

Interações medicamentosas em pacientes do ambulatório de neurologia pediátrica de um hospital terciário em Fortaleza-Ceará

Drug interactions in patients of pediatric neurology outpatient clinic of a tertiary hospital in Fortaleza Ceará

Maria de Fátima Menezes de Azevedo¹, Juliana Alves Guimarães², Eudiana Vale Francelino³, Alesandra Ricardo Nunes⁴

Resumo

Objetivo: Identificar as possíveis interações medicamentosas em prescrições de pacientes da neurologia pediátrica, de forma a contribuir com a farmacovigilância nessa faixa etária. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal, aplicando-se um questionário aos cuidadores de pacientes da neurologia pediátrica de um hospital infantil, com perguntas referentes, principalmente, aos medicamentos em uso. Também foram analisados os receituários para identificar interações medicamentosas, utilizando-se a base Micromedex 2.0 e a literatura Bachmann et al. **Resultados:** Foram analisados 90 questionários de pacientes da neurologia pediátrica, com média de idade de 10,91 anos, sendo identificada interação medicamentosa em 69

questionários (76,66%), encontrando-se um total de 38 tipos de interações. **Conclusão:** O estudo nos permitiu observar, que interações medicamentosas podem ser comuns no tratamento de pacientes da neurologia pediátrica, sugerindo que um papel ativo dos profissionais da saúde na monitorização da terapêutica evitaria possíveis reações adversas provenientes de interações medicamentosas.

Descritores: Interação medicamentosa. Pediatria. Neurologia.

Abstract

Objective: To identify the possible drug interactions in prescriptions of patients of Pediatric Neurology, in order to contribute with the pharmacovigilance in this age group. **Methods:** A cross-section study was conducted through a questionnaire applied to caregivers of Pediatric Neurology patients of a children's hospital, it was referring mainly to drugs in use. The medicines have been studied on Micromedex database 2.0 and Bachmann et al. literature (2006) to identify possible interactions

1 Farmacêutica. Mestranda do Programa de Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil.

2 Graduanda de Farmácia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil.

3 Farmacêutica. Doutoranda do Programa de Ciências Farmacêuticas, UFC, Fortaleza, CE, Brasil.

4 Farmacêutica. UFC, Fortaleza, CE, Brasil.

within the requirements. **Results:** The 90 Pediatric Neurology patient questionnaires were collected, with an average age of 10,91 years and identified drug interaction in 69 questionnaires (76.66%). It was found in this study a total of 38 types of drug interactions. **Conclusion:** This study allows us to observe, that drug interactions may be common in treating patients of Pediatric Neurology, suggesting that an active role of health professionals in monitoring therapy would avoid possible adverse reactions from drug interactions.

Keywords: Drug Interaction. Pediatrics. Neurology.

Introdução

A população pediátrica se resente dos poucos estudos que relacionem o perfil de utilização e ocorrência de Reação Adversa a Medicamentos (RAM) em crianças hospitalizadas¹. As características fisiológicas são variáveis, principalmente na primeira década de vida, acarretando mudanças na funcionalidade de cada órgão². Durante as fases de crescimento, as crianças estão em contínuo desenvolvimento, quando diferenças e processos de maturação não são matematicamente graduais ou previsíveis³.

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais frequentes, sendo superada apenas pelo acidente vascular cerebral⁴. Afeta aproximadamente 1% da população mundial. A incidência dessa patologia varia de acordo com idade, sexo, raça, tipo de síndrome epiléptica e condições socioeconômicas. Nos países desenvolvidos, a prevalência da epilepsia está em torno de 0,5% da população. Nos países em desenvolvimento, em torno de 1,5% a 2% da população. Nos Estados Unidos existem

dois milhões de pessoas com epilepsia e 300 mil são crianças com idade inferior a 14 anos⁵.

A incidência estimada na população ocidental é de um caso para cada 2.000 pessoas por ano. A incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida e volta a aumentar após os 60 anos de idade. A probabilidade geral de ser afetado por epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3%⁵.

A Interação Medicamentosa (IM) é um evento clínico em que os efeitos de um fármaco são alterados pela presença de outro fármaco, fitoterápico, alimento, bebida ou algum agente químico ambiental. Quando dois medicamentos são administrados concomitantemente a um paciente, eles podem agir de forma independente ou interagir entre si, com aumento ou diminuição de efeito terapêutico ou tóxico de um ou de ambos⁶.

O desfecho de uma IM pode ser perigoso quando promove aumento da toxicidade de um fármaco. Algumas vezes, a interação reduz a eficácia de um fármaco, o que pode ser tão nocivo quanto a toxicidade⁷.

As interações benéficas terapêuticamente aumentam a eficácia dos fármacos associados ou exercem efeito corretivo sobre a reação adversa consequente ao uso de um deles. Embora muitos estudos tenham mostrado que as associações de fármacos podem causar interações clinicamente significantes, poucos examinaram seu impacto sobre saúde e bem-estar do paciente⁷.

Esse estudo teve como objetivo identificar as possíveis interações medicamentosas em prescrições de pacientes da neurologia pediátrica, de forma a contribuir com a farmacovigilância nessa faixa etária.

Métodos

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, transversal realizado na Farmácia Ambulatorial do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), em Fortaleza-CE.

Na primeira fase foi aplicado um questionário semiestruturado a 90 cuidadores de pacientes acompanhados no ambulatório de neurologia pediátrica do HIAS, no período de agosto de 2011 a outubro de 2012, contendo 12 perguntas relacionadas ao paciente, distribuídas em: 1) Identificação da clínica médica; 2) Idade; 3) Peso; 4) Início do tratamento; 5) Diagnóstico principal; 6) Existência de familiares com a doença; 7) Medicamentos em uso; 8) Apresenta comorbidade (diagnóstico secundário); 9) Faz tratamento para essa comorbidade; 10) Usou outro tipo de medicamento nos últimos 30 dias; 11) Administração do medicamento é realizada: autocuidado ou por cuidador; 12) Houve ocorrência de reação adversa a medicamento, relatando qual medicamento, tempo de duração, conduta e sintomas em caso de afirmação. As informações fornecidas pelos cuidadores de pacientes da neurologia pediátrica foram conferidas nos prontuários dos pacientes. Os questionários tiveram seus dados inseridos no Epi Info versão 3.5.1. A segunda fase da pesquisa consistiu do estudo dos receituários selecionados para identificar possíveis Interações Medicamentosas (IM), pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE), do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará (UFC), em Fortaleza-CE.

Foi utilizada a classificação encontrada na base de dados Micromedex 2.0 Drug Interactions quanto à gravidade:

contraindicadas, quando a administração concomitante dos fármacos não é recomendada; maiores, quando apresentam ameaça à vida e requerem intervenção médica imediata; moderadas, quando há piora no quadro clínico do paciente, havendo necessidade de alteração da terapia medicamentosa instituída; menores, quando o paciente apresenta alteração no quadro clínico, porém não exige modificação da terapia medicamentosa.

Utilizou-se também a classificação dessa base de dados quanto à documentação existente, como: excelente, quando os estudos controlados estabeleceram de modo claro a existência da interação; boa, quando a documentação sugere com veemência a existência da interação, mas faltam estudos controlados realizados de modo adequado; regular, se a documentação disponível é insatisfatória, mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar da existência da interação; ou a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente similar e desconhecida, quando não existe documentação na literatura que comprove tal interação medicamentosa⁸.

Para classificar as interações quanto a conduta a ser realizada frente à presença da IM em pacientes, foi utilizada a literatura Bachmann *et al*⁹: A - Nenhuma interação conhecida; B - Nenhuma ação necessária; C - Monitorizar a terapia; D - Considerar a modificação da terapia; X - Evitar a combinação.

A terceira fase do estudo, também realizada pelo CEFACE, consistiu em identificar interações entre medicamentos pertencentes à neurologia (diagnóstico principal) e medicamentos de outras classes terapêuticas em uso pelo paciente. As interações foram identificadas através da base de

dados Micromedex 2.0 seguindo as mesmas classificações quanto à gravidade e documentação descritas anteriormente, acrescentando-se o provável mecanismo que causa a interação relatada nessa base de dados. A metodologia citada foi utilizada também no trabalho realizado por Nunes et al¹⁰.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do HIAS sob o número 68/2011.

Resultados

Foram estudados 90 questionários de pacientes da neurologia pediátrica, com

média de idade de 10,91 anos, sendo identificada interação medicamentosa em 69 receituários (76,66%). Encontrou-se um total de 38 tipos de interações medicamentosas, sendo 31 entre medicamentos para o diagnóstico principal e sete entre medicamentos do diagnóstico principal versus medicamentos do diagnóstico secundário ou comorbidade. Do total de receituários (n=90), 67 (74,44%) tiveram medicamento (s) prescrito (s) para a doença epilepsia, considerando seus vários tipos. Os quadros 1 e 2 fazem referências às interações encontradas entre medicamentos da neurologia.

Quadro 1 - Interações identificadas com o banco de dados Micromedex 2.0

Interação medicamentosa	Frequência*	Gravidade	Documentação
Carbamazepina x fenobarbital	8	Moderada	Regular
Carbamazepina x fumarato de quetiapina	1	Moderada	Regular
Clobazam x haloperidol	1	Moderada	Regular
Lamotrigina x valproato de sódio	9	Maior	Excelente
Lamotrigina x fenitoína	1	Moderada	Regular
Clobazam x carbamazepina	6	Menor	Boa
Carbamazepina x vigabatrina	8	Maior	Boa
Haloperidol x fumarato de quetiapina	1	Maior	Boa
Haloperidol x risperidona	2	Maior	Regular
Fenobarbital x fumarato de quetiapina	1	Maior	Boa
Fumarato de quetiapina x risperidona	1	Maior	Boa
Clonazepam x fenobarbital	1	Maior	Boa
Clobazam x fenobarbital	2	Maior	Boa

* Frequência de aparecimento da IM nos questionários analisados.

Outras classificações de IM segundo a gravidade (moderada) e documentação (boa): lamotrigina x risperidona (n=2); fenobarbital x oxcarbazepina (n=1); carbamazepina x haloperidol (n=2); carbamazepina x risperidona (n=8); lamotrigina x oxcarbazepina (n=3); topiramato x valproato de sódio (n=9); fenobarbital x risperidona

(n=5); risperidona x valproato de sódio (n=9); carbamazepina x fenitoína (n=1); carbamazepina x topiramato (n=6); carbamazepina x valproato de sódio (n=7); carbamazepina x lamotrigina (n=7); topiramato x fenobarbital (n=10); fenobarbital x lamotrigina (n=7); fenobarbital x valproato de sódio (n=4).

Quadro 2: Interações medicamentosas segundo a literatura de Bachmann et al (2006).

Medicamento	Interação	Classificação
Fenobarbital	Lamotrigina	D
	Carbamazepina	C
	Haloperidol	C
	Clobazam	C
Lamotrigina	Fenitoína	D
Carbamazepina	Clobazam	C
	Fenitoína	D
	Risperidona	C
	Haloperidol	D
Clobazam	Oxcarbazepina	C
Risperidona	Haloperidol	C
Valproato de Sódio	Fenobarbital	C
	Lamotrigina	D
	Carbamazepina	C

Dos 90 pacientes da neurologia, 18 (20%) apresentavam algum tipo de comorbidade e desses, 13 (72,22%) faziam tratamento para sua respectiva comorbidade, estando, portanto, em uso de medicamento. Dos 13 pacientes, cinco apresentaram interações, sendo que um paciente apresentou uma interação entre os medicamentos para o diagnóstico secundário

e desses cinco, um paciente apresentou duas interações. Foram sete (18,42%) tipos de interações envolvendo medicamentos da neurologia e medicamentos de outras classes terapêuticas. No Quadro 3, foram relatadas essas interações medicamentosas identificadas pelo Micromedex 2.0, avaliando a gravidade e o provável mecanismo resultante.

Quadro 3: Interações medicamentosas entre medicamentos neurológicos e outras classes terapêuticas segundo base de dados Micromedex 2.0.

Interação Medicamentosa	Severidade	Documentação	Provável mecanismo
Ácido fólico x Fenobarbital	Moderada	Regular	Diminuição da absorção de ácido fólico; aumento do metabolismo do barbitúrico.
Carbamazepina x Prednisona	Moderada	Regular	Aumento do metabolismo da prednisona.
Fenobarbital x Prednisona	Moderada	Boa	Indução do metabolismo da prednisona por barbitúricos.
Digoxina x Furosemida	Moderada	Boa	Perda de potássio e de magnésio
Fumarato de Formoterol x Haloperidol	Maior	Regular	Aditivo prolongamento do intervalo QT.
Cloridrato de Imipramina x Risperidona	Maior	Regular	Efeitos cardíacos aditivos.
Clobazam x Omeprazol	Moderada	Regular	Aumento da exposição ao N-desmetilclobazam, o metabólito ativo do clobazam.

Discussão

Uma dificuldade encontrada nesse estudo foi a escassez de relatos de casos na literatura a respeito dos efeitos adversos gerados de interações medicamentosas, especificamente na pediatria.

Em 2012, Fernandes et al.¹¹ afirmaram que um grande número de interações medicamentosas é possível, particularmente quando se analisam os fármacos que atuam no sistema nervoso central como antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivantes, ansiolíticos e estabilizadores do humor. As associações envolvendo esses fármacos são bastante comuns porém, nem sempre é possível evitá-las.

Meiners et al.¹² ao avaliarem a prevalência de prescrição de medicamentos em cinco enfermarias pediátricas de uma população de 332 pacientes, obtiveram a classe terapêutica do sistema nervoso como a mais prescrita (109%), seguida dos anti-infecciosos de uso sistêmico (81,9%) e sistema respiratório (69%). Portanto, o risco de ocorrer uma reação adversa decorrente de associações é elevado.

Com relação à análise das interações medicamentosas nesse estudo, foi considerado para discussão as de gravidade Maior (n=8) encontradas no Quadro 1, que representam 25,08% dos tipos de interações para diagnóstico principal (n=31). No caso da IM lamotrigina x valproato, Bachmann et al.¹³ recomendam diminuir a dose da lamotrigina em 50% quando utilizada concomitantemente com o ácido valpróico. É importante monitorizar o aumento da concentração sérica/efeitos tóxicos, especificamente, a necrólise epidérmica tóxica, no caso da lamotrigina, quando iniciada terapia com ácido valpróico ou sua dose for

aumentada, ou ainda a diminuição dos efeitos, quando a terapia com ácido valpróico for interrompida ou sua dose for reduzida.

No estudo de Grisotto et al.¹⁴ com fins de avaliar a eficácia ou eventuais efeitos colaterais da associação de lamotrigina e valproato de sódio no controle de epilepsia refratária em crianças e adolescentes com idade média de 12 anos, 11% dos pacientes apresentaram efeitos colaterais, sendo tremor o mais frequente, seguido de irritabilidade e sintomas gastrintestinais. No entanto, considerando a população total deste estudo (n=37) os autores concluíram que, esses eventos foram raros, não sendo preciso interromper o tratamento.

Em outro estudo, porém em adultos, Li et al.¹⁵ observaram uma maior possibilidade de desenvolver rash cutâneo quando se adiciona lamotrigina em pacientes em uso de valproato. O estudo foi feito em uma população de 103 pacientes com epilepsia refratária, dos quais 33 faziam uso de valproato e 70 não faziam uso desse medicamento. Após a adição de lamotrigina ao tratamento, dez (30%) dos 33 pacientes que tiveram valproato adicionado ao tratamento e 6 (8%) dos 70 pacientes que não tiveram valproato adicionado ao tratamento desenvolveram rash. Segundo os autores, a ocorrência de efeito adverso, como é o caso do rash mencionado, foi fundamentada pelo fato do valproato de sódio inibir o metabolismo da lamotrigina aumentando as concentrações plasmáticas da mesma, proporcionalmente ao aumento da dosagem de valproato de sódio.

Em 2008, Rocha¹⁶ usou argumentos semelhantes ao relatar o caso de um paciente de 36 anos em uso de lamotrigina, valproato de sódio e clonazepam. Tendo a dose do valproato de sódio aumentada

pelo médico, o paciente apresentou estado confusional (efeito adverso) dois dias após essa mudança. O manejo terapêutico deu-se pela retirada da lamotrigina e do valproato de sódio, o que levou a melhora do estado confusional do paciente em três dias. O autor acrescenta que o uso concomitante desses fármacos deve ser cauteloso, com aumento progressivo das doses e, muitas vezes, não aumentando as mesmas para valores habitualmente utilizados na prática psiquiátrica clínica.

Outra interação de gravidade maior foi o caso da carbamazepina x vigabatrina, que segundo o banco de dados Micromedex 2.0, relata ser necessária a monitorização da concentração de carbamazepina e sua dose ajustada quando a vigabatrina é adicionada à terapia com o mesmo.

Um estudo foi feito por Sánchez-Alcaraz et al.¹⁷ utilizando um grupo de 15 pacientes com idade média de 31±12 anos com epilepsia, no qual esses pacientes receberam terapia apenas com carbamazepina durante 6 meses e depois carbamazepina associada a vigabatrina durante 3 meses. Comparando as amostras de sangue coletadas durante a monoterapia e a terapia combinada, os autores concluíram que para alguns pacientes, a adição de vigabatrina ao tratamento com carbamazepina diminuiu os níveis dessa última a valores subterapêuticos; o que se faz necessário um ajuste adequado e monitorização terapêutica junto ao paciente.

Para as IM haloperidol x fumarato de quetiapina e haloperidol x risperidona, de acordo com o Micromedex 2.0, há a necessidade de proceder com monitorização do eletrocardiograma (ECG) e eletrólitos no início e durante o tratamento, devendo-se fazer triagem de pacientes para condições

que podem predispor ao prolongamento do intervalo QT e torsade de pointes (ex: cardiopatia, alcoolismo, hipotireoidismo)⁸. Para a IM haloperidol x risperidona, a literatura de Bachmann et al.¹⁸ explica que é preciso monitorizar o aumento dos efeitos da risperidona (um substrato do complexo enzimático citocromo oxidase ou CYP-450), quando for iniciada uma terapia com haloperidol (um inibidor do CYP) ou sua dose aumentada, ou a diminuição dos efeitos, quando a terapia com haloperidol for interrompida ou sua dose for reduzida.

Em se tratando da interação fenobarbital x fumarato de quetiapina, de acordo com Micromedex 2.0, a recomendação está relacionada à precaução quando a quetiapina é administrada com barbitúricos ou outros indutores do citocromo P450 3A. Pode ser necessário o aumento das doses de quetiapina para manter o controle dos sintomas psicóticos em pacientes que receberam quetiapina e barbitúricos. Com relação ao fumarato de quetiapina x risperidona por conta dos efeitos aditivos potenciais sobre o intervalo QT, a base de dados Micromedex 2.0 alerta que não se recomenda a administração concomitante⁸.

Para a IM clobazam ou clonazepam (benzodiazepínicos) x fenobarbital, deve-se considerar uma alternativa para um dos medicamentos interagentes, a fim de evitar o fracasso terapêutico do substrato (clobazam e clonazepam são substratos da CYP3A4). Em alguns casos, fabricantes oferecem ajustes de dose adequados, por isso a bula deve ser consultada. O Micromedex pontua que é preciso monitorar a possibilidade de depressão respiratória quando esses fármacos são utilizados em combinação. A redução da dose de um ou ambos os fármacos pode ser necessária⁸.

No presente trabalho, observaram-se algumas crianças com comorbidade, fazendo-se necessário o uso de outras classes de medicamentos. Os envolvidos em reações nesse estudo foram: vitamina, glicocorticoides, cardiotônico, diurético, antidepressivo tricíclico e antiulceroso. Duas foram de intensidade Maior, de acordo com a classificação do Micromedex 2.0: cloridrato de imipramina x risperidona, cuja associação entre antidepressivo tricíclico e antipsicótico não é recomendada, de acordo com essa base de dados; a outra IM foi fumarato de formoterol x haloperidol, cuja atenção está voltada a possibilidade de efeitos aditivos sobre o intervalo QT, e o risco aumentado de ocorrer arritmias ventriculares⁸. O fumarato de formoterol é bastante usado apresentando-se associado à budesonida na forma de aerossol para problemas respiratórios, como asma.

A IM digoxina x furosemida presente nesse estudo, foi também relatada no trabalho de Nunes et al.¹⁰ classificada como tendo efeito sinérgico, apresentou frequência igual a 3, no entanto, os autores afirmam que nenhuma ação é necessária. Meiners et al.¹² em um estudo sobre prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas, de 332 pacientes detectou 8 vezes a presença da interação furosemida versus digoxina. Os autores relatam que os possíveis efeitos adversos são distúrbios eletrolíticos e arritmias. No nosso estudo, não houve relato de efeitos adversos para essa interação.

Considerações finais

Alguns estudos apesar de não serem focados na pediatria, permitem um direcionamento quanto aos cuidados no tratamento nessa faixa etária. Um total

de 20 medicamentos, de uso comum em pacientes com epilepsia e outras doenças neurológicas, envolvidos nas interações medicamentosas, permitiu observar com esse estudo, que IM são comuns no tratamento de pacientes da neurologia pediátrica.

A recomendação diante desses dados é para que os profissionais da saúde tomem conhecimento dessas possíveis interações, para que pacientes que recebem politerapia possam ser monitorizados adequadamente, principalmente quando as associações são inevitáveis. Alguns fatores, porém, podem dificultar a intervenção em um tratamento, como a dificuldade em acompanhar com frequência o paciente no sistema de saúde e o elevado preço dos medicamentos mais modernos, que possivelmente seriam mais seguros, em caso de uma substituição de medicamento. Dessa forma, o estudo é relevante por servir de fonte de pesquisa e alerta para profissionais e estudantes com fins de minimizar os riscos à saúde dos pacientes pediátricos.

Referências

1. Santos DB. Perfil de utilização de medicamentos e monitoração de reações adversas em pacientes pediátricos no Hospital Infantil Albert Sabin [dissertação]. Fortaleza(CE): Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Ceará; Fortaleza; 2002.
2. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1157-67.

3. Silva P. Farmacologia básica e clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 1186-96.
4. Porter RJ. Classification of epileptic seizures and epileptic syndromes. In: Engel Jr. J, Pedley TA. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 47-57.
5. Ren WHP. Anesthetic management of epileptic pediatric patients. *Int Anesthesiol Clin*. 2009; 47(3): 101-16.
6. Maranhão MVM, Gomes EA, Carvalho PE. Epilepsia e anestesia. *Rev Bras Anesthesiol*. 2011; 61(2): 232-54.
7. Hoefler R, Wannmacher L. Interações de medicamentos. In: Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados*. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Tema 4, p. 31-40.
8. Micromedex 2.0 Drug Interactions [Internet]; cited 2013 Mar 7. Available from: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/312059/ND_AppProduct/evidencexpert/ DUPLICATIONSHIELDSYNC/3C48F1/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions.
9. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF (Ed.). *Interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas*. 2. ed. São Paulo: Manole; 2006. p. xiii-iv.
10. Nunes C, Francelino EV, Lima JGC, Monteiro MP. Interação medicamentosa: fator de risco de reação adversa a medicamentos (RAM). *Med Soc*. 2012; 32: 1-29.
11. Fernandes MA, Affonso CRG, Sousa LEN, Medeiros MGF. Interactions between pharmacotherapy in service mental health specialist. *Interdisciplinary Magazine Novafapi*, 2012; 5(1): 9-15.
12. Meiners MMMA, Bergsten-Mendes G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Rev Assoc Med Bras*. 2001; 47(4): 332-7.
13. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF (Ed.). *Interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas*. 2. ed. São Paulo: Manole; 2006. p. 394-5.
14. Grisotto KP, Bruck I, Antoniuk AS, Santos LHC. Association of lamotrigine and valproate in refractory epilepsies of children and adolescents. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008; 66(3-A):477-81.
15. Li LM, Russo M, O'Donoghue MF, Duncan JS, Sander JW. Allergic skin rash with lamotrigine and concomitant valproate therapy: evidence for an increased risk. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996; 54(1): 47-9.
16. Rocha FF. Secondary delirium due to the use of lamotrigine with abrupt increase valproic acid's dose. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008; 30(1): 86-90.

17. Sanchez-Alcaraz A, Quintana MB, Lopez E, Rodriguez I, Llopis P. Effect of vigabatrin on the pharmacokinetics of carbamazepine. *J Clin Pharm Ther.* 2002; 27(6): 427-30.
18. Bachmann KA, Lewis JD, Fuller MA, Bonfiglio MF (Ed.). *Interações medicamentosas: o novo padrão de interações medicamentosas e fitoterápicas.* 2. ed. São Paulo: Manole; 2006. p. 487.

Endereço para correspondência:

Maria de Fátima Menezes Azevedo
Rua Dom Sebastião Leme, 700 - apto 302
Bairro de Fátima, CEP 60.050-160
Fortaleza - CE
E-mail: menezes-azevedo@ig.com.br