

Fatores associados às interações medicamentosas em idosos internados em hospital de alta complexidade

Factors associated with drug interactions in elderly hospitalized in high complexity hospital

Ronara Camila de Souza Groia Veloso ¹
Tácita Pires de Figueredo ¹
Soraya Coelho Costa Barroso ¹
Mariana Martins Gonzaga do Nascimento ²
Adriano Max Moreira Reis ²

Abstract *This study aims to determine the frequency of potential drug-drug interactions (PDI) in hospitalized elderly and associated factors. This is a cross-sectional study in a teaching hospital. The dependent variable was the occurrence of potential drug interactions identified using DrugReax software. Patients with adverse drug reactions (ADR) related to clinical manifestations of PDIs were also identified. Multivariate logistic regressions was performed to analyze the association between the occurrence of PDIs and independent variables. In total, 237 older adults were included in the study. The prevalence of PDIs and interaction-related ADRs was 87.8% and 6.8%, respectively. The multivariate analysis showed a positive association between the detection of PDIs (OR 8.6; 95% CI, 2.5-30.0), and hospitalization due to a diagnosed circulatory system disease and number of medications > 14 (OR 9.8; 95% CI, 2.8-34.3%). The study showed a high prevalence of PDIs in the drug treatment of the elderly, but a lower prevalence of ADRs, as well as a positive association between PDIs and hospitalization due to a diagnosed circulatory system disease and number of medications > 14. The identification of factors associated with PDIs guides prevention measures for people that are more exposed to adverse events.*

Key words *Drug interactions, Adverse drug reactions, Aged, Drug therapy*

Resumo *O estudo tem por objetivo determinar a frequência de interações medicamentosas potenciais (IMP) entre idosos hospitalizados e os fatores associados. Estudo transversal realizado em um hospital de ensino. A variável dependente do estudo foi a ocorrência de IMP identificadas utilizando o software DrugReax. Também foram identificados os pacientes que desenvolveram reações adversas a medicamentos (RAM) relacionadas à manifestação clínica de IMP. Realizou-se regressão logística para analisar a associação da ocorrência de IMP e variáveis independentes. No estudo foram incluídos 237 idosos, a prevalência de IMP foi de 87,8 %, e de RAM relacionadas às interações foi de 6,8%. Identificou-se associação positiva entre a detecção de IMP (OR 8,6; IC^{95%} 2,5-30,0), internação por diagnóstico de doença do aparelho circulatório e número de medicamentos superior que 14 (OR 9,8; IC^{95%} 2,8-34,3). O estudo evidenciou uma elevada prevalência de IMP na farmacoterapia dos idosos, mas reduzida prevalência de RAM. Além disso, detectou associação positiva entre IMP e internação por diagnóstico de doença do aparelho circulatório e número de medicamentos superior a 14. A identificação de fatores associados às IMP permite direcionar medidas de prevenção para populações mais expostas à ocorrência de eventos adversos.*

Palavras-chave *Interações de medicamentos, Reação adversa, Idoso, Farmacoterapia*

¹ Residência Integrada Multiprofissional em Saúde, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais. Alameda Álvaro Celso 117, Santa Efigênia. 30130-100 Belo Horizonte MG Brasil. rgroia@yahoo.com.br

² Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, UFMG. Belo Horizonte MG Brasil.

Introdução

Com o envelhecimento, observa-se o aumento na prevalência de doenças crônicas e no número de medicamentos utilizados¹. A polifarmácia é comum em idosos hospitalizados e pode levar ao uso de medicamentos potencialmente inadequados para idosos, com consequente aumento na ocorrência de interações medicamentosas potenciais e reações adversas a medicamentos (RAM)². Esses fatores podem reduzir a segurança do uso de medicamentos comprometendo a funcionalidade do idoso e também a efetividade da farmacoterapia³.

Interação medicamentosa é uma situação clínica em que um fármaco tem a capacidade de modificar a ação de outro fármaco que foi administrado simultaneamente ou sucessivamente⁴. A chance de um indivíduo apresentar uma interação medicamentosa tende a aumentar com o número de medicamentos prescritos, número de classes terapêuticas e idade².

Para garantir segurança na utilização de medicamentos é importante identificar as interações medicamentosas que podem manifestar clinicamente como RAM e os seus riscos potenciais⁵.

Dentro desta perspectiva, investigar interações medicamentosas potenciais durante a internação é relevante porque contribui para a definição e desenvolvimento de estratégias junto à equipe multiprofissional que possam impactar positivamente na prevenção e manejo clínico dessas interações e seus desfechos negativos em idosos. Para tanto, o presente estudo tem como objetivo principal determinar a frequência de interações medicamentosas potenciais do tipo fármaco-fármaco em idosos durante a hospitalização e os fatores associados. Como objetivo secundário, identificou-se os pacientes que apresentaram reações adversas a medicamentos (RAM) relacionados à manifestação clínica de IMP.

Metodologia

Trata-se de um estudo transversal, realizado em um hospital público geral de ensino no Município de Belo Horizonte, Minas Gerais, com 547 leitos, que presta assistência de alta e média complexidade.

Para tal, foi realizada amostragem não probabilística com inclusão de todos os pacientes que preencheram os seguintes critérios de inclusão: ser idoso (idade igual ou superior a 60 anos), internado entre janeiro e dezembro de 2010, por

período igual ou superior a 5 (cinco) dias, em enfermarias de clínica médica do hospital investigado. A relação de pacientes internados no período do estudo nas enfermarias de clínica médica foi obtida por meio do sistema de informações do censo hospitalar da instituição de saúde investigada.

Adotou-se a análise documental para fins de coleta de dados, realizada por meio de revisão retrospectiva dos prontuários selecionados. Revisou-se os registros do prontuário referentes à primeira internação realizada no ano de 2010, analisando do primeiro dia de internação na unidade de clínica médica até a alta hospitalar. Para obtenção dos dados, foram consultados os seguintes documentos ou seções do prontuário: nota de admissão, anamnese, evolução do paciente, observações de enfermagem, resultados de exames laboratoriais e prescrições médicas. Os dados foram registrados em um instrumento de coleta de dados previamente elaborado. Foram coletadas informações relativas às características demográficas (sexo, idade), diagnóstico de admissão, tempo de internação, problemas de saúde, número de medicamentos, polifarmácia excessiva (considerada a utilização de 10 ou mais medicamentos empregando o conceito sugerido por Jyrkkä *et al.*⁶ para emprego em estudos de farmacoterapia geriátrica), ocorrência de RAM e interações medicamentosas relacionadas a RAM. No instrumento de coleta de dados foram registradas todas as alterações na farmacoterapia do paciente durante a internação. Aspectos da evolução da história clínica relevantes para investigação de RAM foram registrados.

Para determinação da prevalência de interações medicamentosas, estas foram identificadas utilizando o software Drug-Reax[®] que pertence a base de dados Micromedex[®] e está disponível no sítio eletrônico de Periódicos da Capes⁷. Essa base de dados possui especificidade e sensibilidade adequadas para identificação de interações medicamentosas em pacientes hospitalizados⁸⁻¹⁰.

As interações fármaco-fármaco foram classificadas em relação à gravidade, adotando as especificações do Drug-Reax[®]: contraindicada (quando os medicamentos são contraindicados para uso concomitante); grave (quando a interação pode trazer riscos à vida do paciente e requer intervenção médica imediata); moderada (quando a interação pode resultar em exacerbação da condição clínica do paciente ou demandar alteração da terapia)⁷. Na presente investigação, não foram incluídas as interações definidas pelo Drug-Reax[®] como leve (quando a interação pode ter efeitos

clínicos limitados, sem demandar alterações na terapia medicamentosa) ou desconhecida (quando não tem definição de grau de gravidade)⁷.

A dose de ácido acetilsalicílico foi observada para fins de identificação das interações envolvendo esse medicamento, uma vez que, para determinadas interações envolvendo o ácido acetilsalicílico, o software Drug-Reax[®] informa na seção manejo clínico se a mesma ocorre com doses utilizadas para fins de analgesia e antipirese (>300 mg) ou para efeito antiagregante plaquetário (70-300 mg)⁷.

Para determinação da prevalência de RAM na amostra estudada, foram identificados os pacientes que desenvolveram RAMs em decorrência da manifestação clínica de interações medicamentosas. Para tal, foram analisadas prescrições de medicamentos, exames laboratoriais, anotações da equipe de enfermagem e registros da evolução clínica. A causalidade das RAMs foi verificada empregando-se o Algoritmo de Naranjo e não foram incluídas no estudo aquelas classificadas como duvidosas.

Para a identificação de RAM, foram adotadas as seguintes definições:

- Nefrototoxicidade: aumento de creatinina sérica de 1,5 a 2 vezes em relação ao valor anterior ao início do tratamento ou aumento de 0,3 mg/dL no valor absoluto, em 48 horas durante o tratamento. Esses parâmetros foram baseados na Classificação *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* para definição de lesão renal aguda.
- Hepatotxicidade: elevação de cinco vezes os valores de alanina aminotransferase (ALT) e/ou de aspartatoaminotransferase (AST) em relação ao valor do limite superior de referência do exame ou de duas no exame de fosfatase alcalina e bilirrubina com elevação de qualquer valor em AST ou ALT em relação ao valor do limite superior de referência do exame.
- Hiponatremia: nível plasmático do eletrólito inferior a 135 mEq/L.
- Hipercalemia: nível plasmático do eletrólito superior a 5 mEq/L.
- Hipoglicemia: glicemia inferior a 70 mg/dL.
- Hiperglicemia: glicemia acima de 140 mg/dL (jejum) ou 180 mg/dL (coleta aleatória).

Para fins de análise univariada e multivariada, definiu-se como variável dependente do estudo a ocorrência de interações medicamentosas potenciais graves ou moderadas. As variáveis independentes selecionadas foram: sexo, idade (<70 anos; ≥70 anos), tempo de internação (≤12 dias; >12 dias), número de problemas de saúde

(≤3; >3), diagnóstico de doença do aparelho circulatório (sim vs não), diagnóstico de neoplasia (sim vs não), número de medicamentos (≤14; >14) e RAM relacionada a interação medicamentosa (sim vs não). As variáveis quantitativas (idade, dias de internação, número de problemas de saúde, número de medicamentos) foram dicotomizadas pela mediana.

As informações coletadas foram digitadas em um banco de dados criado no software Epi-Data[®], versão 3.1. A análise descritiva dos dados foi realizada determinando as frequências e porcentagens das variáveis categóricas e medidas de tendência central (média e mediana) e medidas de dispersão (desvio padrão - DP - e amplitude interquartil - AITQ) para as quantitativas.

A associação entre interações medicamentosas potenciais e variáveis independentes foi realizada por meio de análise univariada utilizando-se o teste de qui-quadrado de Pearson. Na presença de pelo menos uma frequência esperada menor que 5 (cinco), foi utilizado o teste exato de Fisher.

As variáveis independentes que obtiveram um valor de $p \leq 0,25$ na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão logística para análise multivariada. No modelo final permaneceram as variáveis que mantiveram um valor de $p < 0,05$. Para análise univariada e multivariada, a magnitude da associação foi expressa pelo *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%.

Utilizou-se o teste de razão de verossimilhança para comparar os modelos. A adequação dos modelos finais foi avaliada pelo teste de Hosmer e Lemeshow. A significância estatística foi considerada quando $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada no software *Statistical Package for Social Sciences*[®] (SPSS[®]), versão 21.0.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-MG) e foi desenvolvido respeitando todos os princípios éticos constantes da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, sobre pesquisa envolvendo seres humanos. O estudo foi isento de termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

A amostra estudada abrangeu 237 idosos, sendo 120 (50,6%) do sexo masculino. A mediana da idade foi 70 anos e a AITQ foi de 13. Os diagnósticos de admissão mais prevalentes foram doenças do aparelho circulatório ($n = 95$; 40,1%),

neoplasias (n = 40; 16,9%) e doenças do aparelho respiratório (n = 36; 15,1%). A mediana do número de problemas de saúde foi 3 (AITQ = 2).

A mediana do número de medicamentos utilizados durante a internação foi 14, sendo que 43,5% dos pacientes (n = 103) utilizaram mais que 14 medicamentos durante a internação e 78,1% (n = 185) apresentavam polifarmácia excessiva (10 medicamentos ou mais). Uma descrição mais detalhada da população estudada está descrita na Tabela 1.

Do total de idosos estudados, 208 (87,8%) apresentaram pelo menos uma interação medicamentosa potencial grave ou moderada, com uma frequência total de 1288 interações, sendo

394 interações distintas. O número máximo de interações medicamentosas por paciente foi 39 e a mediana foi 4 (AITQ = 9).

Em relação à gravidade das interações medicamentosas, 1102 (85,6%) foram classificadas como moderada; 176 (13,7%) como graves; e 10 (0,7%) como contraindicadas. O mecanismo de ação predominante das interações estudadas foi o farmacodinâmico (n = 1053; 81,7%), sendo o farmacocinético (n = 147; 11,4) o segundo mais frequente. Para 5,4% (n = 69) das interações medicamentosas, o mecanismo de ação não estava elucidado e 1,5% (n = 19) das interações medicamentosas apresentavam mecanismo de ação misto.

As interações graves mais frequentes foram: ácido acetilsalicílico (AAS) + heparina (n = 46; 3,6%), clopidogrel + enoxaparina (n = 23; 1,8%), captopril + cloreto de potássio (n = 20; 1,6%) e clonazepam + morfina (n = 19; 1,5%). Na farmacoterapia, dos 237 idosos, prevaleceram as interações moderadas envolvendo diurético + inibidor da enzima conversora da angiotensina: captopril + furosemida (n = 42; 3,3%), captopril + hidroclorotiazida (n = 29; 2,2%), e enalapril + furosemida (n = 23; 1,8%). Outras interações moderadas importantes detectadas nos idosos foram: digoxina + furosemida (n = 25; 1,9%), carvedilol + digoxina (n = 18; 1,4%), captopril + espironolactona (n = 14; 1,1%), digoxina + sinvastatina (n = 13; 1,0%) e losartana + espironolactona (n = 13; 1,0%) (Tabela 2).

As interações contraindicadas mais frequentes foram citalopram + fluconazol (3), fluconazol + ondansetrona (3), atazanavir + sinvastatina (1) e ciclosporina + sinvastatina (1).

Reações adversas a medicamentos com causalidade provável ou possível foram detectadas em 50 (21,1%) dos idosos, sendo identificadas 62 RAMs. Verificou-se que 34 (54,8%) das RAM poderiam estar relacionadas a interações medicamentosas. O número de pacientes com RAM relacionadas a interações medicamentosas foi 16, o que equivale a 6,8% da casuística estudada. As RAMs relacionadas a interações medicamentosas são apresentadas na Tabela 3. Intoxicação digitalica (16; 47,0%), hipercalcemia (5; 14,7%) e hipoglicemia (5; 14,7%) foram as RAM mais frequentes. As interações relacionadas a RAM mais frequentes foram digoxina + furosemida (4), digoxina + carvedilol (3), digoxina + espironolactona (3), espironolactona + losartana (2). Digoxina, espironolactona e insulina foram os fármacos mais envolvidos nas interações com manifestação clínica na forma de RAM.

Tabela 1. Características Demográficas dos 237 Idosos Internados no Hospital investigado. Belo Horizonte/MG, 2010.

Variável	Frequência	
	n	%
Paciente		
Sexo		
Masculino	120	50,6
Feminino	117	49,4
Idade (anos)		
> 70	115	48,5
≤ 70	122	51,5
Número de problemas de saúde		
≤ 3	156	65,8
> 3	81	34,2
Problemas de saúde		
Doença Cardiovascular	95	40,1
Neoplasias	40	16,9
Doença Respiratória	36	15,2
Assistência		
Tempo de internação		
> 12 dias	115	48,5
≤ 12 dias	122	51,5
Farmacoterapia		
Número de medicamentos prescritos		
> 14	103	43,5
≤ 14	134	56,5
RAM ¹ durante internação		
Sim	51	21,5
Não	186	78,5
Interação medicamentosa relacionada com RAM ¹		
Sim	16	6,8
Não	221	93,2

¹ RAM: Reação adversa a medicamentos.

Tabela 2. Interações medicamentosas graves e moderadas com frequência maior ou igual a 10. Belo Horizonte/MG, 2010.

Interações Medicamentosas Graves		Risco Potencial	Frequência
Medicamento 1	Medicamento 2		
AAS	Heparina	Aumento do risco de sangramento.	46
Clopidogrel	Enoxaparina	Aumento do risco de sangramento.	23
Captopril	Cloreto de Potássio	Hipercalcemia.	20
Clonazepan	Morfina	Depressão Respiratória.	19
Clopidogrel	Omeprazol	Redução do efeito do clopidogrel e aumento do risco de eventos tromboembólicos.	18
Digoxina	Espironolactona	Aumento da concentração sérica de digoxina.	18
Anlodipina	Sinvastatina	Rabdomiólise.	16
Enoxaparina	Varfarina	Aumento do risco de sangramento.	15
Sinvastatina	Varfarina	Aumento do risco de sangramento e Risco de aumento do intervalo QT	14
Clopidogrel	Heparina	Aumento do risco de sangramento.	13
AAS	Varfarina	Aumento do risco de sangramento.	11
AAS	Fluoxetina	Aumento do risco de sangramento.	10

Na análise univariada, foi identificada associação positiva estatisticamente significativa entre a ocorrência de interações medicamentosas potenciais e as seguintes variáveis independentes: tempo de internação superior a 12 dias, número de problemas de saúde superior a 3, número de medicamentos prescritos superior a 14, diagnóstico de doença do aparelho circulatório e de neoplasia. Na análise multivariada, o diagnóstico de doença do aparelho circulatório e número de medicamentos superior a 14 apresentaram associação positiva com interações medicamentosas (OR igual 8,6 e 9,8, respectivamente) (Tabela 4).

Discussão

O estudo detectou uma frequência elevada de interações medicamentosas potenciais entre idosos hospitalizados. O hospital estudado é de alta complexidade o que explica a frequência encontrada, pois atende idosos frágeis e com doenças complexas com regimes terapêuticas que demandam múltiplos medicamentos. Esse cenário assistencial é um determinante importante para interações medicamentosas¹¹. Prevalências de magnitude similar foram detectadas em outras investigações envolvendo idosos em contexto hospitalar, cuja frequência variou de 60 a 82,1%^{4,11-14}. As diferenças em relação aos delineamentos dos estudos, softwares utilizados na identificação das interações e complexidade clínica dos pacientes

podem ser determinantes da variabilidade entre os estudos.

A interação medicamentosa foi positivamente associada com o número de medicamentos e com o diagnóstico de doença do aparelho circulatório nos idosos estudados. A relação entre interação medicamentosa e uso de múltiplos medicamentos é amplamente descrita na literatura^{4,11-15}. Os medicamentos que atuam no sistema cardiovascular foram descritos como principais fármacos relacionados à ocorrência de interações medicamentosas em idosos de unidade de medicina interna¹⁵. O número de patologias e o tempo de internação são importantes preditores de interações medicamentosas relatados na literatura^{4,12-16}. Entretanto, no modelo final de regressão logística do presente estudo, essas variáveis não permaneceram, possivelmente por causa da alta frequência na casuística, o que dificultou uma diferenciação adequada.

A frequência de RAM decorrentes da manifestação clínica de interações medicamentosas, denominadas por alguns autores interações reais, foi pequena. Este resultado corrobora com a prevalência de interações medicamentosas reais detectada em um estudo prospectivo desenvolvido com idosos hospitalizados na Croácia que foi 9,5%, mas incluindo RAM e inefetividade terapêutica⁴. Os estudos prospectivos permitem, evidenciar as interações reais com maior confiabilidade.

As interações com manifestação clínica envolvendo a digoxina e outros medicamentos fo-

Tabela 3. Frequência de Reação Adversa a Medicamentos relacionada com Interação Fármaco-Fármaco. Belo Horizonte/MG, 2010.

RAM	Interação medicamentosa	Frequência RAM		Frequência Pacientes	
		n	%	N	%
Intoxicação Digitalica		16	47,0	4	25,0
	Digoxina x Furosemida	4			
	Digoxina x Carvedilol	3			
	Digoxina x Espironolactona	3			
	Digoxina x Captopril	2			
	Digoxina x Oxido de Magnésio	2			
	Digoxina x Alprazolam	1			
	Digoxina x Sinvastatina	1			
Hipercalcemia		5	14,7	3	18,7
	Espironolactona x Losartana	2			
	Espironolactona x Ciclosporina	1			
	Espironolactona x Cloreto de Potássio	1			
	Espironolactona x Enalapril	1			
Hipoglicemia		5	14,7	3	18,7
	Insulina NPH x Ciprofloxacino	2			
	Insulina NPH x Carvedilol	1			
	Insulina Regular x Ciprofloxacino	1			
	Insulina Regular x Propranolol	1			
Hematêmese		2	5,8	1	6,3
	AAS x Enoxaparina	1			
	AAS x Varfarina	1			
Melena		2	5,8	1	6,3
	Enoxaparina x AAS	1			
	Enoxaparina x Sertralina	1			
Hepatotoxicidade		1	2,9	1	6,3
	Pirazinamida x Rifampicina	1			
Hiponatremia		1	2,70		
	Carbamazepina x Hidroclorotiazida	1			
Hipotensão		1	2,9	1	6,3
	Hidralazina x Furosemida	1			
Nausea		1	2,9	1	6,3
	Tramadol x Fluoxetina	1			
Queda		1	2,9	1	6,3
	Enalapril x Furosemida	1			
Total		34		16	

ram frequentes na casuística investigada e são relevantes no cuidado ao idoso. A digoxina apresenta índice terapêutico estreito, fator que contribui para o aumento do risco da intoxicação digitalica, sendo que no idoso este risco é ainda maior em função das alterações farmacocinéticas que ocorrem com o envelhecimento, especialmente as relativas à eliminação renal. O uso de digoxina em geriatria deve ser fundamentado em diretrizes clínicas terapêuticas elaboradas com

evidências científicas e nos critérios de prescrição de medicamentos em idosos visando alcançar resultados terapêuticos adequados e evitar eventos adversos¹⁷⁻¹⁹. A monitorização de níveis séricos de digoxina faz-se importante, principalmente em idosos, a fim de garantir a segurança no uso desse medicamento¹⁸.

É importante também considerar o contexto clínico do idoso que geralmente possui co-morbidades e utiliza múltiplos medicamentos. Toda-

Tabela 4. Análise univariada e multivariada dos fatores associados com potenciais interações medicamentosas. Belo Horizonte/MG, 2010.

Variável	Interação Medicamentosa		Análise Univariada		Análise Multivariada ¹	
	Sim n (%)	Não n (%)	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p
Idade						
> 70 anos	98 (85,2)	17 (14,8)	0,63 (0,3 – 1,4)	0,245	----	----
≤ 70 anos	110 (90,2)	12 (9,8)		1	----	----
Tempo de Internação						
> 12 dias	107 (93,0)	8 (7,0)	2,8 (1,2 – 6,6)	0,016	----	----
≤ 12 dias	101 (82,8)	21 (17,2)		1	----	----
Número de problemas de saúde						
> 3	77 (95,1)	4 (4,9)	3,7 (1,2 – 10,9)	0,02	----	----
≤ 3	131 (84,0)	25 (16,0)		1	----	----
Problemas de saúde						
Doença cardiovascular						
Sim	92 (96,8)	3 (3,2)	6,9 (2,0 – 23,4)	0,000	8,6 (2,5 – 30,0)	0,001
Não	116 (81,7)	26 (18,3)		1		1
Neoplasia						
Sim	32 (80,0)	8 (20,0)	0,4 (0,2-1,2)	0,000	----	----
Não	176 (89,3)	21 (10,7)		1	----	----
Número de medicamentos prescritos						
> 14	100 (97,1)	3 (2,9)	8,0 (2,4 – 27,3)	0,000	9,8 (2,8 - 34,3)	0,000
≤ 14	108 (80,6)	26 (19,4)		1		1

¹Teste de Hosmer-Lemeshow: 2=3,48; degrees of freedom=6; p=0,25 OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

via, é comum que os estudos científicos e as diretrizes de tratamento das doenças não prevejam abordagens específicas para pacientes com polipatologias e desconsiderem a possibilidade de interações medicamentosas potenciais²⁰. A *American Geriatric Society* destaca que a identificação de interações fármaco-fármaco é um elemento chave na otimização do cuidado de idosos com polipatologias²¹.

A hipoglicemia induzida por interações medicamentosas envolveu fluoroquinolonas e beta bloqueadores. No estudo de interações medicamentosas em idosos de um hospital do México a interação fluoroquinolonas + insulina correspondeu a 15% das interações, sendo a mais frequente. Estratégias adequadas de monitorização da glicemia e a divulgação de informações sobre interações com fármacos que induzem alteração da glicemia são importantes para garantir a segurança do paciente e prevenir os danos decorrentes dessas interações¹¹.

A hipercalemia é uma importante RAM que pode ser induzida por interações medicamentosas, expondo o paciente ao risco de apresentar arritmias que podem ter consequências graves

sobretudo em indivíduos idosos. Dentre as interações medicamentosas potenciais que devem ser evitadas em idosos, segundo a versão 2015 do critério de Beers, destacam-se as interações entre diuréticos poupadores de potássio e inibidores da enzima conversora da angiotensina, cuja manifestação clínica é a hipercalemia¹⁷. No presente estudo, a hipercalemia relacionada à espironolactona em uso concomitante com outros fármacos foi frequente. A monitorização frequente de níveis séricos de potássio, principalmente em pacientes com doença renal crônica, deve ser realizada para identificar essa RAM²².

A interação grave enoxaparina e varfarina é um exemplo de interação medicamentosa com objetivo terapêutico. O uso concomitante de varfarina com heparinas em pacientes que estão começando ou reiniciando o uso desse anticoagulante oral é desejável no ambiente hospitalar em pacientes que realizaram algum procedimento cirúrgico em que seja preconizada suspensão de varfarina²³. Apesar do uso conjunto desses medicamentos ser desejável em algumas situações, há aumento do risco de sangramento, principalmente em idosos⁷.

As interações AAS + heparina e clopidogrel + enoxaparina apresentam como desfecho o aumento do risco de sangramento, sendo que a primeira foi a interação mais frequente. Em hospital do México essas interações também foram frequentes em prescrições de idosos¹¹. Uso concomitante de antiagregante plaquetário com anticoagulantes orais apresenta benefícios na síndrome coronariana aguda e como prevenção secundária pós acidente vascular encefálico²⁴, entretanto essas combinações medicamentosas estão associadas com reações adversas graves², já que os idosos tratados com medicamentos antitrombóticos apresentam maior risco de complicações¹⁶. Recomenda-se a monitorização frequente de sinais e sintomas de sangramento.

As interações contraindicadas identificadas no estudo apresentam potencial de induzir eventos adversos clinicamente relevantes para pacientes idosos tais como aumento do intervalo QT, miopatia e rabdomiólise. A administração concomitante de dois ou mais fármacos que prolongam o intervalo QT pode conferir risco aditivo para esse prolongamento e progressão para *Torsades de Pointes* devido às interações farmacocinéticas que aumentem o nível plasmático do fármaco que induz alteração do intervalo QT ou de natureza farmacodinâmica que potencialize o efeito. A interação medicamentosa é um fator de risco importante para eventos adversos com fármacos que alteram o intervalo QT²⁵⁻²⁷. Portanto, uma adequada avaliação e reconhecimento das interações medicamentosas que alteram o intervalo QT é essencial para a segurança da farmacoterapia nesse grupo etário.

A inibição enzimática do metabolismo do citalopram pelo fluconazol apresenta potencial para induzir síndrome serotoninérgica, devido uma interação farmacocinética com probabilidade de ocorrência em idosos hospitalizados, classificada em relação a gravidade como contraindicada. Apesar da síndrome serotoninérgica ser potencialmente fatal e rara, é uma reação previsível e evitável, principalmente as relacionadas a interações medicamentosas. Sua frequência é crescente nos últimos anos devido ao amplo uso de fármacos serotoninérgicos na prática clínica²⁸.

Interações medicamentosas envolvendo sinvastatina apresentam significância clínica pois geralmente aumentam os níveis plasmáticos da estatina bem como seu potencial para induzir miopatias²⁹. A interação anlodipino + sinvastatina apresentou frequência elevada na farmacoterapia dos idosos estudados e estudos farmacocinéticos demonstraram o aumento da

concentração plasmática da sinvastatina na presença dessa interação³⁰⁻³². Fundamentada nesses estudos, a *Food and Drug Administration* preconiza que, para prevenção dos eventos adversos relacionados a essa interação, deve-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg na prática clínica quando em uso concomitante com anlodipino. Outra opção para evitar essa interação, é prescrever alternativas terapêuticas como a pravastatina ou atorvastatina³². No entanto, na seleção da estatina, além de considerar sua disponibilidade no hospital, deve-se também avaliar sua disponibilidade na atenção extra-hospitalar, observando se o custo desta é acessível ao paciente ou se é possível adquiri-la no componente especializado da assistência farmacêutica, visando garantir a continuidade do uso após a alta.

O presente estudo apresenta como limitações a coleta retrospectiva dos dados que pode acarretar viés na análise de RAMs devido à possibilidade de dados incompletos nos prontuários e o fato do desenho do estudo não possibilitar estabelecer relação de causalidade. Além disso, verificou-se somente as RAM relacionadas às interações medicamentosas, sendo que a ausência de verificação de inefetividade terapêutica pode ter subestimado a frequência de interações reais. O tamanho amostral e o fato da amostra ser não probabilística é outra limitação do estudo, restringindo a generalização dos resultados. A regressão logística tende a superestimar a prevalência de eventos com ocorrência alta, como as interações medicamentosas potenciais, e o *odds ratio* necessita ser convertido para razão de prevalência empregando cálculo matricial para melhor interpretação dos dados. A regressão de Poisson com variância robusta é uma alternativa apropriada para emprego em estudos transversais propiciando o cálculo da razão de prevalência, evitando a superestimação das medidas de associação³³⁻³⁶. Apesar das limitações do emprego da regressão logística, o presente estudo mostra que interações medicamentosas na farmacoterapia de idosos hospitalizados é um evento frequente no hospital investigado e associado com número de medicamentos e doenças do aparelho circulatório. Portanto, são necessárias novas investigações para conhecer melhor a magnitude do problema entre os idosos internados em hospitais brasileiros.

Por outro lado, a identificação de fatores associados pode direcionar a priorização na prevenção de interações medicamentosas e RAM. Para tal, a inserção do farmacêutico no seguimento de pacientes desenvolvendo atividades

integradas com a equipe de saúde tem importante contribuição para maior segurança no uso de medicamentos em idosos hospitalizados¹⁴. O farmacêutico clínico, conhecendo as condições de saúde do idoso e as características de sua farmacoterapia que o predisõem à ocorrência de IM, poderá estabelecer critérios para seleção de idosos que devem ter esse evento monitorado, buscando evitar as falhas terapêuticas ou a manifestação como RAM. As interações que envolvem medicamentos potencialmente perigosos também devem ser priorizadas pois são associadas a maior risco de ocorrência de eventos adversos. Outra contribuição que otimiza os resultados clínicos e a segurança dos tratamentos é a sugestão de alternativas terapêuticas que não apresentam potencial de induzir IM. Além disso, o emprego de um programa informatizado de detecção de interações medicamentosas potenciais acoplado ao sistema de prescrição hospitalar pode ser uma ferramenta de auxílio ao prescritor¹³⁻¹⁵.

Colaboradores

RCSG Veloso contribuiu com a análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica relevante do conteúdo do artigo, além de ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte do artigo. MMG Nascimento contribuiu com a revisão crítica e a aprovação final da versão a ser publicada. SCC Barroso contribuiu com a concepção do projeto revisão crítica e a aprovação final da versão a ser publicada. TP Figueredo contribuiu com a coleta de dados e revisão crítica relevante do conteúdo do artigo. AMM Reis contribuiu com a concepção do projeto, coleta, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica relevante do conteúdo do artigo, além de acompanhar todas as etapas do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte do artigo.

Conclusão

O estudo evidenciou uma elevada frequência de interações medicamentosas potenciais entre os idosos, mas reduzida frequência de RAM em decorrência de manifestações clínicas de interações. Além disso, detectou-se associação positiva entre a ocorrência de interações e diagnóstico por diagnóstico de doença do aparelho circulatório e número de medicamentos superior a 14.

A farmacoterapia no idoso deve ser prescrita com objetos terapêuticos bem definidos e somente quando absolutamente necessária, o número de medicamentos usados deve ser mínimo para evitar eventos adversos a interações medicamentosas. As interações medicamentosas podem ser empregadas com finalidade terapêutica, mas podem estar associadas ao risco de RAM. É importante identificar as interações medicamentosas que ocorrem na farmacoterapia do idoso e implementar medidas para garantir a efetividade e segurança do tratamento. Nesta perspectiva, a identificação de fatores associados às interações medicamentosas permite direcionar medidas de prevenção para populações mais expostas à ocorrência de eventos adversos.

Referências

1. Baldoni ADO, Chequer FMD, Ferraz ERA, Oliveira DPD, Pereira LRL, Dorta DJ. Elderly and drugs: risks and necessity of rational use. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2010; 46(4):617-632.
2. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci* 2006; 9(3):427-433.
3. Petrovic M, Somers A, Onder G. Optimization of Geriatric Pharmacotherapy: Role of Multifaceted Cooperation in the Hospital Setting. *Drugs Aging* 2016; 33(3):179-88.
4. Pasina L, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Mannucci P. Drug-drug interactions in a cohort of hospitalized elderly patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22(10):1054-1060.
5. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36(9):1331-1336.
6. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons: results of the Kuopio 75+ study: a cross-sectional analysis. *Drugs and Aging* 2009; 26(6):493-503.

7. Thomson Reuters (Healthcare) Inc. *DRUGDEX system*. [acessado 2015 Nov 23]. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com>
8. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer, JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci* 2008; 30(4):367-374.
9. Reis AMM, Cassiani SHDB. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci* 2010; 32(6):822-828.
10. Guedes TM, Reis AMM. Performance of three brands of drug interaction programs for use in geriatrics. In 29th International Congress of Pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2013; 22:489-489.
11. Rosas-Carrasco Ó, García-Peña C, Sánchez-García S, Vargas-Alarcón G, Gutiérrez-Robledo LM, Juárez-Cedillo T. The relationship between potential drug-drug interactions and mortality rate of elderly hospitalized patients. *Rev Invest Clin* 2011; 63(6):564-573.
12. Zakrzewski-Jakubiak H, Doan J, Lamoureux P, Singh D, Turgeon J, Tannenbaum C. Detection and prevention of drug–drug interactions in the hospitalized elderly: utility of new cytochrome P450–based software. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9(6):461-470.
13. Lea M, Rognan SE, Koristovic R, Wyller TB, Molden E. Severity and management of drug–drug interactions in acute geriatric patients. *Drugs & Aging* 2013; 30(9):721-727.
14. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome p450–mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother* 2013; 47(3):324-332.
15. Marusic S, Bacic-Vrca V, Neto PRO, Franic M, Erdeljic V, Gojo-Tomic N. Actual drug–drug interactions in elderly patients discharged from internal medicine clinic: a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(9):1717-1724.
16. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci* 2009; 12(3):266-272.
17. American Geriatrics Society (ACS). 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(11):2227-2246.
18. Tatlisu MA, Ozcan KS, Gungor B, Zengin A, Karatas MB, Nurkalem Z. Inappropriate use of digoxin in patients presenting with digoxin toxicity. *J Geriatr Cardiol* 2015; 12(2):143-146.
19. European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2012; 14(8):803-869.
20. Dumbreck S, Flynn A, Nairn M, Wilson M, Treweek S, Mercer SW, Alderson P, Thompson A, Payne K, Guthrie B. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines. *BMJ* 2015; 350:h949.
21. American Geriatrics Society. Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(10):e1-e25.
22. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA). Guideline for the management of heart failure: a report of the Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16):e147-e239.
23. James DD. Bridging Anticoagulation Is it Needed When Warfarin Is Interrupted Around the Time of a Surgery or Procedure? *Circulation* 2012; 125(12):e496-e498.
24. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Diretrizes brasileiras de antiagregantes plaquetários e anticoagulantes em cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol* 2013; 101(3):1-95.
25. Tay KY, Ewald MB, Bourgeois FT. Use of QT-prolonging medications in US emergency departments, 1995-2009. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2014; 23(1):9-17.
26. Lin YL, Hsian CL, Wu YC, Kung MF. Electrophysiologic, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Values Indicating a Higher Risk of Torsades de Pointes. *J Clin Pharmacol* 2011; 51(6):819-829.
27. Lin YL, Kung MF. Magnitude of QT prolongation associated with a higher risk of torsades de pointes. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2009; 18(3):235-239.
28. Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal MT. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24(4):310-318.
29. Food And Drug Administration (FDA). *Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury*. [acessado 2015 Out. 29]. Disponível em URL: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm256581.htm>
30. Son H, Lee D, Lim LA, Jang SB, Roh H, Park K. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 29(2):120-128.
31. Park CG, Lee H, Choi JW, Lee SJ, Kim SH, Lim HE. Non-concurrent dosing attenuates the pharmacokinetic interaction between amlodipine and simvastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48(8):497-503.
32. Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Hypertens Res* 2005; 28(3):223-227.
33. Zhou YT, Yu LS, Zeng S, Huang YW, Xu HM, Zhou Q. Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10:17-26.
34. Galvao TF, Silva MT, Gross R, Pereira MG. Medication use in adults living in Brasilia, Brazil: a cross-sectional, population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23(5):507-514.
35. Diaz-Quijano FA. A simple method for estimating relative risk using logistic regression. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12:14.
36. Coutinho LM, Scazufca M, Menezes PR. Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(6):992-998.

Artigo apresentado em 17/03/2016

Aprovado em 25/01/2017

Versão final apresentada em 27/01/2017