria na Prática Médica**, v. 34, p. 35-42, 2001.

CUNHA, U. G. V.; BARBOSA, M. T.; PARADELA, E. M.; CARVALHO, F. G. Uso de digital em idosos admitidos em unidade de geriatria de hospital geral. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 71, n. 5, p. 695-698, 1998.

DAJAS MÉNDEZ, F. J. Alta tasa de suicidio en Uruguay: consideraciones a partir de un estudio epidemiológico. **Revista Médica Uruguaya**, v. 6, n. 3, p. 203-215, 1990.

DAVIDSON, W.; MOLLOY, W. D.; BEDARD, M. Physician characteristics and prescribing for elderly people in new Brunswick: relation to patient outcomes. **Canadian Medical of Association Journal**, v. 152, p. 1227-1234, 1995.

DeVANE, C. L. Pharmacogenetics and drug metabolism of newer antidepressant agents. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 57, n. 5, p. 223-227, 1994.

DIAMOND, G. A.; FORRESTER, J. S. Clinical trials and statistical veredicts: probable grounds for appeal. **Annals of Internal Medicine**, v. 98, p. 385-394, 1983.

DIEKSTRA, R. F. W. The epidemiology of suicide and parasuicide. **Acta Psychiatrica Scandinavica.** v. 371, p. 9-20, 1993. (Suppl.)

DRUGS: facts and comparisions. 54. ed. St. Louis: Books; 2000.

FANG, J, GORROD JW. Metabolism, pharmacogenetics, and metabolic drug-drug interactions of antipsychotic drugs. **Cellular and Molecular Neurobiology,** v. 19, p. 491-510, 1999.

FARMÁCIA HOSPITALARIA. Madrid: Emisa, p. 1717, 1992.

FERNÁNDEZ, A. Z.; HERNÁNDEZ, D. L.; LONDOÑO, A. M.; LÓPEZ, C.; PINEDA, Y.; WOLFF J. D.; MÚNERA, M. I.; ZAPATA, E. M. Interacciones medicamentosas en pacientes bajo tratamento con itraconazol para diferentes tipos de micoses. **Biomédica**, v. 19, p. 286-295, 1999.

FISHER, A. A.; DAVIS, M. W. Serotonin syndrome caused by selective serotonin reuptake-inhibitors – metoclopramide interaction. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 36, n. 1, p. 67-71, 2002.

FRENCH, J. A.; GIDAL, B. E. Antiepileptic drug interactions. **Epilepsia**, v. 41, p. 30-36, 2000. (Suppl 8).

FROTA-PESSOA, O. O.; OLIVEIRA, M. C.; FERRAZ-COSTA, T. E.; MAGALHÃES, F. A. Como prevenir suicídios: em busca de um método. **Documed**, v. 1, n. 1, p. 77-79, 1991.

FU, K.; KONRAD, R. J.; HARDY, R. W.; BRISSIE, R. M.; ROBINSON, C. A. An unusual multiple drug intoxication case involving citalopram. **J Anal Toxical**, v. 24, n. 7, p. 648-650, 2000.

GAERTNER, I.; GILOT C.; HEIDRICH, P.; GAERTNER, H. J. A case control study on psychopharmacotherapy before suicide committed by 61 psychiatric inpatients. **Pharmacopsychiatry**, v. 35, n. 2, p. 37-43, 2002.

GALLI, E.; FEIJÓO, L. La super família del citocromo P450, su farmacocinética y los nuevos antidepressivo: uma revisión. **Revista Argentina de Psiquiatria Biológica**, v. 4, p. 17-26, 1997.

GILLMAN, A. G.; GOODMAN, L. S.; RALL, T. W.; MURAD, F. (eds). **The pharmacological basis of therapeutics**. 7. ed. New York: McMillan, 1985.

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

GLASSMAN, A. H. The newer antidepresant drugs and their cardiovascular effects. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 20, p. 272-279, 1984.

GOFF, D.; BALDESSARINI, R. Drug interactions with antipsychotic agents. **Journal of Clinical Psychofarmacology**, v. 13, p. 57-67, 1993.

GONZÁLEZ RAMOS, O.; CALVO MONTERO. H. Intoxicaciones agudas graves: uso de la hemocarboperfusion. **Revista Cubana de Medicina Militar**, v. 19, p. 155-162, 1990.

GUENGERISH, F.P. Cytochrome P450 enzymes. **American Scientist**, v. 81, p. 440-470, 1993.

HASTER, P. D. **Drug interactions**. Philadelphia: Lea and Febiger; 1985.

HEINECK, I.; SCHENKEL, E. P.; VIDAL, X. Medicamentos de venta libre en el Brasil. **Revista Panamena de Salud Pública**, v. 3, n. 6, p. 385-391, 1998.

HOJER, J.; PERSONNE, M.; SKAGIUS, A.S.; HANSSON, O. Serotonin Syndrome. Several cases of this often overlooked diagnosis. **Lakartidningen**, v. 99, n. 18, p. 2054-2060, 2002.

HYMAN, S. E.; TESAR, G. E. **Manual of psychiatry emergencies**. 3. ed. Boston: Little, Brown and Company, 1994.

JUÁREZ ARAGÓN, G.; CASTAÑÓN GONZALÉZ, J. A.; PÉREZ MORALES, A. J.; MONTOYA CABRERA, M. A. Características clínicas y epidemiológicas de intoxicaciones graves en un a población adulta que ingresa a una unidad de cuidados intensivos. **Gaceta Médica de México**, v. 135, n. 6, p. 669-75, 1999.

JUÁREZ, R.; LUCKIE, L. A.; MORÁN, P.; ALCÁNTARA, M. R.; VÁZQUEZ, D.; CURIEL, H. O.; RAMIRO, H. M. Perfil socioeconómico del paciente con intento de suicidio. **Médicina Interna de México**, v. 14, n. 4, p.145-50, 1998.

KALIN, N. H. Management of the depressive component of bipolar disorder. **Depression and anxiety**, v. 4, p. 190-198, 1997.

KELLER, T.; SCHENEIDER, A.; TUTCH-BAUER, E. Fatal intoxication due to dothiepin. **Forensic Science International**, v. 109, p. 159-166, 2000.

KETTER, T. A.; POST, R.M.; WORTHINGTON, K. Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine. Part I. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 11, p. 198-203, 1991.

KNOBEL, E. **Condutas no paciente grave**. São Paulo: Atheneu; 1998.

KUDO, K.; IMAMURA, T.; JITSUFUCHI, N.; ZHANG, X. Y.; TOKUNAGA, H.; NAGAT, T. Death attributed to the toxic interaction of triazolam, amitriptyline and other psychotropic drugs. **Forensic Science International**, v. 86, n. 1-2, p. 35-41, 1997.

KUNSMAN, G. W; KUNSMAN, C. M.; PRESSES, C. L.; GARAVAGLIA, J. C.; FARLEY, N. J. A mixed-drug intoxication involving venlafaxine and verapamil. **Journal of Forensic Sciences**, v. 45, p. 926-928, 2000.

Le NEDELLE, M. J.; ROSENGREN, R. J. Methylphenidate inhibis citochrome P450 in the Swiss Webster mouse. **Human & Experimental Toxicology**, v. 21, n. 5, p. 273-280, 2002.

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

MARROUM, P. J. et al. In vivo drug-drug interaction studies – A survey of all new molecular entities approved from 1987 to 1997. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 68, p. 280-285, 2000.

MARTI, A.; KOLSTER, C.; KOLSTER, J. Principales interacciones medicamentosas en una emergência hospitalaria: analisis de 100 casos. **Gen**, v. 46, p. 4-9, 1992.

MAXMEN, J. S.; WARD, N. G. **Psicotrópicos**: consulta rápida. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998.

MEDRONHO, R. A. (ed.). **Epidemiologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2002.

MELEIRO, A. M. A. S.; WANG, Y. P. Suicídio e tentativas de suicídio. In: LOUZÃ, M. R, (ed.). **Psiquiatria Básica**. Porto Alegre: Artmed, 1995.

MELTZER, H. Y. Suicide and schzophrenia: clozapine and the InterSept study. International Clozaril/Leponex suicide prevention trial. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 60, p. 47-50, 1999. (Suppl 12)

MENESES, A.; MONEIRO, H. S. Prevalência de interações medicamentosas “droga-droga” potenciais em duas UTIs (pública x privada) de Fortaleza, Brasil. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva,** v. 12, p. 4-7, 2000

MICHEL, K.; ARESTEGUI, G.; SPUHLER, T. Suicide and psychotropic drugs in switzerland. **Pharmachopsychiatry**, v. 27, n. 3, p. 114-118, 1994.

MUSSHOFF, F.; SCHMIDT, P.; MADEA, B. Fatality caused by a combined trimipramine-citalopram intoxication. **Forensic Science International**, v. 106, n. 3, p. 125-131, 1999.

ONBERG, A.; VUORI, E.; OJANPERÃ, I. Alcohol and drugs in suicide. **British Journal Psychiatry**, v. 169, p. , 1996.

PEREIRA, B. B.; LOUZADA-NETO, F. Inferência estatística. In: MEDRONHO,R. A. (ed). **Epidemiologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2002. p. 277.

PEREIRA, M. G. **Epidemiologia: teoria e prática.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 333-334.

PERRY, P. J. Theophyline precipitated alterations of lithium clearance. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 69, p. 528-537, 1984.

PETROV, A. Complications in the cardiovascular system from neuroleptic treatment. **Vutr Boles**, v. 26, p. 72-76, 1987.

PRESKORN, S. H. The pharmacokinetics of antidepressants: why and how are they relevant to treatment. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 54, p. 90-98, 1993. (Suppl 9)

PRESKORN, S.; IRWIN, H. A. Toxicity of tricyclic antidepressants-kinetics, mechanism, intervention: a review. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 43, p. 151-156, 1982.

RENAUD, J; BRENT, D. A.; BIRMAHER, B.; CHIAPPETTA, L.; BRIDGE, J. Suicide in adolescents with disruptive disorders. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 38, n. 7, p. 846-851, 1999.

RISCH, S. C.; GROOM, G. P.; JANOWSKY, D. S. The effects of psychotropic drugs on the cardiovascular system. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 43, p. 16-46, 1982.

RODGE, S.; HILBERG, T.; TEIGE, B. Fatal combined intoxication with new antidepressants. Human cases and experimental study of postmortem moclobemide redistribution. **Forensic Science International**, v. 100, n. 1-2, p. 109-116, 1999.

ROSSI, E. G.; GRINBERG, M.; CUNHA, G. W. B. Interações medicamentosas em cardiologia. **Revista da Sociedade de Cardiologia**, v. 8, p. 1201-1211, 1998.

SALAS, R. D.; ANDRADE, P.; BUENA, P. V. Epidemiologia de las intoxicaciones asistidas en la clínica Madre Bernarda (1992-1997) y Hospital Universitario de Cartagena (1992-1997). **Acta toxicologica argentina**, v. 7, n. 2, p. 38-40, 1999.

SALLE, T. Tratamento farmacológico da depressão no idoso cardiopata. **Psiquiatria na Prática Médica**, v. 34, p. 21-24, 2001.

SALVO, L.; RIOSECO, P.; SALVO, S. Intento de suicidio en adolescentes. **Revista Psiquiátrica** (Santiago de Chile), v. 15, n. 1, p. 30-34, 1998.

SATCHER, D. Suicídio como problema de saúde pública. **Neuropsiconews**, v. 35, p. 4, 2001.

SAUCEDA GARCÍA, J. M.; MONTOYA CABRERA, M. A.; HIGUERA ROMERO, F. H.; MALDONADO DURÁN, J. M.; ANAYA SEGURA, A.; ESCALANTE GALINDO,

P. Intento de suicidio en la niñez y la adolescencia: sintoma de depresión o de impulsividad agresiva? **Boletin Médico del Hospital Infantil de México**, v. 54, n. 4, p. 169-175, 1997.

SEYMOUR, JF. Carbamazepine overdose: features of 33 cases. **Drug Safety**, v. 8, p. 81-88, 1993.

SHADER, R. J. **Manual de terapêutica psiquiátrica**. Psicofarmacologia na prática médica. São Paulo: Atheneu; 1983.

SHIN, J. G. et al. Inhibitory effects of tricyclic antidepressants (TCAs) on human cytochrome P450 enzymes in vitro: mechanism of drug interaction between TCAs and phenytoin. **Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals**, v. 30, n. 10, p. 1102-1107, 2002.

SILVA, M. A. D. O uso de ansiolíticos e antidepressivos em cardiologia. **Psiquiatria na Prática Médica**, v. 33, p. 17-20, 2000.

SKJELBO, E.; BROSEN, K. Inhibitors of imipramine metabolism by human liver microsomes. **British Journal of Psychiatry**, v. 34, p. 256-261, 1992.

SOARES, J. F.; SIQUEIRA, A. L. **Introdução à estatística médica**. Belo Horizonte: Departamento de Estatística, Universidade Federal de Minas Gerais, 1999.

SOUGEY E. B.; CARVALHO, T. F. R.; DEMATOS, M. A. G.; FERREIRA, C. R. P. Tentativas de suicídio com medicamentos: experiência do CEATOX-PE em 1995. **Informação Psiquiátrica**, v. 17, p. 22-25, 1998.

SOUGEY, E. B. Iatrogenia dos medicamentos. **Revista Brasileira de Medicina Psicossomática**, v. 1, n. 2, p. 72-75, 1997.

STOKLEY, J. **Drug interactions and their mechanisms**. London: pharmaceutical press, 1981.

SUCAR, D. D. Abordagem geral das interações medicamentosas dos psicofármacos. In: SOUZA, J. C.; GUIMARÃES, L. A. M.; GRUBITS, S. (Editors). **Interdisciplinaridade em Saúde Mental**. Campo Grande-MS: Editora UCDB, 2000a.

SUCAR, D. D. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs): perfil das interações medicamentosas. **Jornal Brasileiro Psiquiatria**, v. 49, p. 255-260, 2000b.

SUCAR, D. D. Lítio x Anti-hipertensivos: interações medicamentosas. **Revista ABP/APAL**, v. 44, p. 19-25, 1997.

SUSSMAN, N. M.; HEYDORN, W. E. New and investigational antiepile, **Clinical Pharmacology of Therapy**, 1975.

TEIXEIRA, A. A.; MACHADO, M. F.; FERREIRA, E. M.; TORRES, J. B.; BRUNSTEIN, M. G.; BARROS, H. M. T.; BARROS, E. Intoxicação aguda por lítio: estudo epidemiológico das causas. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 48, n. 9, p. 399-403, 1999;

THOMSEN, R.; SCHOU, M. Renal lithium excretion in man. **American Journal Physiology**, v. 215, p. 823-827, 1968.

TOFT SORENSEN, H.; MELLEMKJAER, L.; OLSEN, JH. Risk of suicide in users of beth-adrenoceptor blockers, calcium channel blockers and anglotensin converting enzyme inhibitors. **British Journal Clinical Pharmacology**, v. 52, p. 313-318, 2001.

TOLLEFSON, G. D. Adverse drug reactions / interactions in maintenance therapy. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 60, p. 21-28, 1999. (Suppl 8)

TURMES, E. Conduta suicida. In: ÁLVARES, E. (ed.). Casos em psiquiatria. Barcelona: **Barcelonas Parmanyer Publications**, p. 39-40, 1997.

VORCARO, C. M. R.; UCHO, E.; LIMA-COSTA, M. F. F. Prevalência e características associadas à depressão: revisão de estudos epidemiológicos com base populacional. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.51, n. 3, p. 167-182, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Figures and facts about suicide. Geneve: WHO, 1999.

YANG, C. C. Taiwan national poison center: epidemiologic data 1985-1993. **Journal Toxicol Clinical Toxicol**, v. 34, n. 6, p. 651-663, 1996.

9. ANEXOS

ANEXO 1

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO
FUNDAÇÃO DE SAÚDE AMAURY DE MEDEIROS/FUSAM
HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO
COORDENAÇÃO DE ENSINO

COMISSÃO CIENTÍFICA E ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO

Recife, 07 de julho de 2001.

A Comissão Científica e de Ética em Pesquisa do Hospital da Restauração (CCEPHR), em reunião ordinária realizada em 09 de julho de 2001, analisou o projeto de pesquisa intitulado Implicações das Interações Medicamentosas no suicídio e tentativas de suicídio por medicamentos do candidato Douglas Elias Dogol Sucar, tendo o parecer aprovado pelo relator , pois a mesma foi apresentada de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo seres humanos.

Drª. Anna Fausta.
Relator (CCEPHR)

Nº PRONTUÁRIO	Nº FICHA CEATOX	Nº ORDEM DA PESQUISA	Nº TOTAL DOS PRONTUÁRIOS

DESCRIÇÃO DAS INTERAÇÕES IMPLICADAS E MECANISMOS FARMACOLÓGICOS

CONDIÇÃO FINAL DO ATENDIMENTO AO PACIENTE

REABILITAÇÃO	S	N	SEQÜELA	S	N	ÓBITO	S	N

TIPO DE SEQÜELA
CAUSA MORTEM

A INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA COMPROVADA, FOI FATOR DECISIVO?

NO QUADRO CLÍNICO TÓXICO	S	N	MAS SEQÜELAS	S	N
NAS COMPLICAÇÕES	S	N	NO ÓBITO	S	N

ALGORITMO DE NARANJO

		SIM	NÃO	NÃO SABE
1.	Há estudos prévios acerca desta reação	+1	0	0
2.	A reação adversa ocorreu após a administração do medicamento	+2	–1	0
3.	O paciente melhora quando o medicamento é retirado, ou quando se administra um antagonista específico	+1	0	0
4.	A reação reaparece quando se readministra o medicamento	+2	–1	0
5.	Excluído o uso de medicamentos, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação	–1	+2	0
6.	A reação reaparece ao se administrar um placebo	–1	+1	0
7.	O medicamento foi detectado no sangue ou em outros líquidos orgânicos em concentrações consideradas tóxicas	+1	0	0
8.	A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose, ou menos intensa quando a dose foi diminuída	+1	0	0
9.	O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou fármaco similar	+1	0	0
10.	A reação adversa foi confirmada através de alguma evidência objetiva	+1	0	0

(1) definida/provada >8 (2) provável: 5 – 8 (3) possível: 1-4 (4) duvidosa/condicional <1

Resultado	

ANEXO 4

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO
FUNDAÇÃO DE SAÚDE AMAURY DE MEDEIROS – FUSAM
HOSPITAL DA RESTAURAÇÃO
CEATOX - FICHA DE NOTIFICAÇÃO

DADOS GERAIS

1-NOME DA UNIDADE		2- NOME DO MUNICÍPIO
3- NÚMERO DA NOTIFICAÇÃO	4- DATA DE NOTIFICAÇÃO	7 — VÍTIMA: (1) HUMANO (2) ANIMAL (9) SÓ INFORMAÇÃO
5 - HORA	6- NÚMERO DE PRONTUÁRIO	

DADOS PESSOAIS

8-NOME DO PACIENTE			
9-NOME DA MAE			
10 — DATA DE NASCIMENTO / /	11 - IDADE: [ ][ ]	(H) Horas (D) Dias (M) Meses (A) Anos (I) Ignorada	12- SEXO : (1) Masculino (2) Feminino (9) Ignorada
13- GRAU DE INSTRUÇÃO: (1) Analfabeto (2) 1° Grau	(3) 2° Grau (4) Superior	(5) Não Se Aplica (9) Ignorado	(A) COMPLETO (B) INCOMPLETO
14- NOME DO MUNICÍPIO		15 — UF [ ]	16- ZONA: (1)Urbana (2) Rural
17 — ENDEREÇO(RUA,AVENIDA,APTO.,N°		18 - BAIRRO OU LOCALIDADE DA VÍTIMA	
19 – PONTO DE REFERÊNCIA		20 - TELEFONE	
21 – PESO EM KG	22 - OCUPAÇÃO	23 - GESTANTE : (1) 1° T (2) 2° T (3) 3° T (4) Idade Gestacional Ignorada (5) Não (6) Não se Aplica (9) Ignorada	

DADOS DO EVENTO

24- NOME DO LOCAL			
25 - ENDEREÇO		26 - BAIRRO	
27 — MUNICÍPIO:			28 — UF : [ ]
29 – ZONA: (1)urbana (2) rural (9) Ignorada	30 — LOCAL : (1) Residência (2) Ambiente De Trabalho (3) Trajeto De Trabalho	(4) Serviço De Saúde (5) Escola/Creche (6) Ambiente Externo	(7) Outro _____ (9) Ignorado
31- EVENTO (1)Intoxicação (2) Exposição (3)Reação Adversa (4)Diagnóstico Diferencial] (5)Síndrome De Abstinência	32 - VIA DE EXPOSIÇÃO (ATÉ 3) (1)Oral (2)Cutânea (3)Respiratória (4)Parenteral (5)Nasal (6)Ocular (7)Retal	(8)Vaginal (9)Mordedura/ Picada (10)Transplacentária (11)Aleitamento Materno (88)Outra ..... (99)Ignorada	33 - TIPO DE EXPOSIÇÃO (1)Aguda-Única (2)Aguda Repetida (3)Crônica (4)Aguda Sobre Crônica (9)Ignorada
			34-DURAÇÃO DA EXPOSIÇÃO : [ ][ ] 35-TEMPO DECORRIDO DA EXPOSIÇÃO [ ][ ] (N) Minutos (H) Horas (D)Dias (M)Meses (A) Anos

36 - CIRCUNSTÂNCIA (1) Acidente Individual (2) Acidente Coletivo (3) Acidente Ambiental (4) Ocupacional (5) Uso Terapêutico (6) Prescrição Médica Inadequada	(7) Erro de Administração (8) Automedicação (9) Abstinência (10) Abuso (11) Ingestão de Alimentos (12) Tentativa de suicídio	(13) Tentativa de Aborto (14) Violência/ Homicídio (88) Outra (99) Ignorada	37 - Se OCUPACIONAL foi emitida a CAT? (1) Sim (2) Não (3) Não Se Aplica (9) Ignorado

DADOS DO AGENTE TÓXICO

38- AGENTE TÓXICO(INFORMAR ATÉ 3 AGENTES)

(1) Nome Comercial/Popular	(2) Princípio(s) Ativo(s)/ Nome Científico	(3)Dose (em mg/kg/ml/l)
(A)		
(B)		
(C)		

39-GRUPO DO AGENTE TÓXICO / Classificação Geral

(1) Medicamento (4) Produto Químico de Uso Domiciliar (7) Alimentos e Bebidas (0) Ignorado
(2) Agrotóxico (5) Produto Químico de Uso Industrial (8) Drogas de Abuso
(3) Produto Veterinário (6) Plantas (9) Animais

40-Se Agrotóxico qual o uso dado?

(1) Inseticida (3) carrapadicida (5) fungicida (7) outro _____
(2) herbicida (4) raticida (6) desconhecido (8) não se aplica

41-Se Agrotóxico quais as atividades do paciente

(1) Produção/Formulação (4) Aplicação Doméstica (7) Transporte (10) Uso Humano (13) Outro
(2) Aplicação no Campo (5) Reentrada no cultivo (8)Mistura/Carregamento (11)Uso Veterinário (14)Desconhecida
(3) Aplicação em S.Pública (6)Presença no Lugar (9) Manutenção do Equip. (12)Não relevante

DADOS COMPLEMENTARES

42-ANÁLISE TOXICOLÓGICA : (1) Não (2) Sim Qual Substância ..... (9) Ignorada

43-CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL	44-MANIFESTAÇÃO CLÍNICA:	45-INTERNAÇÃO:	46-EVOLUÇÃO:
(1) Sim	(1) Sim	(1) Sim .....dia (s)	(1) Cura (5) Óbito Outra Causa
(2) Não	(2) Não	(2) Não	(2) Cura não confirmada (8) Outro .....
(3) Não Se Aplica	(9) Ignorada	(9) Ignorada	(3)Seqüela (9)gnorada
(9) Ignorada			(4) Óbito

47-TRANSFERÊNCIA:

(1) Sim Se SIM da U.S.....
(2) Não
(9) Ignorada para U.S.....

48-DIAGNÓSTICO DEFINITIVO CID-10(por extenso) 49-CÓDIGO DO CID: [ ]

50 - A - TRATAMENTO INICIAL	A	B	C	51 - B - TRATAMENTO PROPOSTO	A	B	C	52 - C - TRATAMENTO REALIZADO	A	B	C
(1) nenhum	( )	( )	( )	(13) carvão ativado	( )	( )	( )				
(2) observação clínica	( )	( )	( )	(14) catárticos	( )	( )	( )				
(3) tratamento sintomático	( )	( )	( )	(15) diurese forçada	( )	( )	( )				
(4) tratamento de suporte	( )	( )	( )	(16) hemodiálise	( )	( )	( )				
(5) descontaminação cut6aneo-mucosa	( )	( )	( )	(17) hemoperfusão	( )	( )	( )				
(6) descontaminação ocular	( )	( )	( )	(18) exsanguíneo transfusão	( )	( )	( )				
(7) diluição	( )	( )	( )	(19) retirada endoscópica	( )	( )	( )				
(8) demulcentes	( )	( )	( )	(20) intervenção cirúrgica	( )	( )	( )				
(9) neutralização	( )	( )	( )	(21) antídoto :	( )	( )	( )				
(10) emese	( )	( )	( )	(22) soro :	( )	( )	( )				
(11) lavagem gástrica	( )	( )	( )	(23) outro :	( )	( )	( )				
(12) lavagem intestinal	( )	( )	( )	(99) Ignorado	( )	( )	( )				

53 - AVALIAÇÃO

(1) Não Intoxicação (3) Intoxicação Não Excluído (5) Intoxicação Comprovada Moderada
(2) Provavelmente Não Tóxico (4) Intoxicação Comprovada Leve (6) Intoxicação Comprovada Grave

IDENTIFICAÇÃO DO SOLICITANTE

54-NOME DO SOLICITANTE:

55-CATEGORIA DO SOLICITANTE

(1) Próprio (2) Médico (3) Parente (4) Veterinário (5) Profissional de Saúde
(8) outro..... (9) Ignorado

56-NOME DA INSTITUIÇÃO/EMPRESA:

57-MUNICÍPIO:	58-UF: [ ]	59-Tel.:

60-ATENDIMENTO TELEFÔNICO	61-ATENDIMENTO HOSPITALAR
(1)Hospital/Clínica (6)Outros Serviços Públicos	(1) PS
(2)CS/UBS (7) Residência	(2) Enfermaria
(3)Consultório/Ambulatório (8)Outro	(3) Ambulatório
(4)Local de Trabalho	(4) UTI
(5)Outros CEATOX (9) Ignorado	

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

....

NOME LEGÍVEL DO NOTIFICANTE CARGO/FUNÇÃO ASSINATURA