

RESUMO

Introdução: O constante envelhecimento da população e consequente aumento do número de doentes geriátricos impõe alterações ao ato de prescrição médica, com necessidade de ajuste posológico de alguns fármacos à função renal do doente idoso. Este trabalho teve como objetivo determinar se os médicos têm em conta a função renal do doente idoso aquando da prescrição medicamentosa

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo, com base na seleção aleatória de 150 doentes, com mais de 65 anos, internados entre janeiro e março de 2015 no serviço de Medicina Interna A do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra. Foram excluídos 39 doentes por dados incompletos.

Resultados: Na amostra final foram analisados 111 doentes, com média de idades de 84.0 anos; 32.4% eram do sexo masculino e 67.6% do feminino. Um total de 36 fármacos foi analisado, em 305 prescrições. A média de fármacos por doente no internamento foi de 7.53, e de fármacos com necessidade de ajuste de 2.7. Das 305 prescrições analisadas, 25.3% teve um erro de dosagem, e 13.1% um erro na frequência de administração. 55.6% e 30.6% dos doentes teve pelo menos um erro de prescrição quanto à dosagem e frequência de administração, respetivamente. Os antibióticos e os anticoagulantes foram o grupo de fármacos onde se verificou a maior percentagem de erros de ajuste à função renal do idoso (47% e 17% para erros de dosagem e frequência de administração no grupo dos anticoagulantes, e 43% e 55% para o grupo dos antibióticos).

Discussão e conclusão: O presente estudo demonstra que ainda existe uma percentagem considerável de fármacos que são prescritos sem ter em conta a função renal do doente idoso, nomeadamente os antibióticos e os anticoagulantes, que poderão ser acompanhados de falência terapêutica, ou por outro lado, de riscos potencialmente lesivos para o doente geriátrico.

ABSTRACT

Introduction: The progressive ageing of the world's population, and secondary increase of the number of geriatric patients compels the physicians to take into account the patient's renal function when prescribing medication. The objective of this study was to determine whether or not doctors adjusted the prescribed drug's posology to the geriatric patient's kidney function.

Methods: A retrospective, descriptive study was done based on the random selection of 150 patients with more than 65 years old, admitted to the Internal Medicine Ward A of Coimbra's University Hospital Center, between January and March of 2015. 39 patients were excluded from the study, for incomplete data.

Results: 111 patients were analyzed on the final sample, with an average age of 84.0 years. 32.4% were men, and 67.6% women. A total of 36 drugs were studied, from 305 prescriptions. The average number of drugs per patient was 7.53, and of drugs needing adjustment 2.7. From the 305 prescriptions, 25.3% had a dosage error and 13.1% an error on the frequency of administration. 55.6% and 30.6% of the patients had at least one prescription error related to dosage or frequency of administration. Antibiotics and anticoagulants were the drug groups where the highest percentage of error was found (47% and 17% for and error of dosage or frequency of administration in the anticoagulants group, and 43% and 55% for the antibiotics group).

Discussion and conclusion: This study shows that there is still a high percentage of drugs that are prescribed by physicians without taking into account the geriatric patient's kidney function. Antibiotics and anticoagulants were the highest among them, which can be related to therapeutic failure or potential damage to the geriatric patient.

INTRODUÇÃO

A população idosa representa uma faixa etária e um segmento importante da sociedade ocidental, estimando-se que as pessoas com mais de 60 anos corresponderão a mais de 21% da população em 2020⁽¹⁾.

O doente geriátrico faz parte de uma população especial no contexto da saúde, decorrente das alterações fisiológicas, e muitas vezes patológicas, que advêm do processo de envelhecimento. Nesta população ocorrem alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas que dificultam o processo de prescrição do médico.

No doente idoso, a função renal encontra-se comprometida pela diminuição do fluxo sanguíneo e taxa de filtração glomerular, muitas vezes agravada pela presença concomitante de comorbidades, tais como a hipertensão, diabetes e aterosclerose, tendo implicações não só na homeostasia do doente, mas também na terapia farmacológica. ⁽²⁾ Assim sendo, o cálculo da taxa de filtração glomerular (TFG) torna-se imperativa para uma correta avaliação da função renal. Muitas vezes este parâmetro é subvalorizado, pelo que os doentes sofrerão de um risco acrescido de reações adversas e toxicidades aos medicamentos, em razão da sua *clearance* renal diminuída. Por outro lado, poder-se-á valorizá-lo em demasia, levando a interrupções não justificadas do tratamento, ou a infra dosagem e conseqüente menor eficácia do fármaco ⁽³⁾.

Este problema corrente ganha especial importância no doente hospitalizado, sendo que a falta de ajuste posológico é uma importante causa de iatrogenia no internamento, tendo em conta a alta prevalência de doença renal oculta nesta população⁽⁴⁾. Um estudo em 2003 por Peyriere H et al. revelou que 57.9% das reações adversas a medicamento que levaram ao internamento, ou que ocorreram durante a hospitalização, poderiam ter sido evitadas, tendo a maior parte delas ocorrido, por exemplo, devido à falha no ajuste da dose ⁽⁵⁾.

Sob o ponto de vista económico, este é também um problema preponderante. Um estudo irlandês identificou taxas de prescrição inapropriada em 13% e 10.4% utilizando diferentes métodos, com gastos evitáveis de 824€ e 321€ por mês, respetivamente.⁽⁶⁾ Uma análise sistemática recente avalia o fardo económico da prescrição desajustada no idoso, salientando os gastos diretos e indiretos para a saúde.⁽⁷⁾

A presença de disfunção renal em lares de idosos foi reportada enquanto acontecimento comum, com cerca de metade com valores de creatinina normal, dando relevância ao cálculo da TFG.⁽²⁾

Este estudo tem por objetivo avaliar se o ajuste posológico adequado de fármacos é feito pela comunidade médica, aquando do momento da prescrição terapêutica a doentes idosos internados.

MÉTODOS

Para a realização deste estudo, foi feita uma análise retrospectiva de uma amostra inicial de 1489 processos de doentes internados no serviço de Medicina Interna A do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, entre janeiro e março de 2015. Foram considerados para este estudo doentes em idade geriátrica (igual ou superior a 65 anos) com um internamento mínimo de 72 horas. Da amostra inicial, foram selecionados aleatoriamente 150 doentes.

Os dados recolhidos dos processos foram os seguintes: género, raça, idade, motivo e duração do internamento, creatinina sérica basal, creatinina sérica no final do internamento, fármacos administrados (posologia e indicação) e mortalidade intra-hospitalar;

Perante os critérios de inclusão, e por insuficiência de dados dos processos clínicos, a amostra ficou reduzida a 111 doentes.

As TFG serviram para a determinação do estágio da DRC de cada doente no início e no final do internamento, segundo a classificação de doença renal crónica KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*). (**Anexo 1**). Não foi feita distinção entre o estágio 3a e 3b, por simplificação da análise estatística.

Com base na creatinina inicial e final, foram determinadas as respetivas Taxas de Filtração Glomerular estimada (TFGe), usando a fórmula *Modification Diet of Renal Disease* (MDRD) (**Anexo 2**). Optou-se pelo uso da fórmula MDRD, visto não estar dependente da variável peso, não constante dos processos clínicos dos doentes.

Apenas foram selecionados os fármacos com excreção renal predominante e com necessidade de ajuste posológico em caso de disfunção renal.

A análise da adequação posológica foi feita tendo por base os valores de referências constantes do *Geriatric Dosage Handbook*, e do *Consensus Guidelines for Oral Dosing of primarily renally cleared medications in older adults*.^(8,9)

Toda a análise estatística foi realizada com auxílio do software *SPSS* (versão 20).

RESULTADOS

Tabela 1- Características da Amostra

Características	N (%)
<u>Tempo médio de internamento</u>	10.85
<u>Média de Idade</u>	83.93
<u>Sexo</u>	
- Masculino	75 (67.6)
- Feminino	36 (32.4)
<u>Estadio DRC</u>	
- Estadio 1	21 (18.9)
- Estadio 2	24 (21.6)
- Estadio 3	38 (34.2)
- Estadio 4	22 (19.8)
- Estadio 5	6 (5.4)

A amostra final era constituída por 111 doentes, com média de idades de aproximadamente 84 anos; 32.4% eram do sexo masculino e 67.6% do feminino. Um total de 36 fármacos foi analisado, em 305 prescrições. A média de fármacos por doente no internamento foi de 7.53, e de fármacos com necessidade de ajuste de 2.7. Um maior número de doentes encontrava-se em estágio 3 de DRC, apresentando 59.4% estágio 3 ou superior. (**Tabela 1**). Dos 111 doentes, apenas 9.1% faleceu durante o internamento.

Os fármacos mais prescritos nesta amostra foram os anticoagulantes, predominantemente sob a forma de enoxaparina (23.3%) e os antibióticos, tendo a associação amoxicilina e ácido clavulânico e a levofloxacina maior expressão (13.4% e 9.2% respetivamente; **Anexo 3**). De todas as prescrições analisadas, 74.8% foi administrada em

Tabela 2- Adequação quanto à dosagem

Dosagem	N (%)
Infra-terapêutica	45 (14,8)
Adequada	228 (74,8%)
Supra-terapêutica	32 (10,5%)

Tabela 3- Adequação quanto à frequência de administração

Nº de administrações	N (%)
Infra-terapêutico	12 (3.9)
Adequado	265 (86.9)
Supra-terapêutico	28 (9.2)

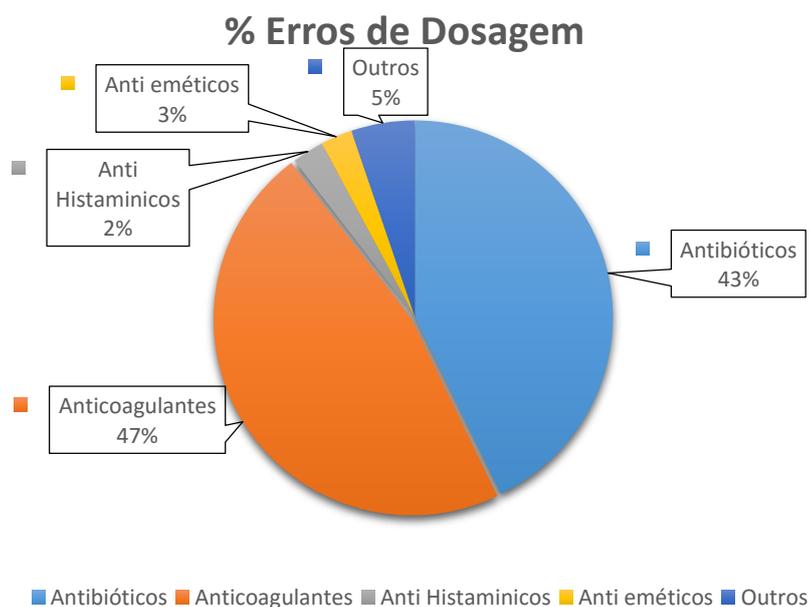
dose adequada, e 86.9% com frequência de administração correcta (**Tabela 2 e 3; Figura 2**). Fazendo uma análise por doente, do total de 111, 34 (30.6%) tinha pelo menos um erro quanto à frequência de administração, e 62 (55.9%) quanto à dosagem, com 10 doentes (9%) com pelo menos um erro simultâneo de dosagem e frequência de administração no mesmo fármaco.

Os antibióticos e os anticoagulantes foram por grupo de fármaco aqueles em que houve maior taxa de erro quanto à dosagem. (43% e 47% respetivamente; **Figura 1**)

Quanto à frequência de administração, as maiores percentagens de erro pertenceram ao grupo dos antibióticos (55%; **Figura 2**)

Figura 1- Percentagem de erros de dosagem por grupo de fármacos

Havendo erro de dosagem, este foi maioritariamente por valores inferiores ao ideal (14.8%), por oposição à sobredosagem (10.5%); quanto à frequência de administração passou-se o inverso, com 9.2% dos fármacos a serem administrados mais vezes, e 3.9 % menos vezes do que o recomendado.



Dentro dos fármacos em sobredosagem, a amoxicilina com ácido clavulânico foi responsável por 25%, a maioria, seguida da associação de piperacilina com tazobactam (12.5%).

Quando à subdosagem, a enoxaparina foi o principal fármaco, responsável por 68.9%, e a levofloxacina por 24%.

Quanto à adequação do número de administrações, o fármaco para o qual houve maior número em relação ao ideal foi a levofloxacina (39.3%), seguida da amoxicilina com ácido clavulânico (25%). Das 12 prescrições onde se verificou um menor número de administrações em relação ao recomendado, o fármaco responsável pela maior percentagem foi a associação de piperacilina com tazobactam (41.7%). (Anexo 5)

Figura 3- Percentagem de erros de frequência de administração por grupo de fármacos

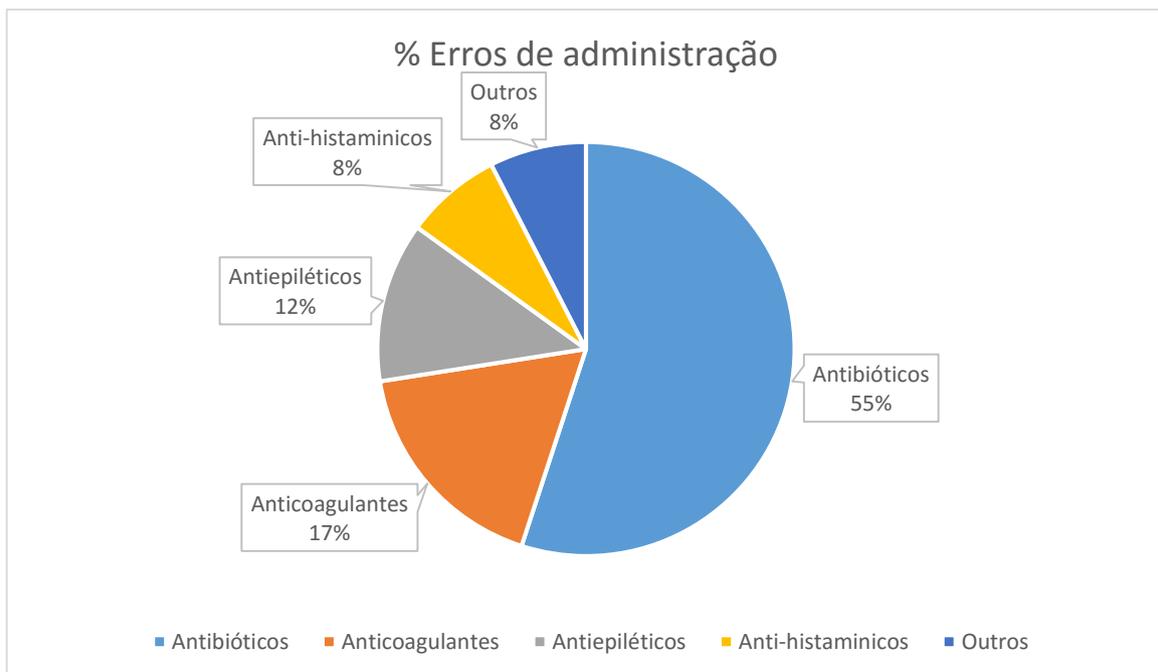
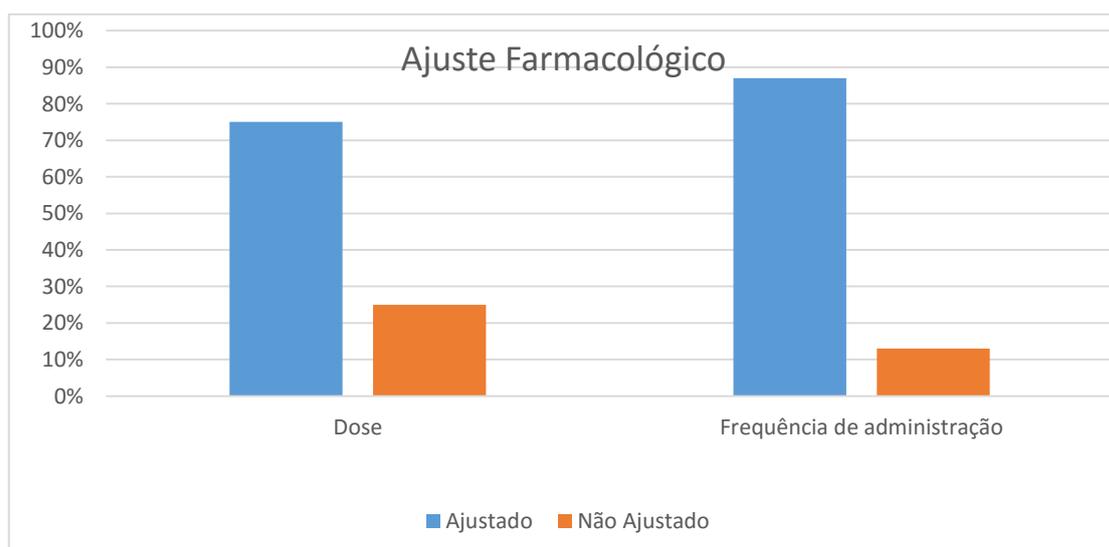


Figura 2 - Percentagem de ajuste quanto à dose e frequência de administração



DISCUSSÃO

Os resultados apresentados por este estudo revelaram que a maioria das prescrições dos fármacos na amostra estudada teve ajuste em relação à função renal, quer à frequência de administração, quer à dose. Este resultado pode ser contraposto aos de um estudo semelhante realizado em 2011 por Alahdal AM et al., onde a taxa de ajuste de fármacos com grande excreção renal foi de apenas 53.1%, de uma amostra total de 196.⁽¹⁰⁾ Mais recentemente, um estudo realizado dentro de um hospital terciário e universitário revelou uma percentagem de 13% de fármacos potencialmente inadequados, tendo em conta vários critérios, um dos quais a função renal.⁽¹¹⁾

No entanto, apesar da taxa de adequação dos fármacos, 1 em cada 4 teve um erro de prescrição em termos de dosagem. A análise por doente também revelou que mais de metade dos doentes avaliados tinha pelo menos um erro de prescrição, resultado concordante com a literatura.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Estes resultados poderão ser justificados pela desvalorização ou desconhecimento das consequências da falha no ajuste dos fármacos à função renal. Por outro lado, a maior percentagem de medicamentos prescritos em doses inferiores às recomendadas, dentro da totalidade dos fármacos não ajustados, poderá indicar um excesso de zelo e de sobrevalorização deste problema, ou mesmo da excessiva escolha empírica errónea da dose destes fármacos. Não obstante, estas são preocupantes. De facto, esta subdosagem foi substancialmente maior na enoxaparina, passível de ter consequências potencialmente mortais, como os eventos tromboembólicos no doente internado, uma causa importante de morte intra-hospitalar, com uma grande proporção de doentes sem profilaxia adequada.⁽¹³⁾

Estudos anteriores semelhantes apresentam dados correlacionáveis com os deste trabalho.⁽¹⁴⁾ Para além disso, também demonstram as altas percentagens de erros de ajuste com os antibióticos, tal como o presente estudo.⁽¹⁵⁾

A administração de fármacos em menor dose poderá também dever-se ao uso de diferentes fórmulas para o cálculo da TFG_e. Em alguns estudos, a TFG_e calculada pela MDRD ou Cockcroft Gault foi significativamente diferente, com a segunda a subestimar a TFG_e em relação à primeira.⁽²⁾ No entanto este achado não foi consistente com uma análise sistemática feita em 2010, que concluía não haver diferença substancial entre as duas fórmulas para populações com mais de 60 anos de idade.⁽¹⁶⁾

Por outro lado, o uso de diferentes fontes bibliográficas de referência para o ajuste da posologia parece ser um importante fator conflituoso.⁽³⁾ O uso de referências nacionais ajustadas à população geriátrica parece ser uma solução racional.

Este estudo subestima no entanto este problema comum, ao apenas analisar o doente internado, não alargando critérios à prescrição em ambulatório, onde poderá ser mais comum.^(17,18) A dimensão deste estudo foi portanto limitada, não só em termos do número de doentes, mas também ao nível da sua seleção, uma vez que a análise foi feita num hospital terciário muito diferenciado. Também não nos foi possível correlacionar o fraco ajuste farmacológico com a mortalidade intra-hospitalar, devido ao número da amostra. Investigação posterior será necessária para avaliar estas duas variáveis. Outra relação interessante poderá ser feita com o número de dias de internamento e a boa ou má adequação posológica em termos de função renal. Essa análise vai contudo para além do âmbito deste estudo, tendo em conta as diferentes variáveis não avaliadas, que dificultariam esta relação (presença de várias comorbilidades por exemplo). Também não foi recolhida informação referente ao grau de

especialização dos médicos prescritores. Este seria um dado importante, para direcionar medidas educativas e de consciencialização ao eventual grupo com maiores erros.

Existindo já *software* possível de diminuir a taxa de prescrição inadequada no idoso, o uso deste tipo de tecnologia poderia reduzir igualmente o número de fármacos prescritos não ajustados à função renal. ^(18,19)

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra que o ajuste de fármacos à função renal no doente idoso é um problema comum, apesar da facilidade de cálculo da TFG_e através das várias fórmulas existentes. O grupo dos antibióticos e dos anticoagulantes foi o que revelou uma menor taxa de adequação posológica, com valores preocupantes. Estudos complementares ao realizado poderão ser feitos no sentido de relacionar os *outcomes* clínicos (dias de internamento e mortalidade) com os erros de prescrição relativos à função renal. O alargamento desta avaliação à população geriátrica fora do contexto hospitalar poderia também revelar dados úteis, capazes de aumentar a consciencialização da comunidade médica para este problema.

A utilização de sistemas de alerta computadorizados, bem como a orientação por normas nacionais poderão contribuir para a diminuição destes erro de prescrição, com consequências potencialmente graves para o doente idoso. O ajuste posológico à função renal do idoso permite diminuir o número de eventos adversos ou de falências terapêuticas evitáveis, com benefício para os doentes, tal como uma redução de custos diretos e indiretos para a saúde.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Manuel Veríssimo pela sua disponibilidade.

Ao Dr. João Fonseca pela sua ajuda incansável e preciosa ao longo da elaboração deste trabalho.

À minha família pelo apoio incondicional ao longo da minha vida e percurso académico.

À minha namorada pela paciência e apoio.

Aos meus amigos pelos momentos partilhados ao longo do curso.

Por último deixo uma homenagem ao João Alfaro e ao André Quelhas.

BIBLIOGRAFIA

1. Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature*. 2008;451(7179):716–9.
2. Modig S, Lannering C, Ostgren CJ, Mölsted S, Midlöv P. The assessment of renal function in relation to the use of drugs in elderly in nursing homes; a cohort study. *BMC Geriatr* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;11(1):1. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2318/11/1>
3. Karsch-Völk M, Schmid E, Wagenpfeil S, Linde K, Heemann U, Schneider A. Kidney function and clinical recommendations of drug dose adjustment in geriatric patients. *BMC Geriatr* [Internet]. BMC Geriatrics; 2013;13(1):92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3850264&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2005;165:790–5.
5. Peyriere H, Cassan S, Floutard E, Riviere S, Blayac J-P, Hillaire-Buys D, et al. Adverse drug events associated with hospital admission. *Ann Pharmacother*. 2003;37(1):5–11.
6. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Barry P, Gallagher P, et al. Appropriate prescribing in the elderly: an investigation of two screening tools, Beers criteria considering diagnosis and independent of diagnosis and improved prescribing in the elderly tool to identify inappropriate use of medicines in the elderly in pr. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2009 Aug [cited 2016 Feb 9];34(4):369–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19583669>
7. Chiatti C, Bustacchini S, Furneri G, Mantovani L, Cristiani M, Misuraca C, et al. The

- economic burden of inappropriate drug prescribing, lack of adherence and compliance, adverse drug events in older people: a systematic review. *Drug Saf.* 2012;35 Suppl 1:73–87.
8. Todd P. Semla, MS, PharmD, BCPS, FCCP A. *Geriatric Dosage Handbook*. 2015. 1904 p.
 9. Hanlon JT, Aspinall SL, Semla TP, Weisbord SD, Fried LF, Good CB, et al. Consensus guidelines for oral dosing of primarily renally cleared medications in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(2):335–40.
 10. Alahdal AM, Elberry AA. Evaluation of applying drug dose adjustment by physicians in patients with renal impairment. *Saudi Pharm J [Internet]*. King Saud University; 2012;20(3):217–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2011.12.005>
 11. Jones SA, Bhandari S. The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med J [Internet]*. 2013;89(1051):247–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23417370>
 12. Wong N a, Jones HW. An analysis of discharge drug prescribing amongst elderly patients with renal impairment. *Postgrad Med J.* 1998;74(873):420–2.
 13. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2008;371(9610):387–94.
 14. Fahimi F, Baniyasi S, Behzadnia N, Varahram F, Ghazi Tabatabaie L. Enoxaparin utilization evaluation: An observational prospective study in medical inpatients. *Iran J Pharm Res.* 2008;7(1):77–82.
 15. Fahimi F, Emami S, Farokhi FR. The rate of antibiotic dosage adjustment in renal

- dysfunction. *Iran J Pharm Res.* 2012;11(1):157–61.
16. van Pottelbergh G, van Heden L, Mathe?? C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: A systematic literature review. *Age Ageing.* 2010;39(5):542–8.
 17. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: Results from the Italian group of pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):1962–8.
 18. Joosten H, Drion I, Boogerd KJ, van der Pijl E V, Slingerland RJ, Slaets JPJ, et al. Optimising drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts. *BMJ Open [Internet].* 2013;3(1):e002068 – . Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/3/1/e002068.short>
 19. Tamblyn R, Huang A, Perreault R, Jacques A, Roy D, Hanley J, et al. The medical office of the 21st century (MOXXI): Effectiveness of computerized decision-making support in reducing inappropriate prescribing in primary care. *CMAJ.* 2003;169(6):549–56.

ANEXOS

Anexo 1- Categorias de TFG na DRC

Categoria de TFG	TFG (mL/min/1.73m²)	Termo
G1	≥90	Normal ou alta
G2	60-89	Ligeiramente diminuída
G3a	45-59	Ligeira a moderadamente diminuída
G3b	30-44	Moderada a severamente diminuída
G4	15-29	Severamente diminuída
G5	<15	Insuficiência Renal

Anexo 2- Fórmula MDRD

Equação de 4 variáveis MDRD para estimar a TFG em mL/min/1,73m²

Homens: $(186 \times \text{creatinina sérica} - 1.154 \times \text{idade} - 0,203)$

Mulheres: $(186 \times \text{creatinina sérica} - 1.154 \times \text{idade} - 0,203) \times (0,742)$

Fator de correção para etnicidade: se negro, multiplicar a TFG por 1,210

Anexo 3- Fármacos avaliados

Fármacos	N(%)
Ácido acetilsalicílico	6 (2)
Alopurinol	12 (3,9)
Amoxicilina+Ácido clavulânico	41 (13,4)
Ampicilina	1 (0,3)
Captopril	1 (0,3)
Ceftazidima	6 (0,6)
Cetirizina	1 (0,3)
Ciprofloxacina	2 (0,7)
Dabigatrano	6 (2,0)
Enalapril	16 (5,2)
Enoxaparina	71 (23,3)
Espirinolactona	7 (2,3)
Fluconazol	1 (0,3)
Gabapentina	4 (1,3)
Hidroxizina	1 (0,3)
Imipinem+Cilastatina	1 (0,3)
Levetiracetam	8 (2,6)
Levofloxacina	28 (9,2)
Lisinopril	8 (2,6)
Losartan	3 (1,0)
Memantina	1 (0,3)
Meropenem	10 (3,3)
Metamizol	1 (0,3)
Metoclopramida	10 (3,3)
Naproxeno	2 (0,7)
Pentoxifilina	1 (0,3)
Perindopril	7 (2,3)
Piperacilina+Tazobactam	12 (3,9)
Ramipril	8 (2,6)
Ranitidina	4 (1,3)
Risperidona	9 (3,0)
Rivaroxabano	3 (1,0)
Sulfametoxazol+Trimetroprim	6 (2,0)

Tiaprida	2 (0,7)
Tramadol	2 (0,7)
Valsartan	3 (1,0)
Total	305 (100)

Anexo 4 - Fármacos quanto à adequação da dose				
Fármacos	Subdosagem (%)	Adequado (%)	Sobredosagem (%)	Total (%)
Ácido acetilsalicílico	0 (0)	6 (2,6)	0 (0)	6 (2)
Alopurinol	0 (0)	12 (5,3)	0 (0)	12 (3,9)
Amoxicilina+ácido clavulânico	1 (2,2)	32 (14)	8 (25)	41 (13,4)
Ampicilina	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)
Captopril	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)
Ceftazidima	0 (0)	3 (1,3)	3 (9,4)	6 (2)
Cetirizina	0 (0)	0 (0)	1 (3,1)	1 (0,3)
Ciprofloxacina	0 (0)	1 (0,4)	1 (3,1)	2 (0,7)
Dabigatran	1 (2,2)	4 (1,8)	1 (3,1)	6 (2)
Enalapril	0 (0)	16 (7)	0 (0)	16 (5,2)
Enoxaparina	31 (68,9)	38 (16,7)	2 (6,2)	71 (23,3)
Espirinolactona	0 (0)	6 (2,6)	1 (3,1)	7 (2,3)
Fluconazol	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)
Gabapentina	0 (0)	4 (1,8)	0 (0)	4 (1,3)
Hidroxizina	0 (0)	0 (0)	1 (3,1)	1 (0,3)
Imipinem+Cilastatina	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)
Levetiracetam	0 (0)	7 (3,1)	1 (3,1)	8 (2,6)
Levofloxacina	11 (24,4)	15 (6,6)	2 (6,2)	28

				(9,2)
Lisinopril	0 (0)	8 (3,5)	0 (0)	8 (2,6)
Losartan	0 (0)	3 (1,3)	0 (0)	3 (1)
Memantina	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)
Meropenem	0 (0)	10 (4,4)	0 (0)	10 (3,3)
Metamizol	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)
Metoclopramida	0 (0)	8 (3,5)	2 (6,2)	10 (3,3)
Naproxeno	0 (0)	1 (0,4)	1 (3,1)	2 (0,7)
Pentoxifilina	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)
Perindopril	0 (0)	7 (3,1)	0 (0)	7 (2,3)
Piperacilina+Tazobactam	0 (0)	8 (3,5)	4 (12,5)	12 (3,9)
Ramipril	0 (0)	8 (3,5)	0 (0)	8 (2,6)
Ranitidina	0 (0)	4 (1,8)	0 (0)	4 (1,3)
Risperidona	0 (0)	9 (3,9)	0 (0)	9 (3)
Rivaroxabano	1 (2,2)	2 (0,9)	0 (0)	3 (1)
Sulfametoxazol+Trimetroprim	0 (0)	3 (1,3)	3 (9,4)	6 (2)
Tiaprida	0 (0)	1 (0,4)	1 (3,1)	2 (0,7)
Tramadol	0 (0)	2 (0,9)	0 (0)	2 (0,7)
Valsartan	0 (0)	3 (1,3)	0 (0)	3 (1)
Total	45 (100)	228 (100)	32 (100)	305 (100)

Anexo 5- Fármacos quanto à adequação da frequência de administração

Fármacos	Infraterapêutico N(%)	Adequado N(%)	Supraterapêutico N(%)	Total N(%)
Ácido acetilsalicílico	0 (0)	6 (2.3)	0 (0)	6 (2.0)
Alopurinol	0 (0)	12 (4.5)	0 (0)	12 (3.9)
Amoxicilina+ácido clavulânico	0 (0)	34 (12.8)	7 (25)	41 (13.4)
Ampicilina	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
Captopril	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
Ceftazidima	0 (0)	5 (1.9)	1 (3.6)	6 (2.0)
Cetirizina	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
Ciprofloxacina	0 (0)	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.7)
Dabigatrano	0 (0)	6 (2.3)	0 (0)	6 (2.0)
Enalapril	1 (8.3)	15 (5.7)	0 (0)	16 (5.2)
Enoxaparina	0 (0)	71 (26.8)	0 (0)	71 (23.3)
Espirinolactona	0 (0)	7 (2.6)	0 (0)	7 (2.3)
Fluconazol	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
Gabapentina	2 (16.7)	2 (0.8)	0 (0)	4 (1.3)
Hidroxizina	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
Imipinem+Cilastatina	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
Levetiracetam	0 (0)	7 (2.6)	1 (3.6)	8 (2.6)
Levofloxacina	0 (0)	17 (6.4)	11 (39.3)	28 (9.2)
Lisinopril	0 (0)	8 (3.0)	0 (0)	8 (2.6)
Losartan	0 (0)	3 (1.1)	0 (0)	3 (1)
Memantina	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
Meropenem	0 (0)	8 (3.0)	2 (7.1)	10 (3.3)
Metamizol	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
Metoclopramida	1 (8.3)	9 (3.4)	0 (0)	10 (3.3)
Naproxeno	0 (0)	2 (0.8)	0 (0)	2 (0.7)
Pentoxifilina	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)
Perindopril	0 (0)	7 (2.6)	0 (0)	7 (2.3)
Piperacilina+Tazobactam	5 (41.7)	7 (2.6)	0 (0)	12 (3.9)

Ramipril	0 (0)	8 (3.0)	0 (0)	8 (2.6)
Ranitidina	0 (0)	1 (0.4)	3 (10.7)	4 (1.3)
Risperidona	0 (0)	9 (3.4)	0 (0)	9 (3.0)
Rivaroxabano	0 (0)	2 (0.8)	1 (3.6)	3 (1.0)
Cotrimoxazol	0 (0)	6 (2.3)	0 (0)	6 (2.0)
Tiaprida	0 (0)	0 (0)	2 (7.1)	2 (0.7)
Tramadol	0 (0)	2 (0.8)	0 (0)	2(0.7)
Valsartan	0 (0)	3 (1.1)	0 (0)	3 (1)
Total	12 (100)	265 (100)	28 (100)	305 (100)