

Potenciais interações medicamentosas graves no ambiente hospitalar: Validação de mensagens de alerta para uso em software de prescrição eletrônica

Vitor Costa FERREIRA¹ , Gustavo Costa FERREIRA¹ , Lorena Aguiar SOARES¹ , André Oliveira BALDONI¹ 

¹Núcleo de Ensino e Pesquisa em Farmácia Clínica (NEPeFaC) da Universidade Federal, São João Del-Rei, Brasil

Autor correspondente: Ferreira VC, vitorcf20@gmail.com

Submetido em: 21-01-2021 Reapresentado em: 17-05-2021 Aceito em: 17-05-2021

Revisão por pares: revisores cegos

Resumo

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo principal a validação de mensagens de alertas, para os prescritores, sobre possíveis interações medicamentosas graves. **Métodos:** Trata-se de um estudo descritivo documental, sendo utilizado a lista de medicamento de um hospital. A primeira etapa foi identificação e análise de potenciais interações medicamentosas graves por meio da base de dados do site Drugs.com entre os medicamentos desta lista. As interações identificadas foram categorizadas em Medicamentos; Mecanismo; Recomendações e Ação. A segunda etapa foi a validação das interações selecionadas. A validação foi realizada por meio da Técnica de Delphi, em que foram enviado o banco de interações com um questionário de avaliação de conteúdo e utilidade clínica para especialistas profissionais brasileiros com expertise na área. Ao final procurou obter no mínimo um Coeficiente de Validade de Conteúdo (CVCc) de pelo menos 0,8 de concordância entre os juízes. **Resultados:** Após a análise foram selecionados 330 possíveis interações medicamentosas graves, as quais foram validadas. Em relação a avaliação do conteúdo dos alertas das interações todos os quesitos apresentaram CVCc igual ou superior a 0,8 durante o estudo. Ao todo 37 juízes responderam e participaram do processo de validação, que sugeriram adequação da linguagem, acréscimo de interações, padronização de mensagens. Além disso, o júri foi composto de um grupo de heterogêneos, com diversas áreas de formação, sendo a maior proporção compostas por mestres (43,24%) e doutores (18,91%). **Conclusão:** Considerando a elevada prevalência de possíveis interações medicamentosas graves, tanto no âmbito hospitalar como no ambulatorial, o banco de foi validado com um CVCc de pelo menos 0,8 de concordância entre os juízes. Podendo ser implantado em um software de prescrição eletrônico auxiliando na diminuição da prevalência dessas potenciais interações medicamentosas graves e contribuindo para a segurança do paciente.

Palavras-chave: interações medicamentosas; estudo de validação; Técnica Delphi

Potential serious drug interactions in the hospital environment: Validation of warning messages for use in electronic prescription software

Abstract

Objective: The present study has as its main objective the validation of alert messages, for prescribers, about possible serious drug interactions. **Methods:** This is a descriptive documentary study, using a hospital's medication list. The first step was identifying and analyzing potential serious drug interactions through the database on the website Drugs.com among the drugs on this list. The interactions identified were categorized into Medicines; Mechanism; Recommendations, and Action. The second step was the validation of the selected interactions. The validation was carried out using the Delphi Technique, in which the interaction bank was sent with a questionnaire to assess content and clinical utility for Brazilian professional specialists with expertise in the area. In the end, he tried to obtain at least a Content Validity Coefficient (CVCc) of at least 0.8 of agreement between the judges. **Results:** After the analysis, 330 possible serious drug interactions were selected in which they were validated. Regarding evaluating the interaction alerts content,, all the questions presented CVCc equal to or greater than 0.8 during the study. All 37 judges responded and participated in the validation process, who suggested adequacy of language, insertion of new interactions and standardization of messages. In addition, the jury was composed of a group of heterogeneous people, with several training areas, the highest proportion composed of masters (43.24%) and PhD (18.91%). **Conclusion:** The database was validated with a CVCc of at least 0.8 of agreement between the judges, considering the high prevalence of possible serious drug interactions, both in the hospital and in the outpatient setting. It can be implemented in electronic prescription software, helping to reduce the prevalence of these potential serious drug interactions and contributing to patient safety.

Keywords: drug interactions; validation study; delphi technique



Introdução

No século XX, o Brasil passou por um processo de transformação sociodemográfica caracterizado pela redução da mortalidade e aumento da expectativa de vida da sociedade^{1,2}. O envelhecimento da população fundamenta o aumento do número de idosos que está relacionado ao maior consumo de medicamentos e a polifarmácia^{3,4,5}. Além disso, pacientes hospitalizados utilizam mais medicamentos quando comparados a outros cenários de saúde. Com isso, a probabilidade de eventos adversos aumenta com o número de medicamentos prescritos⁸.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) caracteriza a interação medicamentosa como resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação de um medicamento com outros medicamentos. A interação pode resultar em um aumento ou diminuição da efetividade terapêutica ou ainda no aparecimento de novos efeitos adversos, comprometendo a segurança no uso dos medicamentos⁹.

O emprego concomitante de múltiplos fármacos apresenta riscos mais elevados de reações adversas e interações medicamentosas, o que pode acarretar consequências graves para a saúde do paciente. Além disso, problemas provenientes de interações entre fármacos são significantes e associam-se de 0,6% a 4,8% das internações hospitalares¹⁰. Outro estudo demonstra uma prevalência de 6,5%, das admissões relacionadas a uma Reação Adversa a Medicamentos (RAM) levando diretamente à admissão em 80% dos casos. No geral, as interações representaram 16,6% (15% a 19%) dos RAMs¹¹.

Um estudo brasileiro identificou que a prevalência de potenciais interações medicamentosas em idosos em um hospital de alta complexidade foi de 87,8%. Em relação à gravidade das interações medicamentosas, 1102 (85,6%) foram classificadas como moderadas; 176 (13,7%) como graves; e 10 (0,7%) como contraindicadas¹². Uma meta-análise revelou que 33% dos pacientes de enfermaria geral e 67% de terapia intensiva experimentaram, pelo menos uma interação medicamentosa potencial durante sua internação¹³. Em contraponto, 48,3%¹⁴ e 53,4%⁴ dos pacientes de acompanhamento ambulatorial, obtinham potenciais interações medicamentosas. Sabe-se ainda que 96% dos pacientes com polifarmácia em tratamento ambulatorial têm, pelo menos, uma interação medicamentosa potencial¹⁵.

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou uma iniciativa global para reduzir pela metade os danos graves e evitáveis associados a medicamentos em todos os países nos próximos cinco anos¹⁶. Diante disso, este estudo tem o objetivo de validar mensagens de alertas sobre potenciais interações medicamentosas graves para um software de prescrição eletrônico. As mensagens serão validadas com a Técnica Delphi. No qual, consiste num método sistematizado de julgamento de informações, útil para obter consensos de especialistas em determinado tema. Sendo efetuada por meio de validações articuladas em rodadas sobre um assunto em que há pouca evidência ou acordo¹⁷. Por fim os resultados desta análise podem contribuir para a desenvolvimento de estratégias, como a inclusão de alertas em um software de prescrição eletrônica, que minimizem os possíveis efeitos negativos das interações e melhor condução dos pacientes na prática clínica.

Métodos

Foi realizado um estudo descritivo documental.

Lista de medicamentos e local de realização do estudo

A lista de medicamentos utilizada para análise de potenciais interações medicamentosas graves no presente estudo corresponde à lista de medicamentos selecionados de um hospital filantrópico de média complexidade localizado no colar metropolitano de Belo Horizonte, no estado de Minas Gerais. A lista tinha 194 medicamentos, sendo elaborada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica, juntamente com o corpo clínico do hospital. Este hospital possui 109 leitos destinados ao atendimento de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), convênios particulares e privados. Conta com unidades de ambulatório, ortopedia, maternidade, Unidade de Terapia Intensiva (UTI), pediatria e cirurgia. O sistema de dispensação é por dose individualizada por horário e por 24 horas, a depender do setor.

Etapas para a realização do estudo

Para cumprimento dos objetivos o estudo foi realizado em duas etapas, sendo:

Etapa A: identificação e análise das potenciais interações medicamentosas graves

A primeira etapa consistiu na identificação das potenciais interações medicamentosas graves que foi realizada por meio da base de dados do site "Drugs.com", o maior site independente de informações sobre medicamentos, mais visitado e de livre acesso na Internet. A plataforma apresenta conteúdo para o público leigo e profissional, além de fundamentar as informações descrevendo as referências bibliográficas de todas as interações citadas. Interações medicamentosas graves, que são interações com risco potencial de óbito, ameaça a vida, hospitalização ou prolongamento da hospitalização; incapacidade significativa ou persistente; anomalia congênita ou evento clinicamente significativo¹⁸.

Para análise das interações foram cadastrados no site "Drugs.com" todos os medicamentos da lista do hospital. Após o cadastro, foram incluídos os seguintes filtros: "âmbito profissional" e "interações graves", para geração, em seguida de um relatório com as seguintes informações: potenciais interações medicamentosas, impacto clínico, mecanismo e manejo clínico.

Para análise e interpretação dos dados, foi construído um banco de dados em forma de planilhas, para uso na prática clínica, com auxílio do programa utilizando o Microsoft Office Word 2016, contendo as seguintes informações para cada par de interação: Interação, Mecanismo, Recomendações, Ação.

Em etapa futura, estas informações serão inseridas no sistema eletrônico de prescrição do hospital para que se gere mensagens de alertas no ato da prescrição para que auxilie o clínico na tomada de decisões e melhore a segurança do paciente no uso de medicamentos. Entende-se como mensagens de alerta: Informações organizadas para chamar a atenção do usuário a respeito de determinada conduta.

Durante a análise das interações identificadas, as informações foram categorizadas e sistematizadas em:

- Medicamentos envolvidos na Interação medicamentosa;
- O Mecanismo da interação;
- Recomendações que serão inseridas nos alertas do software de prescrição eletrônica;
- E por fim a Ação que o médico pode seguir, que será categorizada em: Geralmente evitar, contraindicado, monitorização próxima, ajuste de dose

Etapa B: Validação das interações selecionadas

Considerando que as interações identificadas são descritas em inglês, e que são provenientes de estudos realizados em diferentes países e cenários de cuidado, o conteúdo das mensagens de alerta foi validado por especialistas (profissionais brasileiros com expertise na área) por meio da Técnica de Delphi^{19,20,21}.

Para execução desta etapa foi encaminhado aos profissionais o banco de interações com as respectivas informações de interesse e um questionário de avaliação do conteúdo das informações no tocante a adequação da linguagem e utilidade clínica. Os profissionais foram oficialmente convidados por um e-mail²², após o aceite, receberam o questionário de validação e as mensagens de texto também por e-mail com um prazo de 15 dias para resposta. Escalas tipo Likert, de valores positivos de 0 a 10, onde 0 representa “discordo plenamente” e 10 “concordo plenamente”, foram elaboradas e convertidas em percentual de concordância de 0% a 100%²³. Ao final de cada questão, um campo opcional para comentários do especialista foi disponibilizado, além da possibilidade de emissão do parecer e de acrescentar sugestões considerando a experiência clínica e intelectual do profissional.

Ainda nesta etapa, após recebimento de todas as respostas dos profissionais, foi estimada a porcentagem de concordância por meio do Coeficiente de Validade de Conteúdo (CVC)²⁴. As questões que foram avaliadas foram: Linguagem adequada; Qualidade do Conteúdo das mensagens; Tamanho das mensagens. Relevância das Interações; Mecanismo ou Efeito; Qualidade das Recomendações para o manejo da interação; Ação sugerida para o manejo da interação; Utilidade da inserção das mensagens de alertas. Para cada questão avaliada foi calculado o CVC, seguindo as seguintes etapas: (a) cálculo da média das notas (Mx); (b) cálculo do CVC inicial (CVCi), por meio da divisão da média pelo valor máximo que o item poderia alcançar; (c) cálculo do erro (Pei), a partir da divisão do número um (1) pelo total de profissionais avaliadores, elevado pelo mesmo número de avaliadores – o erro tem como objetivo minimizar possíveis vieses-; (d) cálculo do CVC final (CVCc), a partir da subtração do CVCi pelo Pei. Foram considerados válidos os itens com CVCc maiores que 0,8. Os tópicos que não atingirem a nota estipulada foram reformulados de acordo com opiniões e sugestões contidas nos comentários e reenviadas aos especialistas até que seja atingido o CVCc de pelo menos 0,8 de concordância em todos os tópicos.

Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Centro Oeste Dona Lindu (CCO) CAAE:12092019.0.0000.5545.

Resultados

Ao todo, 161 medicamentos pertencentes a lista do hospital foram encontrados no Drugs.com e incluídos na pesquisa. Após a análise, foram selecionados 330 possíveis interações medicamentosas graves. Diante disso foi criado um banco de dados com as informações coletadas para em um momento futuro tais informações <https://ufsj.edu.br/portal2-repositorio/File/nepefac/GUIA%20INTERACOES%20FINAL%20correto.pdf> sejam incorporadas ao sistema de prescrição eletrônico do hospital.

Após a etapa de identificação e análise das possíveis interações medicamentosas graves, 60 juízes foram convidados para validar as informações coletadas. Destes, 37 responderam e participaram da validação. O perfil dos colaboradores foi, em sua maioria, da área de Farmácia (n=30;81,0%), seguido por Enfermagem (n=4;10,8%) e Medicina (n=3; 8,1%). Vale destacar que 27 (73%) possuíam pós-graduação em suas respectivas áreas (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil dos participantes da validação das mensagens de alertas.

Maiores Titulação	%
Doutor	18,9
Mestre	43,2
Especialista	10,8
Graduado	13,5
Graduando	13,5

Em relação a avaliação do conteúdo das mensagens, todos os quesitos apresentaram CVCc igual ou superior a 0,8 durante o estudo (Tabela 2). No entanto, alguns tópicos foram reformulados de acordo com as sugestões enviadas pelos juízes, com o intuito de melhorar a compreensão e o conteúdo vinculado as mensagens. Este processo resultou na inclusão de 11 interações medicamentosas e na mudança de três ações que os juízes acharam relevantes. Considerando-se as sugestões dos juízes (Tabela 3), foi realizado um compilado de considerações, que foram parcialmente ou não acatadas pelos pesquisadores, devido a necessidade de homogeneidade e construção concisa do banco de dados para que fosse factível à prática clínica.

Após a análise pela técnica em Delphi foi concluído a validação e a construção do banco de dados, conforme exemplo explicitado no Quadro 1.

Em relação ao perfil das possíveis interações medicamentosas, os principais medicamentos envolvidos foram Amiodarona (n =31; 9,1%), Metadona (n=28;8,2%), Tramadol (n=28;8,2%), Fentanil (n=23; 6,7%) e Citalopram (n = 23; 6,7%). As principais ações propostas nos alertas foram: “monitorizar de perto” (n=161; 47,35%) e “evitar associação com” (n=127, 37,3%).

Tabela 2. Coeficiente de validade de conteúdo final (CVCc) das avaliações dos juízes.

Tópicos referentes as mensagens	CVCc
Qualidade do Conteúdo das mensagens	0,94
Tamanho das mensagens	0,90
Relevância das Interações	0,92
Mecanismo ou Efeito	0,94
Qualidade das Recomendações para o manejo da interação	0,90
Ação sugerida para o manejo da interação	0,91
Utilidade da inserção das mensagens de alertas	0,97

Quadro 1. Exemplos do banco de dados:

Interação	Mecanismo ou efeito	Recomendações	Ação
Claritromicina x Metilprednisolona	Aumento da concentração plasmática de carbamazepina.	Se o uso concomitante for necessário, reduzir em 50% a dose diária de metilprednisolona	Ajustar a dose
Omeprazol x Clopidogrel	O omeprazol inibe a CYP2C19 que metaboliza o pró-fármaco clopidogrel, e isso reduz o efeito cardioprotetor do clopidogrel.	Ver possibilidade de desprescrição do omeprazol. Se for necessário um inibidor de bomba de prótons, substituir por pantoprazol	Contraindicado
Amiodarona x Clorpromazina	Podem causar prolongamento do intervalo QT relacionado à dose.	Evitar associação, a menos que se espere que os benefícios superem os riscos. Caso a associação seja necessária monitorizar eletrocardiograma, hipocalemia e hipomagnesemia.	Evitar a associação
Ciprofloxacino x Haloperidol	Prolongamento do intervalo QT, que pode resultar em efeitos aditivos e aumentar do risco de arritmias ventriculares	Se realmente necessário utilizar o haloperidol e não tiver outra alternativa Monitorizar de perto, sobretudo se o uso for parenteral e em doses elevadas.	Monitorizar de perto
Loperamida x Clopidogrel	Aumento da concentração plasmática e dos efeitos adversos da loperamida	Não exceder a dose e frequência recomendadas da loperamida. Monitorizar: torsades de pointes, tontura, palpitação, ritmo cardíaco irregular, falta de ar ou síncope	Monitorizar de perto

Tabela 3. Exemplos de sugestões realizadas pelos juízes durante a validação das mensagens

Sugestões realizadas pelos especialistas após a correção das mensagens	Sugestão catada (Sim/não/Parcial)
Adequação da Linguagem	Sim
Acréscimo de interações	Sim
Padronização de Ações	Sim
Alteração de Ação	Sim
Ajustar tamanho das mensagens para a dinâmica da prática clínica	Parcialmente
Maior detalhamento nas recomendações	Parcialmente
Ampliar a descrição do mecanismo da interação	Não

Para a análise, foram convidados participantes que obtinham qualificação técnica na área. Além de conhecimento e experiência, os juízes tinham que estar dispostos a participar dos processos e etapas de avaliação na Técnica de Delphi²⁶. Acredita-se que com um grupo heterogêneo com diferentes níveis e áreas de formação possibilita a obtenção de resultados satisfatórios na construção e validação das mensagens de alertas sobre interações medicamentosas^{31,32}. Após análise dos juízes, o banco de dados ficou mais claro, robusto e conciso.

Dessa maneira, este projeto validou mensagens de alertas de possíveis interações medicamentosas graves para posteriormente inclui-las em um software de avaliação de interações. Outros estudos sugerem que um programa de monitoramento eletrônico acoplado à intervenção farmacêutica produziu significativa redução na frequência de interações medicamentosas³³.

O estudo tem como limitações a utilização de apenas uma única base de dados para a análise das interações, tendo em vista que as fontes de informações apresentaram perfis heterogêneos de dados³⁴. Outra limitação foi que os medicamentos analisados foram baseados em apenas uma lista de um hospital. Por outro lado, o trabalho utilizou uma base de livre acesso, adequou a realidade brasileira, além de empregar três categorias de profissionais diferentes com experiência clínica variável, no qual pode corroborar para uma revisão em várias esferas. Por fim acredita-se que com este estudo possa melhorar a segurança do paciente, e minimizar as interações medicamentosas, podendo impactar no melhor tratamento para o paciente em consonância com o menor tempo de internação e custos para os hospitais.

Discussão

O estudo proporcionou a criação de banco de informações para identificação de interações medicamentosas potenciais e graves para análise da prescrição em ambiente hospitalar. A elaboração de sistemas eletrônicos, como a criação de um software para avaliação de possíveis interações medicamentosas de uma prescrição pode ser uma alternativa para a minimização do risco desses eventos^{25,26,27}. A organização do conteúdo técnico-científico é essencial para a construção destas ferramentas.

Neste estudo, para validação das informações obtidas, considerou-se as sugestões de um painel de especialistas, por meio da Técnica de Delphi, para alcance de um consenso em relação à forma e ao conteúdo das mensagens de alertas, com um CVCc mínimo de 0,8 de concordância em todos os tópicos. Outros estudos também empregaram como parte dessa técnica o CVC para validar o instrumento e seus itens, uma vez que ele consegue medir a proporção de juízes que estão em concordância sobre tais itens, e, com isso, verificar a capacidade em medir com precisão o fenômeno a ser estudado^{28,29}.

A técnica Delphi tem sido amplamente utilizada na investigação em saúde²⁰, sobretudo por se tratar de uma ferramenta de pesquisa organizacional com enorme poder hoje no contexto dos serviços de saúde³⁰. Diante da técnica proposta, mesmo obtendo considerações dos juízes, os pesquisadores não realizaram uma segunda rodada Delphi. Justificado pelo fato de todos os CVCc terem atingido de pelo menos 0,8 de concordância, julgado como não necessário.

Conclusão

Esse estudo possibilitou formar um conjunto de mensagens de alertas de possíveis interações medicamentosas graves validado por especialistas, para posteriormente serem inseridas em um software de prescrição eletrônico. Utilizando a Técnica de Delphi todos os itens obtiveram o CVC superiores a 0,8, ponto de corte preconizado para que cada tópico fosse validado.

Considerando os resultados obtidos, as mensagens se apresentam como uma ferramenta importante ao guiar a conduta médica no processo de prescrição. Podendo ser implantado em um

software de prescrição eletrônico auxiliando na diminuição da prevalência dessas potenciais interações medicamentosas graves e contribuindo para a segurança do paciente. Novos estudos envolvendo a execução do software devem ser realizados com o intuito de avaliar sua viabilidade, aplicabilidade, reprodutibilidade e efetividade.

Fontes de Financiamento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Colaboradores

Os autores declaram que estão cientes da versão final do artigo, garantindo exatidão e integridade das informações expressas no mesmo.

1. Concepção do projeto ou análise e interpretação dos dados: VCF; GCF LAS e AOB
2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante ao conteúdo intelectual: VCF; GCF; LAS e AOB

Agradecimentos

A Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ) e ao Hospital Nossa Senhora da Conceição pelo apoio institucional.

Declaração de Conflito de Interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil–2019. Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro, 2020.
2. Simões, CCS. Relações entre as alterações históricas na dinâmica demográfica brasileira e os impactos decorrentes do processo de envelhecimento da população, 4. Rio de Janeiro: IBGE; p. 119, 2016.
3. Alves, NMC; De Ceballos, AG. Polifarmácia em idosos do programa universidade aberta à terceira idade. *Journal of Health & Biological Sciences.* 2018; 6 (4): 412-418. DOI: 10.12662/2317-3076jhbs.v6i4.1910.p412-418.2018.
4. De Andrade, KVF; Souza, AM. Prevalência de interações medicamentosas potenciais em indivíduos hipertensos acompanhados na estratégia de saúde da família. *Journal of Health & Biological Sciences.* 2018; 6 (4): 405-411. DOI: 10.12662/2317-3076jhbs.v6i4.2090.p405-411.2018.
5. Perreira, KG, Peres LM, Iopl D, *et al.* Polypharmacy among the elderly: a population-based study. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2017; 20 (2): 335-344. DOI: 10.1590/1980-5497201700020013.
6. Dos Passos, MMB, *et al.* Interações medicamentosas em pacientes internados na clínica médica de um hospital de ensino e fatores associados. *Rev. Bras. Farm.* 2012; 93 (4):450-456.
7. Petri AA, Schneider A, Kleibert KRU, *et al.* Interações medicamentosas potenciais em pacientes hospitalizados. *Revista de Atenção à Saúde.* 2020; 18 (63). DOI: 10.13037/ras.vol18n63.6248.
8. Cavalcante, MLSN, *et al.* Segurança medicamentosa em idosos institucionalizados: potenciais interações. *Escola Anna Nery.* 2020; 24 (1).
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Guias de farmacovigilância para detentores de registro. 2010.
10. Hoefler, R; Wannmaacher, L. Interações de medicamentos. Ministério da Saúde. 2010 p. 1-14.
11. Pirmohamed, M, James S, Meakin S, *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ,* 2004; 329 (7456): 15-19. DOI: 10.1136/bmj.329.7456.15.
12. Veloso, RCSG, Figueiredo TP, Barroso SCC, *et al.* Factors associated with drug interactions in elderly hospitalized in high complexity hospital. *Ciencia & saude coletiva.* 2019; 24 (1): 17-26. DOI: 10.1590/1413-81232018241.32602016.
13. Zheng, WY, Richardson LC, Day RO, *et al.* Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology.* 2018; 74 (1): 15-27. DOI: 10.1007/s00228-017-2357-5.
14. De Souza Perreira, SA. Investigação farmacoepidemiológica em prescrições médicas da Atenção Básica: o caso do idoso. *Academus Revista Científica da Saúde.* 2016; 1 (1).
15. Nusair, Mohammad B, Azzam SI, Arabyat RM, *et al.* The prevalence and severity of potential drug-drug interactions among adult polypharmacy patients at outpatient clinics in Jordan. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2020; 28 (2): 155-160. DOI: 10.1016/j.jsps.2019.11.009
16. World Health Organization (WHO). (2019). The third WHO global patient safety challenge: medication without harm. 2017.
17. Spínola, AWP. Delphos: proposta tecnológica alternativa. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP, 1984
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Guia Regulatório – ANVISA Glossário. De acordo com a RESOLUÇÃO- RDC Nº 4, DE 10/02/09 (DOU 11/02/09): Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/2894051/Gloss%C3%A1rio+da+Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+4%2C+de+10+de+fevereiro+de+2009/61110af5-1749-47b4-9d-81-ea5c6c1f322a> , Acesso em: 29 de Abril, 2021.
19. Dalkey, N; Helmer, O. An experimental application of the Delphi method to the use of experts. *Management Science.* 1963; 9 (3): 458-467. DOI: 10.1287/mnsc.9.3.458.
20. Revôredo LC, Maia RS, Torres GV, *et al.* O uso da técnica Delphi em saúde: uma revisão integrativa de estudos brasileiros. *Arquivos de Ciências da Saúde.* 2015; 22 (2): 16-21. DOI: 10.17696/2318-3691.22.2.2015.136.



21. Chan, TM, Yarris, LM, Humpherey-Murto, S. Delving into Delphis. *Canadian Journal of Emergency Medicine.* 2019; 21 (2): 167-169.
22. Coluci, MZO; Alexandre, NMC; Milani, D. Construção de instrumentos de medida na área da saúde. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2015; 20: 925-936. DOI: 10.1590/1413-81232015203.04332013.
23. Faro, ACM. Técnica Delphi na validação das intervenções de enfermagem. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 1997; 31 (2): 259-273. DOI: 10.1590/S0080-62341997000200008.
24. Hernández-Nieto, R A. Contributions to Statistical Analysis: The Coefficients of Proportional Variance, Content Validity and Kappa. Merida (Venezuela): BookSurge Publishing, 2002.
25. Lopes, MP. Utilização de um software para avaliação do risco interação medicamentosa em prescrições médicas. *Ariquestes,* 2016.
26. Moura CS, RAQ. Starling, SM. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). *Latin american journal of pharmacy.* 2007; 26 (4): 596-601. DOI: 10.1590/1413-81232014191.2124.
27. Cruciol-Souza, JM, Thomson JC. A pharmacoepidemiologic study of drug interactions in a Brazilian teaching hospital. *Clinics;* 2006; 61 (6): 515-520.
28. Alexandre NMC, Coluci, Marina Zambon Orpinelli. Validade de conteúdo nos processos de construção e adaptação de instrumentos de medidas. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2011; 16: 3061-3068.
29. Marques, JBS; Freitas, D. Método Delphi: caracterização e potencialidades na pesquisa em Educação. *Pro-Posições.* 2018; 29 (2): 389-415.
30. Yanez G, R Cuadra Olmos, R. La técnica Delphi y la investigación en los servicios de salud. *Ciencia y enfermería,* 2008; 14 (1): 9-15.
31. Palmiere, PA. La técnica Delphi: Un método de consenso para la investigación en servicios de salud en Latino América. *Ágora Revista Científica.* 2018; 4 (2).
32. Charro, E. Investigando en Educación: el método Delphi. *Atlante: Cuadernos de Educación y Desarrollo,* 2017; 1-20.
33. De Moura, CS. Interações medicamentosas em pacientes hospitalizados: exposição, relação com indicadores de interação e intervenção. *Belo Horizonte,* 2010.
34. Guidoni CM, Baldoni AO, Obreli Neto PR, *et al.* Fontes de informações sobre interações medicamentosas: Há concordância entre elas? *Revista da Universidade Vale do Rio Verde.* 2011; 9 (2): 84-91.

