



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da  
Saúde**

---

**TIAGO APARECIDO MASCHIO DE LIMA**

**FATORES ASSOCIADOS ÀS INTERAÇÕES  
MEDICAMENTOSAS E AOS EVENTOS  
ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM IDOSOS  
COM SÍNDROME CORONARIANA AGUDA  
EM UM HOSPITAL DE ENSINO –  
APLICAÇÃO DA TEORIA DO CAOS EM  
SITUAÇÃO DE MUNDO REAL**

**São José do Rio Preto  
2020**

Tiago Aparecido Maschio de Lima

Fatores Associados às Interações  
Medicamentosas e aos Eventos Adversos a  
Medicamentos em Idosos com Síndrome  
Coronariana Aguda em um Hospital de Ensino -  
Aplicação da Teoria do Caos em Situação de  
Mundo Real

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina de São José do Rio Preto  
para obtenção do Título de Doutor no  
Curso de Pós-Graduação em Ciências  
da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Moacir F. de Godoy

São José do Rio Preto

2020

Maschio de Lima, Tiago Aparecido

Fatores Associados às Interações Medicamentosas e aos Eventos Adversos a Medicamentos em Idosos com Síndrome Coronariana Aguda em um Hospital de Ensino – Aplicação da Teoria do Caos em Situação de Mundo Real / Tiago Aparecido Maschio de Lima  
São José do Rio Preto, 2020

92 p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
– FAMERP

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

1. Interações de Medicamentos; 2. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; 3. Idosos; 4. Síndrome Coronariana Aguda; 5. Teoria do Caos

Tiago Aparecido Maschio de Lima

Fatores Associados às Interações  
Medicamentosas e aos Eventos Adversos a  
Medicamentos em Idosos com Síndrome  
Coronariana Aguda em um Hospital de Ensino  
– Aplicação da Teoria do Caos em situação de  
Mundo Real

BANCA EXAMINADORA  
TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador: Moacir Fernandes de Godoy

2º Examinador: Profa. Dra. Adriana Antônia da Cruz Furini

3º Examinador: Prof. Dr. Rogério Cardoso Castro

4º Examinador: Profa. Dra. Elizabeth do Espírito Santo Cestário

5º Examinador: Prof. Dr. Fernando Bruetto Rodrigues

Suplentes: Prof. Dr. Maurício de Nassau Machado

Profa. Dra. Rosana De Gasperi Pagliuso

São José do Rio Preto, 26/11/2020.

## Sumário

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iii
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Tabelas e Quadros .....	v
Lista de Abreviaturas .....	vi
Resumo.....	vii
Abstract.....	ix
Introdução.....	1
Casuística e Método .....	7
Resultados.....	16
Discussão.....	36
Conclusões.....	46
Referências Bibliográficas.....	47
Apêndice A – Instrumento para Coleta de dados.....	56
Apêndice B – Manuscrito para publicação.....	59
Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa....	76
Anexo 2 – Algoritmo de Naranjo.....	77

Dedico este trabalho aos meus pais, Sueli e José, que em sua simplicidade ensinaram-me os valores do trabalho e da honestidade. E ao meu orientador Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy, que contribuiu para que este sonho se tornasse uma realidade.

## **Agradecimentos**

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus pela perseverança, força, proteção e resiliência.

Aos meus pais Sueli e José, e à minha irmã Taiza, pelo incentivo e por compreenderem com paciência as minhas ausências.

Aos meus amigos, por fazerem a minha vida mais leve. Pelo crescimento e aprendizado que cada um me proporciona. Pelo apoio, paciência, atenção e companheirismo.

Ao meu orientador Professor Doutor Moacir Fernandes de Godoy. Por ser exemplo de profissional, de educador e de pesquisador. Pela confiança e motivação, fazendo tudo ser mais simples e objetivo. Por sua orientação, sua compreensão e, sobretudo, sua amizade, eu agradeço e sempre agradecerei.

Aos meus eternos professores e amigos, por me ajudarem a ter certeza que ser professor é a escolha profissional que me fará acordar sempre com alegria para trabalhar.

À Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP, aos Professores e Secretaria do qualificado Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde pelo acolhimento, colaboração, incentivo e oportunidade.

Aos docentes que aceitaram serem examinadores na banca de qualificação e defesa, pelas suas contribuições.

A todos que de alguma forma contribuíram para a conclusão desta etapa do meu aprendizado.

“Não é o mais forte da espécie que sobrevive, nem o mais inteligente, mas  
o que mais se adapta às mudanças.”

Charles Darwin



## Lista de Figuras

Figura 1	Sistema Cynefin .....	15
Figura 2	Baixa correlação entre interações medicamentosas e a idade, o número de dias de hospitalização, número de medicamentos e número de interações potenciais, segundo o coeficiente de correlação de Pearson, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018 .....	34
Figura 3	Aplicabilidade do sistema Cynefin à abordagem do estudo ....	35

## Lista de Tabelas e Quadros

Tabela 1	Caracterização demográfica e clínica da amostra estudada, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.....	17
Tabela 2	Frequência dos fármacos prescritos de acordo com a classificação ATC, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.....	18
Tabela 3	Fármacos de baixo índice terapêutico identificados em prescrições para idosos hospitalizados com síndrome coronariana aguda, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.....	19
Tabela 4	Distribuição quantitativa, intensidade, mecanismo, base de dados e documentação das interações medicamentosas potenciais observadas no estudo.....	21
Tabela 5	Parâmetros laboratoriais bioquímicos relevantes em 119 idosos hospitalizados por Síndrome Coronariana Aguda, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.....	21
Tabela 6	Caracterização de 53 eventos adversos identificados em idosos hospitalizados por Síndrome Coronariana Aguda, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.....	22
Tabela 7	Caracterização demográfica, clínica e farmacoterapêutica dos pacientes com interações medicamentosas, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.....	24
Tabela 8	Distribuição quantitativa, intensidade, mecanismo, base de dados e documentação das interações medicamentosas comprovadas em idosos hospitalizados por Síndrome Coronariana Aguda, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018....	32
Tabela 9	Correlação entre o número de interações medicamentosas com a idade dos pacientes, o tempo de hospitalização, o número de medicamentos prescritos e o número de interações potenciais, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.....	33
Quadro 1	Resumo do sistema Cynefin.....	15
Quadro 2	Caracterização das reações adversas resultantes de interações medicamentosas identificadas no estudo (n=53), São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.....	27

## Lista de Abreviaturas

AI	Angina Instável
AAS	Ácido Acetilsalicílico
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical
CID	Classificação Internacional de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DRS	Departamento Regional de Saúde
EA	Evento Adverso
IAMSST	Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supradesnivelamento do Segmento ST
IAMCST	Infarto Agudo do Miocárdio Com Supradesnivelamento do Segmento ST
IM	Interação Medicamentosa
IMP	Interação Medicamentosa Potencial
MPII	Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos
RAM	Reação Adversa a Medicamento
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SUS	Sistema Único de Saúde
TAPD	Terapia Antiplaquetária Dupla

## Resumo

**Introdução:** As interações medicamentosas resultam em reações adversas ou na redução da efetividade da farmacoterapia, principalmente, em pacientes idosos polimedicados com síndrome coronariana aguda. Dessa forma, é necessário compreender o potencial de interações medicamentosas nas prescrições farmacológicas e a frequência em que realmente ocorrem. Pacientes idosos, com doenças graves e em ambiente de tratamento intensivo com uso de vários fármacos tipificam um exemplo claro de Sistema Complexo, possibilitando um olhar com base na Teoria do Caos e da Complexidade. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi identificar os fatores associados às interações medicamentosas potenciais e aos eventos adversos a medicamentos durante a hospitalização de pacientes idosos diagnosticados com síndrome coronariana aguda em um hospital de ensino, dentro do enfoque da Teoria do Caos. **Casuística e Método:** Trata-se de um estudo transversal e descritivo realizado em um hospital de ensino de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. A amostra foi composta por 119 pacientes idosos. Foi utilizado um instrumento de coleta de dados adaptado para o estudo. As interações medicamentosas potenciais foram identificadas e classificadas utilizando-se bases de dados informatizadas. Os eventos adversos foram caracterizados de acordo com a gravidade, relação temporal, causalidade de Naranjo, classificação da reação adversa a medicamento, interações como fator determinante e critério de rastreabilidade. A análise estatística utilizada foi a descritiva. **Resultados:** A mediana da idade dos idosos foi de 70 anos; 66 (55%) do sexo masculino. A mediana do número de medicamentos por prescrição foi de 11; 76% das prescrições apresentaram polifarmácia excessiva. Do total de idosos estudados, 30% apresentaram interações medicamentosas comprovadas. As

5.348 interações medicamentosas potenciais, em que os pacientes foram expostos, resultaram na ocorrência de 53 interações medicamentosas comprovadas. O número de interações medicamentosas variou de um a três, sendo que 6% dos pacientes que apresentaram interações medicamentosas comprovadas tiveram desfecho óbito e 94% alta hospitalar. Em relação à intensidade das interações medicamentosas comprovadas; 64% foram classificadas como moderadas e 30% como maiores. O mecanismo de ação predominante foi o farmacodinâmico (74%). No total, 53 eventos adversos foram identificados, sendo 53% moderados e 36% graves. Dos eventos adversos, 11% ocorreram em dois pacientes com desfecho óbito; portanto, classificados como letais. Todos os eventos foram considerados plausíveis de acordo com a relação temporal. A pontuação do algoritmo de Naranjo classificou 62% como resultado de causalidade possível por uma reação adversa a medicamento, 23% provável e 15% de causalidade definida. As reações adversas a medicamentos foram classificadas em: 91% do Tipo A e 9% do Tipo B. Foi possível elaborar graficamente uma rede de interações diversas caracterizando a rede de interações como sendo um Sistema Complexo. **Conclusões:** Este estudo evidenciou uma elevada frequência de interações medicamentosas potenciais entre idosos hospitalizados com síndrome coronariana aguda, embora com reduzida frequência de interações medicamentosas comprovadas quando comparada ao número de interações potenciais. No entanto, as reações adversas decorrentes das interações medicamentosas comprovadas ocorreram em um terço da amostra. A alta complexidade do Sistema permitiu inferir a possibilidade de ocorrência de diversos tipos de comportamentos emergentes.

**Palavras-chave:** Interações de Medicamentos; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Idosos; Síndrome Coronariana Aguda; Teoria do Caos.

### **Abstract**

**Introduction:** Drug interactions result in adverse reactions or ineffectiveness of pharmacotherapy, especially in elderly patients with poly medication with acute coronary syndrome. Thus, it is necessary to understand the potential for drug interactions in pharmacological prescriptions and the frequency at which they actually occur. Elderly patients, with serious illnesses and in an intensive care environment with the use of several drugs, typify a clear example of a Complex System, allowing a view based on the Chaos Theory and Complexity. **Objective:** The aim of this study was to identify the factors associated with potential drug interactions and adverse drug events during hospitalization of elderly patients and diagnosed with acute coronary syndrome in a teaching hospital within the focus of Complexity. **Patients and Methods:** This is a cross-sectional and descriptive study carried out at a teaching hospital in São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. The sample comprised 119 elderly patients. Data collection instrument adapted for the study was used. Potential drug interactions were identified and classified using computerized databases. Adverse events were characterized according to severity, temporal relationship, Naranjo's causality, classification of adverse drug reaction, interactions as a determining factor and traceability criteria. The statistical analysis used was descriptive. **Results:** The median age of the elderly was 70 years, 66 (55%) were male. The median number of drugs per prescription was 11, with 76% of prescriptions showing excessive polypharmacy.

Of the total elderlies studied, 30% had real drug interactions. The 5,348 potential drug interactions, in which patients were exposed, resulted in the occurrence of 53 real drug interactions. The median of actual drug interactions was the minimum of one and the maximum of three; 6% of patients who experienced real drug interactions had an outcome of death and 94% were discharged from hospital. Regarding the intensity of actual drug interactions, 64% were classified as moderate and 30% as major. The predominant mechanism of action was the pharmacodynamic (74%). In total 53 adverse events were identified, 53% moderate and 36% severe. Out of the adverse events, 11% occurred in two patients with death outcome, therefore, classified as lethal. All events were considered plausible according to the time relationship. Naranjo algorithm score classified 62% as a result of possible causality due to an adverse drug reaction, 23% probable and 15% defined causality. Adverse drug reactions were classified as: 55% Type B and 45% Type A. It was possible to graphically elaborate a network of diverse interactions characterizing the network of interactions as being a Complex System. **Conclusion:** This study showed a high frequency of potential drug interactions among hospitalized elderlies with acute coronary syndrome, although with a reduced frequency of real drug interactions when compared to the number of potential interactions. However, adverse reactions resulting from actual drug interactions occurred in one third of the sample. The high complexity of the System allowed inferring the possibility of the occurrence of several types of emergent behaviors.

**Keywords:** Drug Interactions; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Elderly; Acute Coronary Syndrome; Chaos Theory.

## 1. Introdução

Define-se interação medicamentosa (IM) como uma resposta farmacológica ou clínica à administração concomitante de dois ou mais fármacos, que seja divergente da resposta desencadeada por esses fármacos quando utilizados isoladamente. O termo Interação Medicamentosa Potencial (IMP) descreve interações entre medicamentos presentes na prescrição médica, previamente conhecidas e documentadas, mas que podem ou não ocorrer, exigindo monitoramento clínico e laboratorial.<sup>(1-2)</sup>

As interações medicamentosas podem resultar em uma consequência positiva ou negativa, dependendo de diversos fatores, como aqueles relacionados ao fármaco e ao paciente. As interações positivas ou benéficas são desejáveis para otimização da farmacoterapia e redução de reações adversas. Por outro lado, as interações negativas ou nocivas resultam na redução da efetividade da farmacoterapia ou em reações adversas, incluindo diversos relatos de óbitos, elevando os custos da terapia medicamentosa e colocando em risco a segurança do paciente, sendo necessário a identificação e o manejo adequados por meio da ação integrada entre farmacêuticos, médicos e enfermeiros.<sup>(3-6)</sup>

Quando as interações medicamentosas são suspeitas de causar dano ao paciente são classificadas como um evento adverso. O evento adverso (EA) é qualquer ocorrência desfavorável que ocorra durante o uso de um medicamento, não sendo, necessariamente, causada pelo medicamento em questão. A Reação Adversa a Medicamento (RAM) é caracterizada por qualquer reação nociva e não desejada que se apresente após a administração de um fármaco, nas doses normalmente utilizadas, inclusive para medicamentos profiláticos e utilizados em diagnósticos. O EA somente é considerado como uma RAM se for comprovada a sua causalidade, ou seja, afirmar que o medicamento consumido foi o responsável pela reação.<sup>(7-8)</sup>



A doença cardiovascular constitui uma condição comum de risco à vida com elevada morbidade e mortalidade em todo o mundo com a maior parte atribuível à doença cardíaca coronariana, sendo a Síndrome Coronariana Aguda (SCA) a manifestação clínica mais grave, um termo que inclui as condições de Angina Instável (AI), Infarto Agudo do Miocárdio Com Supradesnivelamento do Segmento ST (IAMCST) e Infarto Agudo do Miocárdio Sem Supradesnivelamento do Segmento ST (IAMSST).<sup>(9)</sup>

Com o envelhecimento da população, ocorre aumento do número de idosos acometidos por SCA. Esse grupo de pacientes, geralmente, apresenta doenças e polifarmácia concomitantes, sendo que o quadro de SCA eleva ainda mais o número de medicamentos prescritos, principalmente, durante a hospitalização. Pode acarretar problemas relacionados à farmacoterapia como as reações adversas, interações medicamentosas, problemas de adesão, e elevação de custos ao sistema de saúde. Além da fisiologia do envelhecimento com alterações renais, hepática, hipoalbuminemia, desidratação, fatores que podem acarretar reações adversas e intoxicações.<sup>(4,10-11)</sup>

A polifarmácia definida como o uso de vários fármacos simultaneamente é um dos principais fatores de risco para ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos. O risco de ocorrência aumenta com o uso de dois medicamentos, quadruplica quando este número aumenta para cinco, e eleva-se em até oito vezes nos casos em que são consumidos sete ou mais fármacos.<sup>(12-14)</sup>

Essa prática tem aumentado nas últimas décadas, e, continuará a aumentar à medida que as populações envelhecem e o número de pessoas com múltiplas condições de longo prazo aumenta. Tal como acontece com todas as áreas da Medicina, a saúde baseada em evidências tende a evoluir nessa área. Novas pesquisas sobre o impacto das intervenções nos pacientes com polifarmácia, como soluções tecnológicas e o uso de

diferentes grupos profissionais, são necessários para melhorar a base de evidências nesta área.<sup>(15)</sup>

A polifarmácia é uma realidade frequente na prática clínica atual, impulsionada pelo manejo de comorbidades múltiplas, especialmente em idosos. Dessa forma, expõe os pacientes a interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos. Verificam-se falhas na avaliação de quais medicamentos podem não ser benéficos e, portanto, interrompidos.<sup>(16)</sup>

Pesquisadores de um estudo brasileiro, realizado em Goiânia, entre 2009 e 2010, avaliaram as interações medicamentosas potenciais entre medicamentos utilizados por idosos. Os autores concluíram que a maior parte das interações potenciais estava relacionada a medicamentos rotineiramente utilizados e mais de um terço dos idosos foram expostos às interações maiores. Fármacos com baixo índice terapêutico foram envolvidos em várias interações, com maior risco de toxicidade. Os procedimentos de gerenciamento clínico recomendados foram o ajuste da dose e as alterações de dosagem, o controle dos níveis séricos de fármacos, o monitoramento das condições clínicas e laboratorial dos efeitos dos medicamentos em sistemas e órgãos específicos.<sup>(17)</sup>

Em Belo Horizonte, um estudo transversal analisou a ocorrência de reações adversas a medicamentos durante a hospitalização de idosos em um hospital de ensino. O estudo demonstrou alta prevalência de reações adversas a medicamentos entre idosos e uma associação positiva com o tempo de hospitalização. As reações adversas a medicamentos mais frequentes foram lesão renal aguda, hipotensão e reações cutâneas.<sup>(18)</sup> Outro estudo, realizado na mesma instituição, detectou associação positiva entre interações medicamentosas potenciais e internação por diagnóstico de doença do aparelho circulatório e número de medicamentos superior a 14.<sup>(19)</sup>

Outro estudo brasileiro, no Estado do Paraná, realizou uma análise documental de reações adversas em pacientes hospitalizados em um hospital de ensino, utilizando critérios de rastreabilidade como ferramenta. Os pesquisadores concluíram que 1/6 dos pacientes hospitalizados apresentaram eventos adversos a medicamentos, constatando que a quantidade de medicamentos prescritos e o tempo de hospitalização favorecem a ocorrência dos eventos.<sup>(20)</sup>

Um estudo venezuelano, transversal, descritivo e observacional, investigou as interações medicamentosas teóricas em pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares. Verificou que 85% das interações identificadas apresentaram mecanismo geral farmacocinético envolvendo a etapa de biotransformação, e a outra parte relacionava-se ao processo farmacodinâmico, sinergismo. A maioria das interações envolviam antiplaquetários, anticoagulantes e hipolipemiantes. Os pesquisadores concluíram que o número de interações medicamentosas potenciais aumenta com o número de medicamentos prescritos.<sup>(4)</sup>

Um estudo indiano que analisou as interações medicamentosas potenciais teóricas em pacientes hospitalizados em unidade cardiológica, identificou 70% das interações classificadas como maior intensidade. A maioria envolvia fármacos antiplaquetários, e verificou correlação positiva entre o número de medicamentos prescritos e a frequência de interações medicamentosas potenciais.<sup>(11)</sup>

Um estudo alemão, realizado em um hospital de ensino, verificou a atuação do farmacêutico na reconciliação da medicação, análise da segurança da farmacoterapia e levantamento de problemas relacionados aos medicamentos. O estudo identificou dois problemas relacionados aos medicamentos por paciente, principalmente associados ao número de medicamentos e à idade; as interações medicamentosas corresponderam a 34%.<sup>(21)</sup>

Um estudo sueco, realizado por farmacêuticos clínicos entre os anos de 2015 e 2016, investigou a prevalência e os tipos de problemas relacionados aos medicamentos e fatores associados nos pacientes hospitalizados em um hospital de ensino. Os farmacêuticos clínicos identificaram 66% de problemas relacionados aos medicamentos, dentre eles, o uso inadequado e as interações medicamentosas envolvendo principalmente os fármacos que atuam no sistema cardiovascular.<sup>(6)</sup>

Um estudo inglês que avaliou o trabalho colaborativo entre médicos e farmacêuticos em idosos expostos à polifarmácia destaca os potenciais benefícios do trabalho em conjunto desses profissionais, iniciando-se nos últimos anos da graduação na identificação de prescrições inconsistentes e interações medicamentosas que requerem maior avaliação interprofissional.<sup>(22)</sup>

A Teoria do Caos relaciona-se aos padrões e leis considerados simples, mas que direcionam uma série de fenômenos complexos. Técnicas lineares e não lineares da Teoria do Caos podem ser aplicadas na avaliação em diferentes situações, doenças e faixas etárias, propiciando um melhor entendimento do equilíbrio entre ordem e desordem.<sup>(23-24)</sup>. Portanto, justifica-se a ligação da presente pesquisa com a 'Teoria do Caos Aplicada à Medicina'.

Baseado no exposto, verifica-se que a grande maioria dos estudos, principalmente, aqueles realizados nos países onde a Farmácia Clínica ainda se desenvolve, aborda somente a identificação de interações medicamentosas potenciais teóricas, mas não verifica a ocorrência real dessas interações que resultam em eventos adversos clinicamente importantes.

## **1.1 Objetivos**

O objetivo deste estudo foi identificar os fatores associados às interações medicamentosas e aos eventos adversos a medicamentos, em situação de mundo real, durante a hospitalização de pacientes idosos diagnosticados com SCA em um hospital de ensino de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. Além disso, com base nos resultados, caracterizar graficamente a complexidade do sistema e inferir a possibilidade de ocorrência de diversos tipos de comportamentos emergentes.

## **2. Casuística e Método**

### **2.1 Delineamento do estudo**

O delineamento deste estudo é transversal e descritivo. Nas investigações com delineamento transversal; as variáveis são identificadas em um ponto no tempo e as relações entre as mesmas são determinadas.<sup>(25)</sup>

### **2.2 Local do estudo**

O estudo foi realizado na unidade cardiológica de um hospital filantrópico quaternário de São José do Rio Preto, São Paulo, que realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência. É referência no sistema municipal e estadual de Saúde no atendimento aos pacientes portadores de SCA.

Integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS), o hospital é centro de referência direta para uma região que compreende 102 municípios e mais de dois milhões de habitantes, sob a administração do Departamento Regional de Saúde XV (DRS XV), sediada em São José do Rio Preto e também referência em alta complexidade para todos os estados brasileiros e recebe todos os anos, pacientes de todas as regiões do Brasil.

A prescrição médica é informatizada, no entanto, o prontuário é misto, ou seja, uma parte eletrônica e a outra parte impressa. O sistema de distribuição de medicamentos é individualizado direto e por turno. A administração de medicamentos é realizada pela equipe de enfermagem responsável pelo cuidado ao paciente.

### **2.3 Casuística**

No total, 119 pacientes com idade igual ou acima de 60 anos, independentemente do sexo, foram incluídos neste estudo por meio de amostragem consecutiva. Pacientes com diagnóstico inconclusivo de SCA de acordo com a 4ª definição universal do infarto do miocárdio foram excluídos do estudo. Foram analisados os prontuários de cada paciente incluído durante todo o período de hospitalização na unidade cardiológica clínica do SUS, entre abril e julho de 2018.

### **2.4 Aspectos éticos**

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), sob o parecer número 2.274.053 (Anexo 1). Não ocorrendo intervenção direta com os pacientes ou profissionais de saúde, foi autorizada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo CEP. O risco da exposição dos dados dos pacientes contidos nos prontuários foi controlado, preservando-se a identificação durante todas as etapas da pesquisa.

### **2.5 Procedimento de coleta de dados**

O tipo de coleta de dados utilizado foi a análise documental, consistindo na revisão retrospectiva dos prontuários selecionados. Foram coletadas nos prontuários as informações relativas à: características demográficas e clínicas dos pacientes, farmacoterapia e aspectos da história clínica, relevantes para investigação de eventos adversos a medicamentos. Para obter essas informações foram consultados os seguintes

documentos ou seções do prontuário: registro de admissão na unidade, anamnese, evolução do paciente, anotações de enfermagem, resultados de exames laboratoriais e prescrições.<sup>(25-26)</sup>

## **2.6 Instrumento para coleta e análise de dados**

Foi utilizado, para a operacionalização da coleta de dados o instrumento 'Identificação e análise de Interações Medicamentosas e Eventos Adversos a Medicamentos' (Apêndice A). Este instrumento é baseado nos critérios empregados na avaliação de eventos adversos em hospitais e em modelos de formulários de farmacovigilância hospitalar disponíveis na literatura, e adaptado para este estudo de acordo com o perfil da amostra estudada.<sup>(7,18,20-21,27-29)</sup>

O referido instrumento é constituído por sete seções:

I. Caracterização demográfica e clínica dos pacientes: composta de variáveis categóricas e variáveis quantitativas discretas. As variáveis categóricas coletadas foram: sexo, tipo de tratamento, desfecho (alta hospitalar ou óbito) e diagnóstico de SCA de acordo com a Classificação Internacional de Doenças CID-10. As variáveis quantitativas foram: idade e tempo de internação (diferença entre as datas de alta e de internação).

II. Prescrição: as variáveis categóricas coletadas foram: nome do medicamento, dose, via e posologia.

III. Interações Medicamentosas Potenciais Teóricas: as Interações Medicamentosas Potenciais Teóricas foram identificadas através das bases de dados informatizados Micromedex®, Drugs.com® e Medscape®.<sup>(30-32)</sup> As variáveis categóricas coletadas foram: interação, intensidade, mecanismo, base de dados e documentação.



IV. Sinais Vitais: foram coletados os sinais vitais clinicamente significantes inseridos pela equipe de enfermagem no item 'Sinais Vitais' do prontuário eletrônico.

V. Parâmetros laboratoriais: foram coletados os resultados dos exames laboratoriais presentes nos laudos laboratoriais do prontuário eletrônico.

VI. Eventos: foram verificados nos prontuários os eventos possivelmente decorrentes das interações medicamentosas. Estes eventos são baseados nos critérios de rastreabilidade do Institute for Healthcare Improvement, e adaptados a partir do perfil de pacientes da amostra estudada.<sup>(26)</sup>

VII. Causalidade: abrange as seguintes variáveis categóricas: EA (definido como qualquer ocorrência desfavorável que ocorra durante o uso de um medicamento, não sendo, necessariamente, causada pelo medicamento em questão), medicamento suspeito, gravidade, relação temporal, causalidade de acordo com o algoritmo de Naranjo (Anexo 2), classificação da RAM e interação como fator determinante.<sup>(33)</sup>

## **2.7 Perfil da farmacoterapia**

Os fármacos prescritos foram categorizados de acordo com os grupos anatômicos e terapêuticos da classificação Anatomical Therapeutical Chemical (ATC).<sup>(34)</sup>

A polifarmácia foi classificada, de acordo com o número de medicamentos presentes nas prescrições, em: leve (de dois a três medicamentos), moderada (de quatro a cinco medicamentos), elevada (de seis a 10 medicamentos) e excessiva (acima de 10 medicamentos).<sup>(12-14)</sup>

Para conhecer o perfil de segurança dos medicamentos utilizados na unidade estudada foram identificados os Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos (MPII), de acordo com os critérios de Consenso Brasileiro de MPII, elaborado e validado a

partir dos critérios de Beers e STOPP e, fármacos com baixo índice terapêutico. Essas variáveis visaram conhecer o perfil de segurança e farmacoterápico. Esses fármacos são descritos na Literatura como fatores relacionadas à ocorrência de interações medicamentosas.<sup>(35-37)</sup>

## **2.8 Identificação de eventos adversos a medicamentos**

A identificação de eventos adversos a medicamentos foi realizada, segundo o instrumento de monitorização e adotando critérios de rastreabilidade de medicamentos. Trata-se de um instrumento baseado na coleta de dados de pacientes hospitalizados. A informação é obtida do prontuário do paciente. É considerado método adequado para investigações científicas que buscam identificar reações adversas a medicamentos em uma unidade específica e por um tempo determinado; também é empregado em programas de farmacovigilância hospitalar.<sup>(5,7,20)</sup>

Os critérios de rastreabilidade, para a detecção de eventos adversos a medicamentos são as informações clínicas relativas à assistência ao paciente, que indicam com probabilidade razoável que um evento ocorreu ou está ocorrendo. Por exemplo, prescrição de vitamina K nos casos de sangramento pelo uso de anticoagulantes e antiplaquetários; prescrição de cloreto de potássio devido hipocalemia decorrente do uso de fármacos depletors de potássio.<sup>(7-8,27)</sup>

Para identificação dos eventos adversos a medicamentos ocorridos durante a internação foram coletados dados das seguintes seções do prontuário: anotações de evolução clínica do paciente, exames laboratoriais, anotações de Enfermagem e as prescrições. A consulta a essas seções visa a identificação dos critérios de rastreabilidade,

parâmetros clínicos, sintomas, queixas, complicações e ocorrências relatadas nos prontuários, que podem ser interpretados como eventos adversos a medicamentos.

As reações adversas a medicamentos com causalidade, determinada pelo algoritmo de Naranjo como duvidosas não foram incluídas na investigação, pois referem-se aos eventos, cuja relação causal pode ser improvável porque o medicamento envolvido não pode ser determinado com certeza ou porque doenças subjacentes podem propiciar explicações plausíveis.<sup>(33)</sup>

A gravidade dos eventos adversos a medicamentos foi classificada em: (1) Leve - não requer tratamento específico ou antídoto e não é necessário suspender o medicamento; (2) Moderado - exige modificação da terapêutica medicamentosa e apesar de não ser necessário suspender o medicamento pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico; (3) Grave - potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico e contribui para o prolongamento da internação, e (4) Letal - contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente<sup>(7)</sup>.

A análise de causalidade foi realizada empregando um instrumento utilizado em farmacovigilância, qual seja o Algoritmo de Naranjo (Anexo 2); empregado em outras investigações de eventos adversos a medicamentos. A causalidade é a probabilidade de uma RAM ser consequência do uso de um medicamento, quando se refere a um caso individual. É um julgamento clínico, sem necessariamente ter a certeza sobre as causas, mas baseado nos critérios preditivos (conhecimento prévio), temporal e diagnóstico.<sup>(33)</sup>

As reações adversas a medicamentos foram classificadas, segundo a sistemática de Rawlins e Thompson, em: (1) reações dose dependentes (Tipo A) - geralmente caracterizadas por efeito aumentado de uma ação do fármaco, previsível a partir da ação farmacológica, e (2) reações dose independentes (Tipo B) - inesperadas e não são, com facilidade, farmacologicamente previsíveis.<sup>(38)</sup>

## **2.9 Organização dos dados**

As informações coletadas foram digitadas em um banco de dados criado no software Microsoft Excel®, 2010. Para classificar os medicamentos e as interações detectadas, os dados foram organizados em Tabelas, segundo o modelo relacional. O modelo relacional distribui as informações em várias Tabelas relacionadas entre si, evitando a digitação repetitiva, que pode gerar erros de digitação e a criação desnecessária de campos para abrigar a informação.

## **2.10 Análise estatística**

Foi promovida uma análise descritiva visando caracterizar as características demográficas e clínicas dos pacientes, o perfil da farmacoterapia, a ocorrência de eventos adversos a medicamentos, interações medicamentosas e reações adversas a medicamentos. As variáveis contínuas sem distribuição Gaussiana foram atribuídas como mediana. As variáveis categóricas foram apresentadas como números e proporções (%). O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para análise das correlações. Em todas as circunstâncias, um valor de  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente relevante. As análises foram realizadas no Stats Direct Statistical Software versão 1, 9, 15 (05/05/2002).

## **2.11 Acomodação da situação de estudo dentro da conceituação de Sistemas Complexos e da Teoria do Caos**

Sistemas complexos são regidos por comportamento não linear. Comportamentos não lineares são descritos como grandezas que evoluem ao decorrer do tempo com difícil previsibilidade, de maneira irregular e aperiódica. A interação entre os sistemas complexos é responsável pelo surgimento de ambientes de complexidade, que apresentam comportamentos passíveis de serem explicados pela Teoria do Caos. Ademais, incluem-se como aspectos fundamentais do Caos, a mudança e o tempo.<sup>(39)</sup>

Dessa forma, baseado nos conceitos básicos supracitados sobre sistemas complexos, sugere-se neste estudo que a abordagem da polifarmácia em idosos com doença grave (SCA) e comorbidades, associada ao ambiente hospitalar, interage de forma dinâmica, determinista, não linear e com consequências sensivelmente dependentes de condições iniciais, às interações medicamentosas comprovadas clínica ou laboratorialmente. Portanto, é possível argumentar a relação desta abordagem à Teoria do Caos, por meio do sistema Cynefin.<sup>(39-40)</sup>

O sistema Cynefin, originalmente criado para apoiar a tomada de decisões em gerenciamento, é um conceito, também, aplicável em situações nas quais a complexidade desafia a percepção, a previsibilidade e a capacidade de decisão.<sup>(41-42)</sup>

Na Figura 1, na página a seguir, é possível verificar o padrão do sistema Cynefin, identificando as suas quatro possibilidades (complexo, caótico, complicado e simples) e a ligação com a desordem.<sup>(43)</sup>



**Figura 1.** Sistema Cynefin.<sup>(43)</sup>

**Quadro 1.** Resumo do sistema Cynefin.<sup>(41)</sup>

Domínio	Previsibilidade	Causa e efeito?	Tipo de prática	Estratégia
Simple	Estável e previsível por todos	Causa e efeito claros	Uma resposta certa	Perceber Categorizar Responder
Complicado	Estável e previsível por especialistas	Forte ligação entre causa e efeito	Várias respostas certas	Perceber Analisar Responder
Complexo	Imprevisível	Ligação fraca entre causa e efeito	Sem respostas certas	Explorar Perceber Responder
Caótico	Turbulento	Nenhuma ligação direta entre causa e efeito	Procura de uma resposta	Agir Perceber Responder

### 3. Resultados

A amostra estudada abrangeu 119 idosos hospitalizados em unidade cardiológica com diagnóstico de SCA, sendo 66 (55%) do sexo masculino. A mediana da idade foi de 70, mínimo de 60 e máximo de 92 anos. O tempo de hospitalização variou de dois a 25 dias. O diagnóstico mais frequente foi a AI (63%). A maioria dos idosos recebeu angioplastia coronária transluminal percutânea (59%) e para 39% foi indicado somente o tratamento clínico.

A mediana do número de medicamentos por prescrição foi de 11, mínimo de três e máximo de 23 medicamentos, sendo que 76% das prescrições apresentaram polifarmácia excessiva com 10 ou mais fármacos prescritos.

Do total de idosos estudados; 36 (30%) apresentaram interações medicamentosas. Foram constatados dois óbitos, com 98% (117/119) de altas hospitalares.

Uma descrição mais detalhada da amostra estudada está descrita na Tabela 1.

**Tabela 1.** Caracterização demográfica e clínica da amostra estudada, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
Número de pacientes	119
Idade (em anos)	
Mediana da idade	70
Idade mínima	60
Idade máxima	92
Sexo	
Homens	66 (55%)
Mulheres	53 (45%)
Dias de hospitalização na unidade	
Mediana de dias de hospitalização	13
Mínimo de dias de hospitalização	02
Máximo de dias de hospitalização	25
Diagnóstico	
Angina instável	75 (63%)
IAMSST	28 (24%)
IAMCST	16 (13%)
Tipo de Tratamento	
Angioplastia	70 (59%)
Clínico	47 (39%)
CABG	02 (2%)
Medicamentos por prescrição	
Mediana de medicamentos em prescrição	11
Número mínimo de medicamentos em prescrição	03
Número máximo de medicamentos em prescrição	23
Ocorrência de interações medicamentosas	
Ausentes	83 (70%)
Presentes	36 (30%)
Desfecho	
Alta hospitalar	117 (98%)
Óbito intra-hospitalar	02 (2%)



A Tabela 2, apresentada a seguir, mostra a classificação dos fármacos de acordo com o primeiro nível da classificação ATC. Observa-se que os fármacos do grupo C foram os mais prescritos.

**Tabela 2.** Frequência dos fármacos prescritos de acordo com a classificação ATC, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.

<b>ATC</b>	<b>Classe Terapêutica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
C	Sistema cardiovascular	2594	35
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos	1657	22
A	Trato gastrointestinal e metabolismo	1510	20
N	Sistema nervoso	900	12
R	Sistema respiratório	304	5
J	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	167	3
H	Medicamentos hormonais sistêmicos	91	2
L	Antineoplásicos e imunomoduladores	30	0,5
G	Sistema genitourinário e hormônios sexuais	11	0,35
M	Sistema musculo esquelético	2	0,15
<b>Total</b>		<b>7266</b>	<b>100,00</b>

\*ATC - Anatomical Therapeutic Chemical.

Dentre os fármacos prescritos para os idosos deste estudo, foram identificados aqueles como sendo de baixo índice terapêutico descritos na Tabela 3, a seguir. No total, 16% das prescrições continham fármacos de baixo índice terapêutico. Os fármacos de baixo índice terapêutico envolvidos com interações medicamentosas e reações adversas, neste estudo, foram: amiodarona, fenitoína e digoxina.

**Tabela 3.** Fármacos de baixo índice terapêutico identificados em prescrições para idosos hospitalizados com síndrome coronariana aguda, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.

<b>Fármacos com baixo índice terapêutico</b>	<b>Número de prescrições</b>	<b>%</b>
Amiodarona	34	7
Fenitoína	14	3
Digoxina	10	2
Tacrolimus	8	1
Varfarina	8	1
Clindamicina	5	0,75
Carbamazepina	2	0,5
Ácido valpróico	2	0,5
Clonidina	1	0,25
Não classificados com baixo índice terapêutico	523	84
<b>Total</b>	<b>607</b>	<b>100</b>

Os MPII deste estudo foram classificados de acordo com os critérios do Consenso Brasileiro de MPII e de Beers/STOPP. São apresentados no manuscrito do artigo a ser enviado a periódico para publicação, contido no Apêndice B da presente Tese. Os MPII envolvidos com interações medicamentosas e reações adversas, neste estudo, foram: analgésico opioide (fentanil), antiarrítmico (amiodarona), anticoagulantes (heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular), anticonvulsivante (fenitoína), antiplaquetários (AAS e clopidogrel), antiemético (metoclopramida), benzodiazepínico (midazolam), betabloqueadores (atenolol, bisoprolol e carvedilol), bloqueador do canal de cálcio (diltiazem), diuréticos (furosemida, espironolactona e hidroclorotiazida), glicocorticoides (hidrocortisona e prednisona), inibidor da bomba de prótons (omeprazol), inibidor seletivo da recaptação da serotonina (citalopram) e nitrato (nitroglicerina).

Um total de 10.162 interações medicamentosas potenciais foram identificadas em 607 prescrições analisadas, durante todo o período de hospitalização de 119 idosos hospitalizados com SCA, sendo que 99% das prescrições continham pelo menos uma interação potencial e todos os pacientes foram expostos. A mediana foi de 15, mínimo de um e máximo de 53 interações potenciais nas prescrições.

Em relação à intensidade das interações medicamentosas potenciais, 6.504 (64%) foram classificadas como moderadas e 2.566 (25%) como maiores. O mecanismo de ação predominante das interações estudadas foi o farmacodinâmico (n=7.418; 73%), sendo o farmacocinético (n=2.744; 27%).

A base de dados que mais identificou as interações medicamentosas potenciais foi o Drugs.com® (87%), seguido pelo Micromedex® (61%) e Medscape® (60%). O Micromedex® classificou a relevância da documentação das interações potenciais como sendo boa (24%), seguida pela relevância razoável (22%) e excelente (15%).

Uma descrição mais detalhada das interações medicamentosas potenciais identificadas está descrita na Tabela 4, apresentada na página seguinte.

**Tabela 4.** Distribuição quantitativa, intensidade, mecanismo, base de dados e documentação das interações medicamentosas potenciais observadas no estudo.

<b>Interações Medicamentosas Potenciais</b>	<b>Valores</b>
Total de IMP em prescrição	10162
Mediana	15
Número mínimo de IMP	01
Número máximo de IMP	53
Intensidade das IMPT em prescrições	
Maiores/Contraindicadas	2566 (25%)
Moderadas	6504 (64%)
Menores	1092 (11%)
Mecanismo	
Farmacodinâmico	7418 (73%)
Farmacocinético	2744 (27%)
Base de dados	
Micromedex®	6227 (61%)
Drugs.com®	8795 (87%)
Medscape®	6125 (60%)
Relevância da documentação	
Excelente	1557 (15%)
Boa	2412 (24%)
Razoável	2258 (22%)
Não classificada	3935 (39%)

IMP: interações medicamentosas potenciais

A partir da avaliação dos resultados dos exames laboratoriais presentes nos laudos do prontuário eletrônico dos pacientes, identificou-se os parâmetros bioquímicos descritos na Tabela 5, a seguir. Observa-se alterações de creatinina sérica em 15% dos pacientes, seguido por hipocalcemia (11%) e hipercalemia (5%).

**Tabela 5.** Parâmetros laboratoriais bioquímicos relevantes em 119 idosos hospitalizados por Síndrome Coronariana Aguda, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.

Creatinina sérica	
Normal	94 (79%)
Alterada	18 (15%)
Não monitorada	07 (6%)
Potássio sérico	
Hipocalcemia	13 (11%)
Normal	74 (62%)
Hipercalemia	06 (5%)
Não monitorado	26 (22%)

Além das alterações laboratoriais identificadas, também foram observados outros eventos adversos. No total, 53 eventos adversos foram identificados, sendo 28 (53%) moderados e 19 (36%) graves. Seis (11%) eventos adversos ocorreram em dois pacientes com desfecho óbito, sendo, portanto, classificados como letais. Todos os eventos foram considerados plausíveis de acordo com a relação temporal.

A pontuação do algoritmo de Naranjo classificou 33 (62%) como resultado de causalidade possível por uma RAM, 12 (23%) provável e oito (15%) de causalidade definida.

As reações adversas a medicamentos foram classificadas em: 91% (n=48) do Tipo B (reações doses independentes, de baixa incidência e difícil previsão) e 9% (n=5) do Tipo A (reações doses dependentes e previsíveis a partir da ação farmacológica).

Uma descrição mais detalhada dos eventos adversos identificados está descrita na Tabela 6, apresentada a seguir.

**Tabela 6.** Caracterização de 53 eventos adversos identificados em idosos hospitalizados por Síndrome Coronariana Aguda, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.

Gravidade	
Letal	06 (11%)
Grave	19 (36%)
Moderada	28 (53%)
Relação temporal	
Plausível	53 (100%)
Causalidade de Naranjo	
Definida	08 (15%)
Provável	12 (23%)
Possível	33 (62%)
Classificação	
Reação adversa a medicamento Tipo A	48 (91%)
Reação adversa a medicamento Tipo B	05 (9%)

Neste estudo, ocorreu a frequência de 53 interações medicamentosas, durante todo o período de hospitalização de 36 idosos hospitalizados com SCA. Dessa forma, partindo da amostra inicial de 119 pacientes expostos às interações medicamentosas potenciais; 30% (n= 36) apresentaram reações adversas resultantes de interações medicamentosas que realmente ocorreram.

Dos pacientes que apresentaram interações medicamentosas, 21 (58%) eram do sexo masculino. A mediana da idade foi de 73, mínimo de 62 e máximo de 92 anos. O tempo de hospitalização variou de dois a 25 dias. O diagnóstico mais frequente foi a AI (50%). A maioria dos idosos recebeu angioplastia (53%) e para 47% foi indicado somente o tratamento clínico.

A mediana do número de medicamentos por prescrição foi de 13, sendo que 92% das prescrições apresentaram polifarmácia excessiva com 10 ou mais medicamentos prescritos.

As 5.348 interações medicamentosas potenciais, que os pacientes deste estudo foram expostos, resultaram em 53 interações medicamentosas com manifestações clínicas comprovadas. Portanto, a ocorrência de interações, que realmente ocorreram, correspondeu a 1% do total de interações medicamentosas potenciais. A mediana de interações medicamentosas comprovadas foi de um, mínimo de um e máximo de três.

Dois (6%) pacientes que apresentaram interações medicamentosas comprovadas tiveram desfecho óbito e, 34 (94%) alta hospitalar. Uma descrição mais detalhada dos pacientes com interações medicamentosas está descrita na Tabela 7, apresentada na página seguinte.

**Tabela 7.** Caracterização demográfica, clínica e farmacoterapêutica dos pacientes com interações medicamentosas, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.

<b>Características</b>	<b>Valores</b>
Número de pacientes com interações medicamentosas	36
Idade (em anos)	
Mediana da idade	73
Idade mínima	62
Idade máxima	92
Sexo	
Homens	21 (58%)
Mulheres	15 (42%)
Dias de hospitalização na unidade	
Mediana de dias de hospitalização	08
Mínimo de dias de hospitalização	02
Máximo de dias de hospitalização	25
Diagnóstico	
Angina instável	18 (50%)
IAMSST	12 (33%)
IAMCST	06 (17%)
Tipo de Tratamento	
Angioplastia	19 (53%)
Clínico	17 (47%)
Número de medicamentos prescritos	3476
Mediana do número de medicamentos prescritos	13
Mínimo de medicamentos por prescrição	03
Máximo de medicamentos por prescrição	22
Número de interações medicamentosas potenciais nas prescrições	5348
Mediana do número de interações potenciais	136
Mínimo de interações potenciais	09
Máximo de interações potenciais	434
Número de interações medicamentosas nos pacientes	53
Mediana do número de interações medicamentosas	01
Mínimo de interações medicamentosas	01
Máximo de interações medicamentosas	03
Desfecho	
Alta hospitalar	34 (94%)
Óbito intra-hospitalar	02 (6%)

Os eventos adversos que foram confirmados como reações adversas resultantes de interações medicamentosas foram: alterações psicomotoras, bradicardia, broncoespasmo, diarreia, dor abdominal, hipercalemia, hipocalemia, hiponatremia, hipotensão postural, instabilidade hemodinâmica, náuseas, nefrotoxicidade, pirose,

prolongamento do intervalo QT e arritmia, rabdomiólise, sangramentos (gastrointestinal, hematoma e hematúria) e tromboembolismo venoso.

Os fármacos envolvidos com as reações adversas foram: ácido acetilsalicílico (AAS), amiodarona, atenolol, atorvastatina, bisoprolol, carvedilol, citalopram, clopidogrel, digoxina, enalapril, espironolactona, fenitoína, furosemida, heparina (baixo peso molecular), hidroclorotiazida, losartana, nitroglicerina e paracetamol.

As interações como fator determinante das reações adversas foram: AAS X diltiazem; AAS X metoclopramida; amiodarona X atenolol; amiodarona X formoterol/furosemida/salbutamol; atenolol X hidroclorotiazida; atorvastatina X claritromicina; atorvastatina X diltiazem/omeprazol; bisoprolol X anlodipina/furosemida; bisoprolol X salbutamol; carvedilol X omeprazol; citalopram X AAS/clopidogrel/enoxaparina; clopidogrel X omeprazol/atorvastatina; digoxina X atorvastatina/carvedilol/enalapril/espironolactona/omeprazol; enalapril X espironolactona; enalapril X furosemida; enalapril X heparina; enalapril X hidroclorotiazida; espironolactona X enalapril; fenitoína X clopidogrel; furosemida X atenolol/bisoprolol/carvedilol; furosemida X hidrocortisona; furosemida X nimodipina; furosemida X prednisona; heparina X ácido acetilsalicílico/clopidogrel; hidroclorotiazida X citalopram; losartana X espironolactona; losartana X omeprazol; nitroglicerina X AAS/enalapril/furosemida; nitroglicerina X enalapril/fentanil/midazolam; paracetamol X metoclopramida.

Os critérios de rastreabilidade das reações adversas foram: digoxinemia, dosagem de creatinina sérica e avaliação da taxa de filtração glomerular, dosagem de potássio sérico, eletrocardiograma, monitoramento da frequência cardíaca, monitoramento da pressão arterial e avaliação do risco de queda, monitoramento de sinais e sintomas de rabdomiólise e avaliação laboratorial de creatinofosfoquinase, monitoramento de sinais e sintomas de sangramento, avaliação laboratorial da coagulação e do plaquetograma,



monitoramento de prescrição de vitamina K, monitoramento de sinais e sintomas de tromboembolismo venoso, avaliação laboratorial da coagulação e do plaquetograma.

Uma descrição mais detalhada da caracterização das reações adversas resultantes de interações medicamentosas identificadas no estudo está descrita no Quadro 2.

**Quadro 2.** Caracterização das reações adversas resultantes de interações medicamentosas identificadas no estudo (n=53), São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.

Evento adverso	n	Medicamento envolvido	Gravidade	Relação temporal	Causalidade de Naranjo	Classificação da RAM	Interação como fator determinante	Critério de rastreabilidade
Alterações psicomotoras	1	Fenitoína	Grave	Plausível	Provável	Tipo A	Fenitoína X clopidogrel: aumento da toxicidade da fenitoína por inibição enzimática do citocromo P450	Monitoramento de sintomas
Alterações psicomotoras	1	Espironolactona	Grave	Plausível	Possível	Tipo B	Losartana X espironolactona: risco de hipercalemia com alterações psicomotoras	Monitoramento de sintomas
Bradicardia	1	Amiodarona	Moderada	Plausível	Provável	Tipo A	Amiodarona X atenolol: sinergismo, risco de cardiotoxicidade com bradicardia	ECG, frequência cardíaca
Bradicardia	1	Carvedilol	Letal	Plausível	Possível	Tipo A	Carvedilol X omeprazol: aumento do nível sérico e do efeito do carvedilol por inibição enzimática do citocromo P450	ECG, frequência cardíaca
Broncoespasmo	1	Bisoprolol	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Bisoprolol X salbutamol: antagonismo e risco de broncoespasmo	Monitoramento de sintomas
Diarreia	1	Digoxina	Moderada	Plausível	Definida	Tipo A	Digoxina X atorvastatina, carvedilol, enalapril, espironolactona e omeprazol: aumento do nível sérico e do efeito da digoxina (risco de intoxicação digitálica)	Digoxinemia
Dor abdominal	1	Digoxina	Moderada	Plausível	Definida	Tipo A	Digoxina X atorvastatina, carvedilol, enalapril, espironolactona e omeprazol: aumento do nível sérico e efeito da digoxina (risco de intoxicação digitálica)	Digoxinemia
Hipercalemia	4	Espironolactona	Grave	Plausível	Provável	Tipo A	Espironolactona X enalapril: risco de hipercalemia	Dosagem de potássio sérico
Hipercalemia	1	Enalapril	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Enalapril X heparina: risco de hipercalemia	Dosagem de potássio sérico

Continuação do Quadro 2								
Evento adverso	n	Medicamento envolvido	Gravidade	Relação temporal	Causalidade de Naranjo	Classificação da RAM	Interação como fator determinante	Critério de rastreabilidade
Hipocalemia	6	Furosemida	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Furosemida X atenolol, bisoprolol, carvedilol: risco de hipocalemia	Dosagem de potássio sérico
Hipocalemia	1	Furosemida	Letal	Plausível	Possível	Tipo A	Furosemida X hidrocortisona: risco de hipocalemia	Dosagem de potássio sérico
Hipocalemia	1	Furosemida	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Furosemida X prednisona: risco de hipocalemia	Dosagem de potássio sérico
Hiponatremia	1	Hidroclorotiazida	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Hidroclorotiazida X citalopram: aumento do risco de hiponatremia	Dosagem de sódio sérico
Hipotensão postural	1	Nitroglicerina	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Nitroglicerina X enalapril, fentanil, midazolam: efeitos aditivos sobre a pressão arterial e risco de hipotensão postural	Monitoramento da pressão arterial e avaliação do risco de queda
Instabilidade hemodinâmica	2	Nitroglicerina	Letal	Plausível	Possível	Tipo A	Nitroglicerina X ácido acetilsalicílico, enalapril, furosemida: aumento do efeito hipotensor da nitroglicerina	Monitoramento da pressão arterial
Náuseas	1	Digoxina	Leve	Plausível	Definida	Tipo A	Digoxina X atorvastatina, carvedilol, enalapril, espironolactona e omeprazol: aumento do nível sérico e do efeito da digoxina (risco de intoxicação digitálica)	Digoxinemia
Nefrotoxicidade	2	Enalapril	Grave	Plausível	Provável	Tipo A	Enalapril X espironolactona: risco de nefrotoxicidade	Dosagem de creatinina sérica e avaliação da taxa de filtração glomerular
Nefrotoxicidade	2	Enalapril	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Enalapril X hidroclorotiazida: risco de nefrotoxicidade	Dosagem de creatinina sérica e avaliação da taxa de filtração glomerular

Continuação do Quadro 2								
Evento adverso	n	Medicamento envolvido	Gravidade	Relação temporal	Causalidade de Naranjo	Classificação da RAM	Interação como fator determinante	Critério de rastreabilidade
Nefrotoxicidade	1	Enalapril	Letal	Plausível	Possível	Tipo A	Enalapril X furosemida: risco de nefrotoxicidade	Dosagem de creatinina sérica e avaliação da taxa de filtração glomerular
Nefrotoxicidade	1	Enalapril	Grave	Plausível	Possível	Tipo A	Enalapril X furosemida: risco de nefrotoxicidade	Dosagem de creatinina sérica e avaliação da taxa de filtração glomerular
Nefrotoxicidade	1	Enalapril	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Enalapril X furosemida: risco de nefrotoxicidade	Dosagem de creatinina sérica e avaliação da taxa de filtração glomerular
Nefrotoxicidade	1	Furosemida	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Furosemida X nimodipina: risco de nefrotoxicidade	Dosagem de creatinina sérica e avaliação da taxa de filtração glomerular
Nefrotoxicidade	1	Losartana	Grave	Plausível	Provável	Tipo B	Losartana X espironolactona: risco de nefrotoxicidade	Dosagem de creatinina sérica e avaliação da taxa de filtração glomerular
Nefrotoxicidade	2	Losartana	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Losartana X omeprazol: O omeprazol aumenta o nível sérico da losartana por inibição enzimática do citocromo P450, aumentando o risco de nefrotoxicidade	Dosagem de creatinina sérica e avaliação da taxa de filtração glomerular
Prolongamento do intervalo QT e arritmia	1	Bisoprolol	Grave	Plausível	Provável	Tipo A	Bisoprolol X anlodipina, furosemida: aumento do intervalo QT. Anlodipina aumenta o nível sérico do bisoprolol por inibição enzimática do citocromo P450	Eletrocardiograma
Prolongamento do intervalo QT e arritmia	1	Amiodarona	Grave	Plausível	Provável	Tipo A	Amiodarona X formoterol, furosemida, salbutamol: risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias	Eletrocardiograma

Continuação do Quadro 2								
Evento adverso	n	Medicamento envolvido	Gravidade	Relação temporal	Causalidade de Naranjo	Classificação da RAM	Interação como fator determinante	Critério de rastreabilidade
Prolongamento do intervalo QT e arritmia	2	Atenolol	Grave	Plausível	Possível	Tipo A	Atenolol X hidroclorotiazida: risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias	Eletrocardiograma
Pirose	1	Paracetamol	Moderada	Plausível	Possível	Tipo B	Paracetamol X metoclopramida: a metoclopramida aumenta o esvaziamento gástrico, acarretando aumento na absorção do paracetamol	Monitoramento de sintomas
Pirose	1	Ácido acetilsalicílico	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Ácido acetilsalicílico X metoclopramida: a metoclopramida aumenta o esvaziamento gástrico, acarretando aumento na absorção do ácido acetilsalicílico	Monitoramento de sintomas
Rabdomiólise	1	Atorvastatina	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Atorvastatina X claritromicina: aumento da toxicidade da estatina por inibição enzimática do citocromo P450	Monitoramento de sinais e sintomas de rabdomiólise e avaliação laboratorial de creatinofosfoquinase
Rabdomiólise	1	Atorvastatina	Moderada	Plausível	Possível	Tipo A	Atorvastatina X diltiazem, omeprazol: aumento da toxicidade da estatina por inibição enzimática do citocromo P450	Monitoramento de sinais e sintomas de rabdomiólise e avaliação laboratorial de creatinofosfoquinase 3
Sangramento (hemorragia digestiva alta)	1	Heparina (baixo peso molecular)	Grave	Plausível	Definida	Tipo A	Heparina X ácido acetil salicílico, clopidogrel: aumento da atividade anticoagulante/antiplaquetária e risco de sangramento	Monitoramento de sinais e sintomas de sangramento, avaliação laboratorial da coagulação e do plaquetograma, prescrição de vitamina K
Sangramento (hematúria)	2	Heparina (baixo peso molecular)	Grave	Plausível	Definida	Tipo A	Heparina X ácido acetil salicílico, clopidogrel: aumento da atividade anticoagulante/antiplaquetária e risco de sangramento	Monitoramento de sinais e sintomas de sangramento, avaliação laboratorial da coagulação e do plaquetograma, prescrição de vitamina K

Continuação do Quadro 2								
Evento adverso	n	Medicamento envolvido	Gravidade	Relação temporal	Causalidade de Naranjo	Classificação da RAM	Interação como fator determinante	Critério de rastreabilidade
Sangramento (enterorragia)	2	Ácido acetilsalicílico	Grave	Plausível	Provável	Tipo B	Ácido acetilsalicílico X diltiazem: aumento do risco de sangramento	Monitoramento de sinais e sintomas de sangramento, avaliação laboratorial da coagulação e do plaquetograma, prescrição de vitamina K
Sangramento local (hematoma)	1	Citalopram	Grave	Plausível	Provável	Tipo B	Citalopram X ácido acetilsalicílico, clopidogrel e enoxaparina: citalopram reduz a ativação plaquetária e aumenta o risco de sangramento	Monitoramento de sinais e sintomas de sangramento, avaliação laboratorial da coagulação e do plaquetograma, prescrição de vitamina K
Sangramento local (hematoma)	1	Heparina (baixo peso molecular)	Moderada	Plausível	Definida	Tipo A	Heparina X ácido acetil salicílico, clopidogrel: aumento da atividade anticoagulante/antiplaquetária e risco de sangramento	Monitoramento de sinais e sintomas de sangramento, avaliação laboratorial da coagulação e do plaquetograma, prescrição de vitamina K
Tromboembolismo	2	Clopidogrel	Grave	Plausível	Provável	Tipo A	Clopidogrel X omeprazol/atorvastatina: omeprazol/atorvastatina inibem a ativação do clopidogrel (pró-fármaco) pela inibição enzimática do citocromo P450. Redução do efeito sobre a agregação plaquetária e aumento do risco de trombose	Monitoramento de sinais e sintomas de TEV, avaliação laboratorial da coagulação e do plaquetograma

Em relação à intensidade das interações medicamentosas comprovadas, 34 (64%) foram classificadas como moderadas e 16 (30%) como maiores. O mecanismo de ação predominante das interações estudadas foi o farmacodinâmico (n=39; 74%), sendo o farmacocinético (n=14; 26%).

A base de dados que mais identificou as interações medicamentosas potenciais foi o Drugs.com® (94%), seguido pelo Medscape® (83%) e Micromedex® (60%). O Micromedex® classificou a relevância da documentação das interações potenciais como sendo boa (45%), seguida pela relevância razoável (9%) e excelente (6%).

Uma descrição mais detalhada das interações medicamentosas comprovadas está apresentada na Tabela 8, apresentada a seguir.

**Tabela 8.** Distribuição quantitativa, intensidade, mecanismo, base de dados e documentação das interações medicamentosas comprovadas em idosos hospitalizados por Síndrome Coronariana Aguda, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.

<b>Interações medicamentosas comprovadas</b>	<b>Valores</b>
Total de interações medicamentosas identificadas	53
Intensidade	
Maiores/Contraindicadas	16 (30%)
Moderadas	34 (64%)
Menores	03 (6%)
Mecanismo	
Farmacodinâmico	39 (74%)
Farmacocinético	14 (26%)
Base de dados	
Micromedex	32 (60%)
Drugs.com	50 (94%)
Medscape	44 (83%)
Relevância da documentação	
Excelente	03 (6%)
Boa	24 (45%)
Razoável	05 (9%)
Não classificada	21 (40%)

A Análise de Correlação pelo Coeficiente de Correlação de Pearson (R) e pelo Coeficiente de Determinação ( $R^2$ ), mostrou que não houve correlação entre a ocorrência de interações medicamentosas comprovadas e a idade, os dias de hospitalização, o número de medicamentos e o número de interações potenciais.

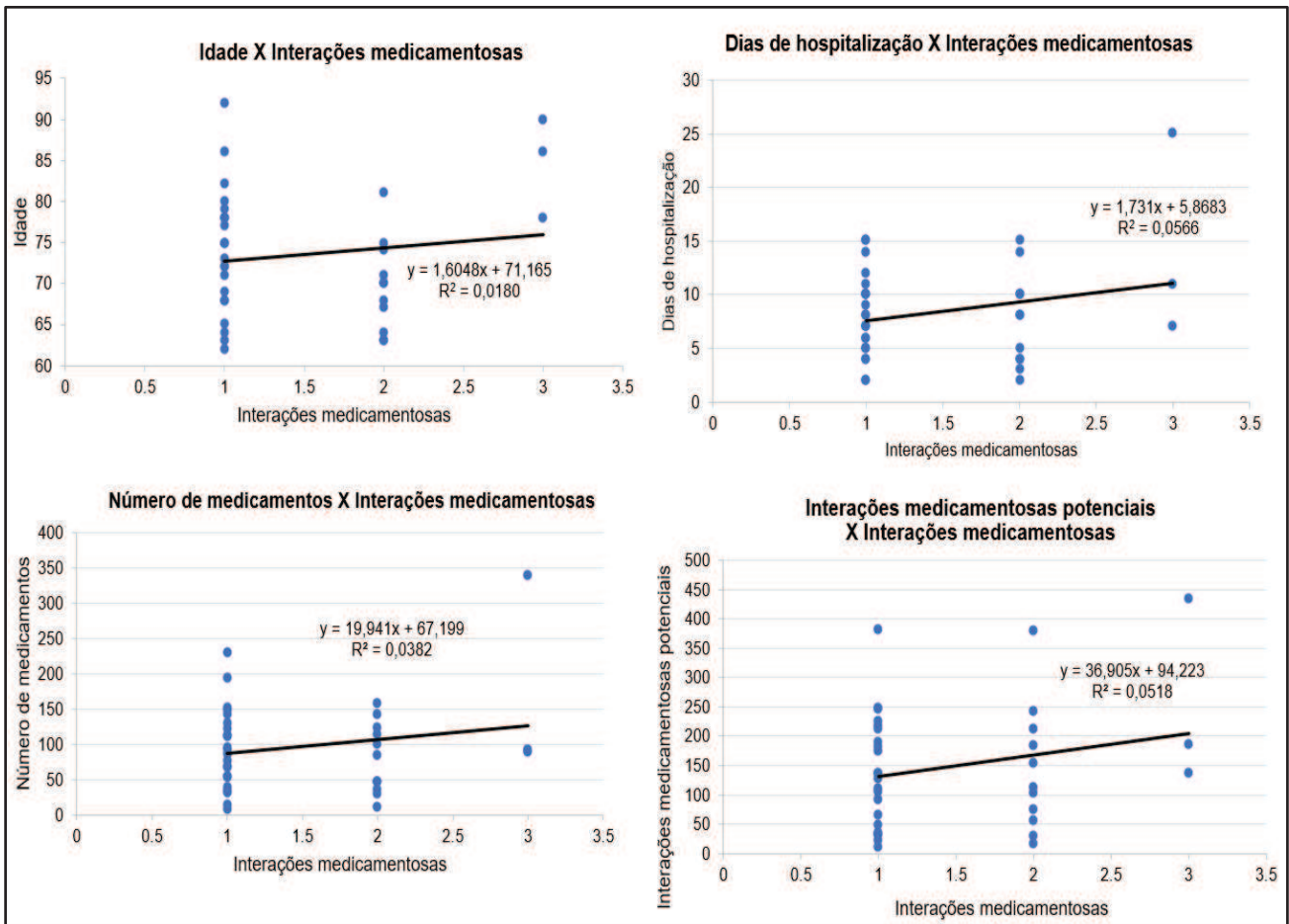
Uma descrição mais detalhada das correlações está descrita na Tabela 9 e na Figura 2, apresentada a seguir.

**Tabela 9.** Correlação entre o número de interações medicamentosas com a idade dos pacientes, o tempo de hospitalização, o número de medicamentos prescritos e o número de interações potenciais, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.

Variável	Interações medicamentosas (n= 53)		
	R*	R <sup>2</sup> **	P***
Idade	0,1343	0,0180	0,4349
Dias de hospitalização	0,2379	0,0566	0,1623
Número de medicamentos	0,1955	0,0382	0,2530
Número de interações potenciais	0,2277	0,0518	0,1816

\*R=correlação de Pearson \*\*R<sup>2</sup>=coeficiente de determinação de Pearson; \*\*\*P= valor de P.



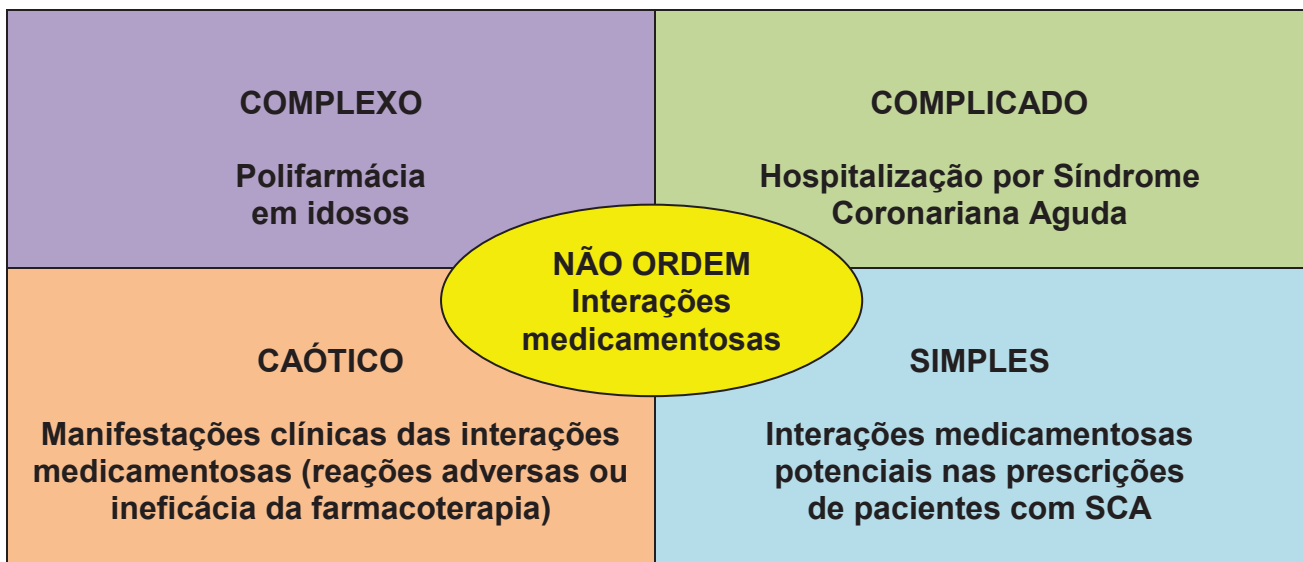


**Figura 2.** Baixa correlação entre interações medicamentosas e a idade, o número de dias de hospitalização, número de medicamentos e número de interações potenciais, segundo o coeficiente de correlação de Pearson, São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018.

Neste estudo, foi possível caracterizar graficamente a complexidade do sistema estudado e inferir a possibilidade de ocorrência de diversos tipos de comportamentos emergentes, por meio do sistema Cynefin, identificando quatro possibilidades nos domínios simples, complicado, complexo e caótico. A Figura 3 demonstra a aplicabilidade do sistema Cynefin na abordagem proposta neste estudo.

É difícil caracterizar isoladamente as situações estudadas em um único domínio, pois estas alternam-se entre os domínios e estão ligadas a uma aparente “não-ordem” (as interações medicamentosas). “Não-ordem”, não no sentido de sistema desorganizado, mas, de acordo com os conceitos atuais, a “não-ordem” é a presença de uma ordem oculta entre os domínios, caracterizando um sistema complexo com comportamento caótico.

Portanto, interações medicamentosas em idosos com polifarmácia hospitalizados com SCA caracterizam um sistema complexo, dinâmico e de baixa previsibilidade.



**Figura 3.** Aplicabilidade do sistema Cynefin à abordagem do estudo.

#### 4. Discussão

O estudo detectou uma frequência elevada de interações medicamentosas potenciais nas prescrições de idosos hospitalizados com SCA. No entanto, as avaliações mais aprofundadas demonstraram que as interações potenciais ocorreram, realmente, em menor escala (1%), porém, ressalta-se que acometeram 30% dos pacientes da amostra estudada. A maioria das interações identificadas neste estudo apresentou mecanismo farmacodinâmico; resultados semelhantes foram encontrados no estudo realizado na Finlândia em pacientes hospitalizados com SCA.<sup>(44)</sup>

A maioria dos estudos nacionais e internacionais trata apenas da frequência de interações medicamentosas potenciais e não revela a ocorrência real dessas interações. Outro fato importante é que alguns estudos não deixam claro qual foi o tipo de interação identificada, ou seja, se foi potencial ou real. Ademais, os estudos que abordam interações medicamentosas específicos na área da Cardiologia, especialmente, sobre SCA, são escassos na literatura.<sup>(45-47)</sup>

Na Sérvia, uma revisão sistemática que incluiu 117 artigos sobre interações medicamentosas em pacientes com SCA, demonstrou que a evidência de interações medicamentosas comprovadas na maioria dos estudos é inconclusiva e possuem resultados conflitantes. Ainda, os autores da revisão sugeriram o desenvolvimento de estudos pós-comercialização adicionais para avaliar os verdadeiros efeitos das interações medicamentosas e suas implicações clínicas nos pacientes com SCA.<sup>(47)</sup>

Os delineamentos diversos e as diferentes bases de dados utilizadas na identificação das interações medicamentosas acarretam grande variabilidade de resultados nos estudos, prejudicando a determinação da ocorrência real de interações medicamentosas. Observa-se neste estudo, diferenças entre as bases de dados utilizadas

na identificação de interações medicamentosas. Nenhuma base de dados utilizada detectou a totalidade de interações potenciais. Desta forma, sugere-se o uso de mais de uma base de dados para identificar o maior número possível de interações potenciais. Ademais, somente a base de dados Micromedex® é capaz de classificar a relevância da Literatura documentada sobre as interações.<sup>(48-49)</sup>

A alta complexidade do hospital estudado, sendo referência para síndrome coronariana na região onde se localiza, e o perfil de fragilidade na saúde dos idosos a partir de alterações fisiológicas, doenças concomitantes e polifarmácia excessiva, são fatores que favorecem a ocorrência de interações medicamentosas.<sup>(50-51)</sup>

Estudos apontam a correlação positiva entre o número de interações medicamentosas com a polifarmácia e o maior tempo de hospitalização dos pacientes.<sup>(19,47,52)</sup> Em contrapartida, neste estudo, houve baixa correlação entre as interações medicamentosas comprovadas e a idade, o tempo de hospitalização, o número de medicamentos prescritos e o número de interações potenciais. Estes achados justificam-se pelo fato destas correlações estarem associadas somente às interações medicamentosas que realmente ocorreram, excluindo-se as interações potenciais.

Pela amostra deste estudo por se tratar de pacientes hospitalizados na unidade cardiológica e com diagnóstico de SCA, era naturalmente esperado que os medicamentos mais prescritos fossem aqueles com fármacos que atuam no sistema cardiovascular e, assim sendo, foram os mais envolvidos com as interações medicamentosas neste estudo. Os fármacos que atuam no sistema cardiovascular também foram descritos como os principais relacionados à ocorrência de interações medicamentosas em idosos hospitalizados em unidade de alta complexidade.<sup>(19)</sup>

É importante considerar as múltiplas comorbidades frequentes no contexto clínico do idoso com SCA, exigindo o uso de classes terapêuticas além daquelas que atuam no

sistema cardiovascular.<sup>(53)</sup> Embora este estudo não tenha investigado as doenças concomitantes da amostra estudada, observa-se interações comprovadas envolvendo classes ou grupos farmacológicos que atuam em outros sistemas, além do cardiovascular, como antidepressivos (citalopram), glicocorticoides (hidrocortisona e prednisona), fármacos que atuam no sistema respiratório (formoterol e salbutamol), fármacos que atuam no sistema gastrointestinal (omeprazol e metoclopramida) e analgésicos (paracetamol). Isto reforça a importância da identificação de interações medicamentosas em idosos com múltiplas morbidades.

Uma revisão sistemática sobre interações medicamentosas em pacientes com SCA demonstrou a exposição a uma grande variedade, incluindo a diminuição da eficácia de fármacos antiplaquetários, trombolíticos ou anticoagulantes, aumento do risco de sangramento, rabdomiólise, hepatotoxicidade, efeitos adversos no sistema cardiovascular (por exemplo, prolongamento do intervalo QT, arritmias, bradicardia excessiva, hipotensão grave), síndrome da serotonina e febre induzida por fármacos. A maioria das interações medicamentosas envolveu fármacos antiplaquetários (por exemplo, AAS, clopidogrel e ticagrelor).<sup>(47)</sup>

Os fármacos de baixo índice terapêutico envolvidos com interações medicamentosas e reações adversas, neste estudo, foram: amiodarona, fenitoína e digoxina. Os efeitos da intoxicação digitálica foram frequentes na casuística investigada e são relevantes no cuidado ao idoso. A digoxina é um fármaco de baixo índice terapêutico, aumentando o risco de intoxicação, sendo que no paciente idoso esse risco é agravado em função das alterações farmacocinéticas oriundas das mudanças fisiológicas acarretadas pelo envelhecimento, especialmente relativas à redução da função hepática e renal. Tal fármaco deve ser utilizado com cautela na Geriatria, somente nas situações nas quais o

benefício supera os riscos da intoxicação digitalica e através de monitoramento sérico, a digoxinemia.<sup>(54)</sup>

Os MPIO envolvidos com interações medicamentosas e reações adversas, neste estudo, relacionaram-se as seguintes classes farmacológicas ou grupos terapêuticos: analgésico opioide, antiarrítmico, anticoagulantes, anticonvulsivante, antiplaquetários, antiemético, benzodiazepínico, betabloqueadores, bloqueador do canal de cálcio, diuréticos, glicocorticoides, inibidor da bomba de prótons, inibidor seletivo da recaptção da serotonina e nitrato. Uma avaliação de intervenções para redução de reações adversas relacionadas a MPIO; foram identificados 1.566 resumos com intervenções da equipe de saúde (enfermagem, farmacêutica e médica) e, sete artigos foram incluídos. Os autores concluíram que nenhum benefício significativo foi obtido com nenhuma das intervenções e novas abordagens são necessárias.<sup>(55)</sup> Tratando-se de pacientes com SCA a desprescrição de MPIO, principalmente aqueles que atuam no sistema cardiovascular, deve ser realizada criteriosamente.

A hipercalemia é uma relevante RAM acarretada por interações medicamentosas, aumentando a exposição dos pacientes ao risco de arritmias cardíacas e graves consequências, sobretudo em pacientes com SCA.<sup>(56)</sup> Neste estudo, a hipercalemia foi provocada, principalmente pelas interações entre diuréticos poupadores de potássio e inibidores da enzima conversora de angiotensina. Essa associação deve ser evitada em idosos, especialmente em pacientes com comprometimento renal. O monitoramento, dos níveis séricos de potássio e a avaliação da taxa de filtração glomerular, deve ser realizado com frequência.<sup>(57)</sup>

Também foram observadas hipotensão postural e instabilidade hemodinâmica envolvendo nitroglicerina e outras classes de fármacos com efeitos aditivos sobre a pressão arterial (AAS, enalapril, fentanil, furosemida e midazolam). O monitoramento

rigoroso da pressão arterial é necessário em pacientes em uso de nitroglicerina associada a outras classes de fármacos hipotensores.<sup>(58)</sup>

Observou-se neste estudo, a ocorrência de sangramentos, sendo de origem gastrointestinal, hematúria e hematoma, envolvendo o uso de fármacos dessas classes. As interações envolvendo a Terapia Antiplaquetária Dupla (TAPD) (AAS em baixas doses e clopidogrel) e anticoagulantes (heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular) acarretam aumento do risco de sangramento. Recomenda-se o monitoramento frequente de sinais de sangramento na gengiva, na urina, nas fezes e presença de hematomas na pele.<sup>(59)</sup>

O manejo moderno da SCA inclui associações antitrombóticas e procedimentos invasivos que elevam o risco de sangramento em um grau variável. A TAPD reduz o risco de trombose do stent, mas sua duração até um ano, após intervenção coronária percutânea ou infarto do miocárdio exerce a maioria de seus benefícios. No entanto, o risco de sangramento com TAPD está proporcionalmente relacionado a sua duração, portanto, a decisão sobre a duração do tratamento deve ser dinâmica e reavaliada durante o curso do regime terapêutico.<sup>(60-61)</sup>

Em pacientes com SCA, independentemente da estratégia de revascularização, a TAPD padrão tem duração de dez a 12 meses, porém a terapia de seis meses deve ser considerada em pacientes com alto risco de sangramento, enquanto a duração acima de 12 meses pode ser considerada em pacientes tolerantes e sem complicações hemorrágicas.<sup>(60-61)</sup>

Também existem evidências de maior risco de sangramento devido à interações medicamentosas entre a TAPD e os fármacos usados para tratar outras comorbidades (por exemplo, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides e fármacos que podem interferir no metabolismo dos

antiplaquetários), portanto, é necessário cautela ao prescrever novos medicamentos para pacientes com SCA. Quando ocorre sangramento, deve-se analisar o risco relacionado ao sangramento em curso, redução da dose ou descontinuação temporária de antiplaquetários, com breve reinício, sempre que possível, para evitar a recorrência de isquemia e infarto.<sup>(61-62)</sup>

Outra interação que envolveu sangramento foi a interação entre o inibidor seletivo de recaptção da serotonina (citalopram) e a TAPD. O uso isolado de inibidores seletivos de recaptção da serotonina tem sido associado a um risco aumentado de sangramento. As plaquetas liberam serotonina nos locais de lesão vascular, porém não a sintetizam, captando-a do sangue e a armazenando. Dessa forma, a inibição dos transportadores de serotonina pelos inibidores seletivos de recaptção da serotonina é considerada a causa do aumento do risco de sangramento. Pacientes após infarto agudo do miocárdio em uso de AAS, ou TAPD, com um inibidor seletivo da recaptção da serotonina, para tratamento de doença concomitante, apresentam risco elevado de sangramento. Neste caso, recomenda-se a substituição por classe antidepressiva que não atue na via serotoninérgica.<sup>(44,63)</sup>

Em contrapartida, a inibição a ativação do clopidogrel por inibidores enzimáticos (omeprazol e atorvastatina), esteve envolvida em dois casos de eventos tromboembólicos neste estudo. O clopidogrel é um pró-fármaco metabolismo de primeira passagem hepática via isoenzimas do citocromo P450 (predominantemente por CYP3A4, CYP3A5 e CYP2C19) para conversão na sua forma ativa. Fármacos inibem a atividade dessas isoenzimas podem diminuir o seu efeito antiplaquetário e aumentar o risco de eventos tromboembólicos. Os inibidores da bomba de prótons, como o omeprazol, são inibidores enzimáticos. Para evitar este tipo de interação sugere-se a utilização de antagonista H2



(ranitidina) para profilaxia de úlcera de estresse ou substituição por outro inibidor da bomba de prótons de menor atividade inibidora enzimática, como o pantoprazol.<sup>(64-65)</sup>

Antagonistas do receptor H<sub>2</sub>, como a ranitidina, são frequentemente usados como alternativa aos inibidores da bomba de prótons, mas isso não parece ser a solução adequada em todos os casos, uma vez que não possuem a mesma eficácia que os inibidores da bomba de prótons na redução de eventos gastrointestinais e, também, podem agir como inibidores competitivos do CYP2C19 e reduzir a ativação do clopidogrel.<sup>(44)</sup>

Tanto o clopidogrel quanto algumas estatinas (por exemplo, sinvastatina, atorvastatina, lovastatina) são metabolizados via CYP3A4. Entretanto, estudos envolvendo pacientes com SCA não mostraram eficácia clínica reduzida do clopidogrel quando este foi usado concomitantemente com estatinas.<sup>(66)</sup>

Reações adversas graves foram identificadas neste estudo envolvendo interações entre fármacos que apresentam potencial para prolongar o intervalo QT, provocar arritmia ou bradicardia (amiodarona, betabloqueadores, beta-agonistas, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos tiazídicos e de alça). O provável mecanismo dessas interações envolve sinergismo ou inibição enzimática do citocromo P450, aumentando o nível sérico do outro fármaco.<sup>(67)</sup>

Pacientes com SCA encontram-se, particularmente, expostos a reações adversas no sistema cardiovascular devido interações medicamentosas que provocam prolongamento do intervalo QT, arritmias, bradicardia excessiva e hipotensão grave. Dessa forma, é necessário monitoramento do eletrocardiograma, dos níveis séricos dos eletrólitos e da pressão arterial em pacientes que estão recebendo combinação de fármacos que resultam na exposição a esses efeitos adversos.<sup>(68)</sup>

Um relato de caso publicado que descreveu o uso combinado entre estatina e diltiazem, um inibidor do CYP3A4, resultou em rabdomiólise em paciente do sexo

masculino de 72 anos de idade com histórico de infarto do miocárdio prévio. Paciente fazia uso de atorvastatina por três anos e diltiazem por uma semana quando iniciou súbita incapacidade de deambular e dores musculares. Ao exame, observou-se sensibilidade muscular e níveis elevados de creatinofosfoquinase que indicaram rabdomiólise atribuída à atorvastatina.<sup>(69)</sup>

O risco de miopatias envolvendo atorvastatina é menor em relação à sinvastatina, no entanto, a associação de fármacos inibidores enzimáticos do citocromo P450 faz aumentar o nível sérico da atorvastatina, aumentando o risco de miopatias. Neste estudo, interações entre os inibidores enzimáticos (claritromicina, diltiazem e omeprazol) estiveram envolvidas com rabdomiólise. Deve-se realizar o monitoramento de sinais e sintomas de rabdomiólise e a avaliação laboratorial de creatinofosfoquinase, estendendo-se também após a alta, quando os pacientes adquirem a atorvastatina no componente especializado da assistência farmacêutica. Em caso de elevação de creatinofosfoquinase induzida pela atorvastatina, será necessário suspender os fármacos inibidores enzimáticos envolvidos com a interação.<sup>(70-72)</sup>

A partir deste trabalho, a identificação de fatores associados às interações medicamentosas e às reações adversas a medicamentos deve ser voltada a prevenção de problemas relacionados aos medicamentos. Para isso, a inserção do farmacêutico clínico no seguimento farmacoterapêutico dos pacientes hospitalizados, integrado à equipe multidisciplinar de saúde, é fundamental para garantir o uso racional e seguro da farmacoterapia.<sup>(73)</sup>

Inicialmente, o farmacêutico clínico deve compreender as condições de saúde do paciente idoso hospitalizado por SCA. Em seguida, avaliar racionalmente a farmacoterapia e o risco de exposição às interações medicamentosas potenciais. Definir os critérios de rastreabilidade que serão empregados (avaliação de sinais e sintomas, avaliação de

exames laboratoriais e de imagem, identificação de prescrição de medicamentos gatilho como, por exemplo, vitamina K para sangramentos, cloreto de potássio oral para correção de hipocalcemia, entre outros). As interações que envolvem MPIO e medicamentos de baixo índice terapêutico devem ser priorizadas devido maior risco de ocorrência de eventos adversos.<sup>(74)</sup> Em conjunto com o prescritor, realizar o manejo da farmacoterapia para prevenir a ocorrência real das interações medicamentosas, evitando manifestações em reações adversas a medicamentos ou ineficácia da farmacoterapia, ou impedindo o agravamento das reações adversas induzidas pelas interações medicamentosas.

A abordagem das interações medicamentosas nos idosos em polifarmácia, com doença grave (SCA) e comorbidades, associada ao ambiente hospitalar, interage de forma dinâmica, determinista, não linear e com consequências sensivelmente dependentes de condições iniciais. Portanto, caracteriza sistemas complexos relacionados à saúde e associados à Teoria do Caos.

O emprego do sistema Cynefin, neste estudo, permitiu elaborar graficamente uma rede de interações diversas, caracterizando a rede de interações como sendo um Sistema Complexo. Verifica-se quatro possibilidades na abordagem do sistema Cynefin proposta neste estudo: idosos hospitalizados (complexo), polifarmácia em idosos com SCA (caótico), manifestações clínicas das interações medicamentosas (complicado) e SCA com comorbidades (simples), ligadas às interações medicamentosas (desordem). Sendo, todas essas, situações nas quais a complexidade desafia a percepção, a previsibilidade e a capacidade de decisão.

O presente estudo apresenta como limitações a ocorrência de informações incompletas em alguns prontuários, acarretando perda de notificação de reações adversas a medicamentos. Os estudos prospectivos permitem maior rastreabilidade das interações medicamentosas. A amostra não probabilística é outra limitação do estudo, restringindo a

generalização dos resultados. A ausência de verificação de inefetividade terapêutica pode ter subestimado a frequência de interações que realmente ocorreram na amostra. Sugere-se a continuidade do trabalho no hospital estudado, estendendo-se, também, a outras doenças, outras especialidades e a outros hospitais de diferentes portes e perfis. Além disso, a implantação de um programa informatizado para a identificação de interações medicamentosas potenciais interligado ao módulo de prescrição hospitalar no prontuário eletrônico pode ser uma ferramenta de apoio ao prescritor, contribuindo para os resultados clínicos e a segurança dos tratamentos.<sup>(75)</sup>

Apesar das limitações, este estudo demonstra que as interações medicamentosas potenciais na farmacoterapia de idosos hospitalizados por SCA são frequentes e são responsáveis por reações adversas a medicamentos em, praticamente, um terço dos idosos da amostra estudada.

## 5. Conclusões

Este estudo evidenciou uma elevada frequência de interações medicamentosas potenciais entre idosos hospitalizados com SCA, mas reduzida frequência de interações medicamentosas comprovadas quando comparada ao número de interações potenciais. No entanto, as reações adversas decorrentes das interações medicamentosas comprovadas ocorreram em um terço da amostra.

O monitoramento, a identificação e o manejo das interações medicamentosas são fundamentais para evitar as complicações advindas das reações adversas provocadas pelas interações entre os fármacos frequentes na farmacoterapia dos idosos com SCA.

A farmacoterapia dos idosos com SCA é complexa e, nem sempre é possível desprestrear algum fármaco indicado de acordo com evidências científicas de benefício terapêutico para o quadro clínico do paciente.

Todavia, cabe ao farmacêutico clínico avaliar a farmacoterapia dos pacientes, utilizando critérios de rastreabilidade de reações adversas e identificando interações medicamentosas como fatores determinantes e, assim, em decisão compartilhada com o prescritor, selecionar a farmacoterapia mais segura para o paciente.

## Referências Bibliográficas

1. Jurić D, Bolić A, Pranić S, Marušić A. Drug-drug interaction trials incompletely described drug interventions in ClinicalTrials.gov and published articles: an observational study. *J Clin Epidemiol* 2020;117:126-137.
2. Cole S, Kerwash E, Andersson A. A summary of the current drug interaction guidance from the European Medicines Agency and considerations of future updates. *Drug Metab Pharmacokinet* 2020;35(1):2-11.
3. Falconer N, Nand S, Liow D, Jackson A, Seddon Mary. Development of an electronic patient prioritization tool for clinical pharmacist interventions. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71:311-20.
4. Lo Presti A, Fernández Y, Carrillo M, Arenas E, Aular Y. Interacciones farmacológicas potenciales en pacientes con enfermedad cardiovascular polimedicados. *Salus* 2015;19:11-17.
5. Classen DC; Munier W, Verzier N, Eldridge N, Hunt D, Metersky M, et al. Measuring Patient Safety: The Medicare Patient Safety Monitoring System (Past, Present, and Future). *J Patient Saf* 2016.
6. Peterson C, Gustafsson M. Characterisation of Drug-Related Problems and Associated Factors at a Clinical Pharmacist Service-Naïve Hospital in Northern Sweden. *Drugs Real World Outcomes* 2017;4:97-107.
7. Organização Pan-Americana da Saúde, OPAS. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington, D.C.: OPAS, 2011.
8. Sam AT, Lian Jessica LL, Parasuraman S. A retrospective study on the incidences of adverse drug events and analysis of the contributing trigger factors. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy* 2015;6:64-68.

9. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) - Atualização 2013/2014. *Arq Bras Cardiol* 2014;102:01-75.
10. Abolbashari M, Macaulay TE, Whayne TF, Mukherjee D, Saha S. Polypharmacy in Cardiovascular Medicine: Problems and Promises! *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2017;15:31-39.
11. Jain S, Jain P, Sharma K, Saraswat P. A Prospective Analysis of Drug Interactions in Patients of Intensive Cardiac Care Unit. *J Clin Diagn Res* 2017;11:FC01-FC04.
12. Taghy N, Cambon L, Cohen JM, Dussart C. Failure to Reach a Consensus in Polypharmacy Definition: An Obstacle to Measuring Risks and Impacts-Results of a Literature Review. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:57-73.
13. Molokhia M, Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Fam Pract* 2017;18(1):70.
14. Schöttker B, Saum K, Muhlack DC, Hoppe LK, Holleczeck B, Brenner H. Polypharmacy and mortality: new insights from a large cohort of older adults by detection of effect modification by multi-morbidity and comprehensive correction of confounding by indication. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1041-1048.
15. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf* 2020;11:2042098620933741.
16. Davies LE, Spiers G, Kingston A, Todd A, Adamson J, Hanratty B. Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21(2):181-187.

17. Santos TRA, Silveira EA, Pereira LV, Provin MP, Lima DM, Amaral RG. Potential drug-drug interactions in older adults: A population-based study. *Geriatr Gerontol Int* 2017;17:2336-2346.
18. Figueiredo TP, Souza GRC, Barroso SCC, Nascimento MMG, Reis AMM. Factors associated with adverse drug reactions in older inpatients in teaching hospital. *Int J Clin Pharm* 2017;39:679-685.
19. Veloso RCSG, Figueiredo TP, Barroso SCC, Nascimento MMGN, Reis AMM. Fatores associados as interações medicamentosas em idosos internados em hospital de alta complexidade. *Ciênc saúde coletiva* 2019;24:17-26.
20. Giordani F, Rozenfeld S, Martins Mônica. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:71.
21. Lenssen R, Heidenreich A, Jörg BS, Trautwein C, Fitzner C, Jaehde U, et al. Analysis of drug-related problems in three departments of a German University hospital. *Int J Clin Pharm* 2016;38:119-26.
22. Anderson E, Lakhani N. Interprofessional learning on polypharmacy. *Clin Teach* 2016;13:291-7.
23. Alshammari M, Pavlovic M, AL Qaied BA. Chaos Theory in Strategy Research. *American Journal of Business and Management* 2016;5:1-13.
24. Cattani M, Caldas IL, Souza SL, Iarosz KC. Deterministic Chaos Theory: Basic Concepts. *Rev Bras Ensino Fís* 2017;39:e1309.
25. Volpato GL. O método lógico para redação científica. *Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde* 2015;9:1-14.
26. Toscano GMD, Galván BM, Otero MJ, Alfaro LER, Casajus LP, Santos RB. Development of a Trigger Tool to Identify Adverse Drug Events in Elderly Patients With Multimorbidity. *J Patient Saf* 2017.



27. Roque KE, Melo ECP. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro. *Rev bras epidemiol* 2010;13:607-619.
28. Carnevali L, Krug B, Amant F, Van Pee D, Gérard V, Béthune X. Performance of the adverse drug event trigger tool and the global trigger tool for identifying adverse drug events: experience in a Belgian hospital. *Ann Pharmacother* 2013;47:1414-9.
29. Hwang J, Chin Ho J, Chang Y. Characteristics associated with the occurrence of adverse events: a retrospective medical record review using the Global Trigger Tool in a fully digitalized tertiary teaching hospital in Korea. *J Eval Clin Pract* 2014;20:27-35.
30. Micromedex® 2.0 Healthcare Series [Internet]. Thomson Reuters: 1974-2020 [acesso em 2020 Jan 22]. Disponível em: [http://www-micromedexsolutions-com.ez58.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND\\_T/evidencexpert/ND\\_PR/evidencexpert/CS/E56921/ND\\_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A8B3F8/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions](http://www-micromedexsolutions-com.ez58.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/E56921/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A8B3F8/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugInteractions?navitem=topInteractions).
31. Drug Information Online™ [Internet]. 2017 [acesso em 2020 Jan 22]. Disponível em: [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html).
32. Medscape. Drug interaction checker [Internet]. 2020 [acesso em 2020 Jan 22]. Disponível em: <http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker>.
33. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reaction. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239–245.
34. World Health Organization: WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical classification system with Defined

- Daily Doses (ATC/DDD Index). World Health Organization [Internet]. 2020 [Acesso em: 22 jan 2020]. Disponível em: <http://www.whocc.no/atcddd/>
35. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American Geriatrics Society Beers Criteria®. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67(4):674-694.
36. Nicieza-Garcia ML, Manso G, Salgueiro E. Updated 2014 STOPP criteria to identify potentially inappropriate prescribing in community-dwelling elderly patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2017;55(10):769-773.
37. Oliveira MG, Amorim WW, Oliveira CRB, Coqueiro HL, Gusmão LC, Passos LC. Brazilian consensus of potentially inappropriate medication for elderly people. *Geriatr Gerontol Aging* 2016;10(4):168-181.
38. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1991:18-45.
39. Godoy MF. Teoria do caso aplicada à medicina. [Livre Docência]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP; 2003.
40. Baptista MA. Gráficos de recorrência e de Poincaré na análise da quantidade de internações por diferentes grupos nosológicos, ocorridas ao longo de uma década, em um hospital de ensino [Tese]. São José do Rio Preto (SP): FAMERP; 2011.
41. Gray B. The Cynefin framework: applying an understanding of complexity to medicine. *J Prim Health Care* 2017;9(4):258-261.
42. Kempermann G. Cynefin as Reference Framework to Facilitate Insight and Decision-Making in Complex Contexts of Biomedical Research. *Front Neurosci* 2017;11:634.

43. Snowden DJ, Boone ME. A leader's framework for decision making. *Harv Bus Rev* 2007;85(11):68-149.
44. Prami T, Khanfir H, Hasvold P, Reissell E, Airaksinen J, Kytö V. Concomitant use of drugs known to cause interactions with oral antiplatelets-polypharmacy in acute coronary syndrome outpatients in Finland. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;76:257–265.
45. Dias BM, Santos FSD, Reis AMM. Potential drug interactions in drug therapy prescribed for older adults at hospital discharge: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2019;137:369-378.
46. Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avramovska S, Smithburger PL, Buckley MS, et al. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions in Adults in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2019;42:1035-1044.
47. Pejčić AV, Janković SM, Davidović G. Drug-Drug Interactions in Acute Coronary Syndrome Patients: Systematic Review. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2019.
48. Romagnoli KM, Nelson SD, Hines L, Empey P, Boyce RD, Hochheiser H. Information needs for making clinical recommendations about potential drug-drug interactions: a synthesis of literature review and interviews. *BMC Med Inform Decis Mak* 2017;17:21.
49. Grizzle AJ, Horn J, Collins C, Schneider J, Malone DC, Stottlemeyer B, et al. Identifying Common Methods Used by Drug Interaction Experts for Finding Evidence About Potential Drug-Drug Interactions: Web-Based Survey. *J Med Internet Res* 2019;21:e11182.
50. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Bradley MC, Ryan C, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. *BMJ Open* 2015;5:e009235.

51. Özlek E, Çekiç EG, Özlek B, Çil C, Çelik O, Doğan V, et al. Rationale, design, and methodology of the EPIC (Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions in Elderly Cardiac Outpatients) study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2019;47:391-398.
52. Petrini E, Caviglia GP, Pellicano R, Saracco GM, Morino M, Ribaldone DG. Risk of drug interactions and prescription appropriateness in elderly patients. *Ir J Med Sci* 2019.
53. Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update. *J Am Board Fam Med* 2015;28:283-93.
54. Pushkin AS, Yakovlev AA, Zadvor'ev SF, Rukavishnikova SA, Akhmedov TA. Digoxin in elderly patients: therapeutic drug monitoring to increase the efficiency of therapy (a review). *Adv Gerontol* 2016;29:297-305.
55. Tecklenborg S, Byrne C, Cahir C, Brown L, Bennett K. Interventions to Reduce Adverse Drug Event-Related Outcomes in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs Aging* 2020;37(2):91-98.
56. Faxén J, Xu H, Evans M, Jernberg T, Szummer K, Carrero JJ. Potassium levels and risk of in-hospital arrhythmias and mortality in patients admitted with suspected acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2019;274:52-58.
57. De Nicola L, Garofalo C, Provenzano M, Grosseto D, Magnani G, Pulignano G. Management of hyperkalemia in Nephrology and Cardiology clinics: reality and perspectives. *G Ital Cardiol (Rome)* 2019;20:552-558.
58. Bosson N, Isakson B, Morgan JA, Kaji AH, Uner A, Hurley K, et al. Safety and Effectiveness of Field Nitroglycerin in Patients with Suspected ST Elevation Myocardial Infarction. *Prehosp Emerg Care* 2019;23:603-611.

59. Wan J, Wang P, Zhou P, Liu S, Wang D, Kan J, et al. Predictors and Management of Antiplatelet-Related Bleeding Complications for Acute Coronary Syndrome in Chinese Elderly Patients. *Cell Physiol Biochem* 2018;50:1164-1177.
60. Di Mario C, Mugelli A, Perrone Filardi P, Rosano G, Rossi F. Long-term dual antiplatelet therapy: pharmacological and clinical implications. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2018;19:399-410.
61. Massberg S, Polzin A. Update ESC-Guideline 2017: Dual Antiplatelet Therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2018;143:1090-1093.
62. Mo Y, Karakas-Torgut A, Pham AQ. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants in a Large Urban Hospital. *J Pharm Pract* 2020;33(2):136-141.
63. Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ* 2011;183:1835-43.
64. Forgerini M, Mieli S, Mastroianni PC. Safety assessment of omeprazole use: a review. *Sao Paulo Med J* 2018;136:557-570.
65. Farhat N, Haddad N, Crispo J, Birkett N, McNair D, Momoli F, et al. Trends in concomitant clopidogrel and proton pump inhibitor treatment among ACS inpatients, 2000-2016. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:227-235.
66. Zhang B, Zhan G, Fang Q, Wang F, Li Y, Zhang Y, et al. Evaluation of cytochrome P450 3A4 mediated drug-drug interaction potential between P2Y12 inhibitors and statins. *Mol Med Rep* 2019;20:4713-4722.
67. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)* 2016;149:139-52.

68. Hosseinpoor Z, Farzanegan B, Seyyedi SR, Rajabi M, Baniasadi S. Drug interactions and creatinine levels are associated with QTc prolongation in intensive care units: a prospective, observational study. *Drug Metab Pers Ther* 2019;34(4).
69. Ehelepola NDB, Sathkumara SMBY, Bandara HMPAGS, Kalupahana KLR. Atorvastatin-Diltiazem Combination Induced Rhabdomyolysis Leading to Diagnosis of Hypothyroidism. *Case Rep Med* 2017;1-4.
70. Sipe BE, Jones RJ, Bokhart GH. Rhabdomyolysis causing AV blockade due to possible atorvastatin, esomeprazole, and clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother* 2003;37:808-11.
71. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565-81.
72. Elazzazy S, Eziada SS, Zaidan M. Rhabdomyolysis secondary to drug interaction between atorvastatin, omeprazole, and dexamethasone. *Int Med Case Rep J* 2012;5:59-61.
73. Casper EA, El Wakeel LM, Saleh MA, El-Hamamsy MH. Management of pharmacotherapy-related problems in acute coronary syndrome: Role of clinical pharmacist in cardiac rehabilitation unit. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019;125:44-53.
74. Yu LX, Jiang W, Zhang X, Lionberger R, Makhoul F, Schuirmann DJ, et al. Novel bioequivalence approach for narrow therapeutic index drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97:286-91.
75. Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:131-42.



Glicemia									
TSH									
T4									
Colesterol Total									
LDL									
HDL									
Triglicérides									

## 6. EVENTOS

- 1( ) Arritmia
- 2( ) Bradicardia
- 3( ) Bloqueio atrioventricular
- 4( ) Broncoespasmo
- 5( ) Cardiotoxicidade
- 6( ) Convulsão
- 7( ) Constipação intestinal
- 8( ) Depressão respiratória
- 9( ) Depressão do Sistema Nervoso Central
- 10( ) Desconforto estomacal
- 11( ) Efeitos extrapiramidais
- 12( ) Eventos tromboembólicos
- 13( ) Farmacodermia
- 14( ) Hepatotoxicidade
- 15( ) Hiperglicemia
- 16( ) Hipoglicemia
- 17( ) Hipertensão
- 18( ) Hiperlipidemia
- 19( ) Hipotensão
- 20( ) Hipotensão postural
- 21( ) Hipercalemia
- 22( ) Hipocalcemia. Uso de cloreto de potássio? ( ) Sim ( ) Não
- 23( ) Hiponatremia
- 24( ) Hematúria
- 25( ) Intoxicação digitálica
- 26( ) Nefrotoxicidade
- 27( ) Neurotoxicidade
- 28( ) Neuropatia periférica
- 29( ) Prolongamento do intervalo QT
- 30( ) Rabdomiólise
- 31( ) Sangramento. Uso de vitamina K? ( ) Sim ( ) Não
- 32( ) Sangramento gastrointestinal. Uso de vitamina K? ( ) Sim ( ) Não
- 33( ) Sedação
- 34( ) Síndrome de *Cushing*
- 35( ) Síndrome Neuroléptica Maligna
- 36( ) Síndrome Serotoninérgica
- 37( ) Trombocitopenia
- 38( ) Outro: \_\_\_\_\_
- 39( ) Não se aplica



**7. CAUSALIDADE**

	EAM	Medicamento suspeito	Gravidade <sup>1</sup>	Relação temporal <sup>2</sup>	Causalidade Naranjo <sup>3</sup>	Classificação da RAM <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Gravidade: (0) Grave (1) Moderado (2) Leve (3) Letal (4) Não se aplica

<sup>2</sup>Relação temporal: (0) Plausível (1) Implausível

<sup>3</sup>Causalidade Naranjo: (0) Definida (1) Provável (2) Possível (3) Duvidosa (4) Não se aplica

<sup>4</sup>Classificação da RAM: (0) Tipo A (1) Tipo B (2) Não se aplica

EAM relacionado à IM: 0(\_\_\_\_) Não 1(\_\_\_\_) Sim 2(\_\_\_\_) Não se aplica

## Apêndice B – Manuscrito para publicação

### MEDICAMENTOS INAPROPRIADOS PRESCRITOS PARA IDOSOS DA CARDIOLOGIA CLÍNICA DE UM HOSPITAL DE ENSINO

Tiago Aparecido Maschio de Lima<sup>1</sup>

Moacir Fernandes de Godoy<sup>1</sup>

1 - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

#### Resumo

**Introdução:** A polifarmácia em idosos é uma prática clínica comum devido a presença de doenças concomitantes diversas. A farmacoterapia inadequada acarreta aumento do risco de reações adversas, variando de leves à graves, incluindo óbito. **Objetivo:** Identificar os medicamentos potencialmente perigosos prescritos para idosos da Cardiologia Clínica de um hospital de ensino. **Método:** Estudo descritivo transversal, realizado em um hospital de ensino de São José do Rio Preto - SP. A amostra foi constituída por 119 pacientes idosos e hospitalizados por Síndrome Coronariana Aguda na Cardiologia Clínica, no período entre abril e julho de 2018. Foram analisadas as prescrições emitidas durante todo o período de hospitalização, compreendendo um total de 607 prescrições. Os medicamentos inapropriados foram identificados a partir do Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriado para Idosos. **Resultados:** A idade variou de 60 a 92 com mediana de 70 anos. 55% eram do sexo masculino. Das 607 prescrições analisadas, o número mínimo de medicamentos prescritos foi de três, o máximo de 23 e a mediana de 11. No total,

foram prescritos 7.273 medicamentos e 121 diferentes fármacos. Dentre esses, o total de 57% medicamentos e 63 diferentes fármacos foram classificados como inapropriados para idosos. 98% das prescrições continham pelo menos um medicamento inapropriado. Todos os idosos foram expostos a pelo menos um medicamento inapropriado durante a hospitalização. **Conclusões:** Embora ocorra prescrição de medicamentos inapropriados de acordo com os protocolos clínicos para o tratamento das doenças apresentadas pelos idosos, em determinadas situações existem opções terapêuticas mais seguras que podem ser otimizadas.

**Descritores:** Lista de Medicamentos Potencialmente Inapropriados. Idoso. Hospitais de Ensino.

## Introdução

A qualidade da prescrição farmacológica é um fator importante para determinar o bem-estar da população idosa que, nos países em desenvolvimento, compreende os indivíduos a partir dos 60 anos de idade. Assim, o aumento da demanda de uma prescrição racional é um desafio para os profissionais da saúde, incluindo o farmacêutico. A polifarmácia em idosos é uma prática clínica comum devido à presença de doenças concomitantes diversas.<sup>(1-3)</sup>

A farmacoterapia inadequada acarreta aumento do risco de reações adversas, variando de leves à graves, incluindo óbito. Medicamentos como: antiplaquetários, anticoagulantes, antiarrítmicos, cardiotônicos, corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides, hipoglicemiantes, diuréticos, hipotensores,

vasodilatadores e medicamentos que atuam no sistema nervoso central e periférico, estão associados ao aumento do risco de sangramento, cardiotoxicidade, hipoglicemia, hipotensão, queda e fratura, sedação, comprometimento cognitivo, entre outras reações adversas.<sup>(4)</sup>

Visto que o uso de medicamentos inapropriados apresenta associação aos desfechos negativos em idosos, o uso de ferramentas que auxiliam na identificação de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos é útil para o monitoramento da prescrição farmacológica, contribuindo na prevenção de reações adversas.<sup>(5)</sup>

Várias ferramentas foram desenvolvidas para otimizar a terapia medicamentosa em pacientes idosos, incluindo os critérios de Beers e os critérios Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions (STOPP), desenvolvidos nos Estados Unidos e na Irlanda, respectivamente.<sup>(6)</sup>

Os critérios de Beers constituem a primeira lista abrangente de medicamentos a serem evitados em pacientes idosos, desde sua primeira publicação em 1991, sendo amplamente utilizados em todo o mundo e atualizados periodicamente até a última versão em 2019. No entanto, apresenta algumas limitações como a indisponibilidade no mercado ocidental de alguns medicamentos listados e por não considerar os medicamentos omitidos ou duplicados nas prescrições.<sup>(7)</sup>

Os critérios STOPP foram desenvolvidos e validados por especialistas europeus em 2008, sendo a última versão atualizada publicada em 2015. Esses critérios reconhecem a duplicidade de medicamentos inapropriados nas prescrições para idosos, incluindo uma lista de condições médicas nas quais medicamentos específicos podem ser considerados como inapropriados.<sup>(8-9)</sup>

Devido à escassez de instrumentos originais ou adaptados de acordo com a realidade da farmacoterapia prescrita para a população idosa brasileira e para a adequação de medicamentos em pacientes idosos, em 2016 foi publicado o Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos. Esse instrumento foi elaborado e validado de acordo com os critérios nacionais obtidos para a classificação de medicamentos potencialmente inadequados para idosos baseados nos critérios de Beers e STOPP.<sup>(10)</sup>

O objetivo da presente pesquisa foi identificar os medicamentos potencialmente perigosos prescritos para idosos da Cardiologia Clínica de um hospital de ensino através do Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos.

### **Material e métodos**

Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto sob o parecer número nº 2.274.053.

Estudo transversal e correlacional descritivo, realizado em um hospital de ensino de São José do Rio Preto - SP.

A amostra foi constituída por 119 pacientes idosos hospitalizados na Cardiologia Clínica, no período entre abril e julho de 2018. Foram analisadas pelo farmacêutico clínico as prescrições emitidas durante todo o período de hospitalização, compreendendo um total de 607 prescrições.

Os medicamentos inadequados para idosos foram identificados a partir do Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para

Idosos, elaborado e validado a partir dos critérios de Beers e STOPP.<sup>(10)</sup> Na análise estatística descritiva, as variáveis categóricas foram apresentadas com números e proporções (%) e as variáveis contínuas sem distribuição normal foram atribuídas como mediana.

## **Resultados**

A idade variou de 60 a 92 com mediana de 70 anos. 55% eram do sexo masculino. Das 607 prescrições analisadas, o número mínimo de medicamentos prescritos foi de três, o máximo de 23 e a mediana de 11. No total, foram prescritos 7.273 medicamentos e 121 diferentes fármacos.

Dentre estes, o total de 4.166 (57%) medicamentos e 63 (52%) diferentes fármacos foram classificados como inapropriados para idosos. 98% das prescrições continham pelo menos um medicamento inapropriado.

Todos os idosos foram expostos a pelo menos um medicamento inapropriado, dentre eles, antiplaquetários, anticoagulantes, antiarrítmicos, cardiotônicos, corticosteroides, hipoglicemiantes, diuréticos, hipotensores, vasodilatadores, medicamentos que atuam no SNC e gastrointestinal.

**Tabela 1.** Medicamentos Potencialmente Inapropriados prescritos para idosos da cardiologia clínica. São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

<b>Fármaco</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Racional</b>
Ácido acetilsalicílico	595	14,28	Alto risco de sangramento em pacientes com distúrbio hemorrágico concomitante.
Enoxaparina	496	11,91	Alto risco de sangramento em pacientes com distúrbio hemorrágico concomitante.
Clopidogrel	495	11,88	Alto risco de sangramento em pacientes com distúrbio hemorrágico concomitante.
Atenolol	349	8,38	Risco de mascarar sintomas de hipoglicemia em pacientes diabéticos.
Omeprazol	272	6,53	Potencial para desenvolvimento de osteoporose/fratura, demência e insuficiência renal com o uso prolongado.
Ranitidina	223	5,35	Devem ser evitados, devido aos efeitos adversos ao SNC.
Metoclopramida	208	4,99	Pode causar efeitos extrapiramidais incluindo discinesia tardia.
Furosemida	165	3,96	Há alternativas mais seguras e eficazes.
Mononitrato de isossorbida	160	3,84	Risco de síncope, quedas.
Nitroglicerina	160	3,84	Risco de síncope, quedas.
Carvedilol	155	3,72	Risco de mascarar sintomas de hipoglicemia em pacientes diabéticos. Risco aumentado de broncoespasmo.
Diazepam	110	2,64	Devem ser evitados, devido aos efeitos adversos ao SNC.
Ipratrópio	89	2,14	Pode exacerbar o glaucoma.
Heparina	60	1,44	Alto risco de sangramento em pacientes com distúrbio hemorrágico concomitante.
Hidralazina	57	1,37	Risco de síncope, quedas.
Hidroclorotiazida	53	1,27	Pode exacerbar a gota.
Espironolactona	42	1,01	Risco de hipercalemia em pacientes com insuficiência cardíaca
Bisoprolol	40	0,96	Risco de mascarar sintomas de hipoglicemia em pacientes diabéticos.
Metoprolol	35	0,84	Risco de mascarar sintomas de hipoglicemia em pacientes diabéticos.
Amiodarona	34	0,82	Associada a doenças da tireoide, distúrbios pulmonares e prolongamento do intervalo QT
Clonazepam	29	0,70	Devem ser evitados, devido aos efeitos adversos ao SNC.
Morfina	28	0,67	Não segue a escala analgésica da OMS. Risco de constipação grave. Risco de exacerbação do déficit cognitivo. Risco de sonolência, hipotensão postural, vertigem.

Haloperidol	25	0,60	Aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade. Capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas adicionais. Podem ainda causar dispraxia da marcha e parkinsonismo. Tendem a agravar os sintomas extrapiramidais.
Citalopram	24	0,58	Capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas adicionais. Pode agravar a hiponatremia.
Óleo mineral	20	0,48	Potencial para aspiração e efeitos adversos. Alternativas mais seguras disponíveis.
Prednisona	18	0,43	Exposição desnecessária aos efeitos adversos de longo prazo dos corticosteroides sistêmicos.
Dimenidrinato	16	0,38	Risco de sedação e efeitos anticolinérgicos (confusão, boca seca, constipação, entre outros).
Fenitoína	14	0,34	Capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas.
Diltiazem	12	0,29	Podem agravar a constipação. Potencial para promover a retenção de fluidos e agravamento da insuficiência cardíaca.
Metildopa	11	0,26	Alto risco de efeitos adversos ao Sistema Nervoso Central (SNC). Podem causar bradicardia e hipotensão ortostática.
Lorazepam	11	0,26	Em geral, os benzodiazepínicos aumentam o risco de comprometimento cognitivo, delirium, quedas, fraturas e acidentes automobilísticos. Evitar todos os benzodiazepínicos para tratar insônia, agitação ou delirium.
Digoxina	10	0,24	A diminuição do clearance renal com o envelhecimento aumenta o risco de intoxicação digitálica. Além disso, na insuficiência cardíaca, as doses mais altas elevam o risco de toxicidade e não oferecem maiores benefícios.
Risperidona	10	0,24	Aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade. Capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas adicionais. Podem ainda causar dispraxia da marcha e parkinsonismo. Tendem a agravar os sintomas



			extrapiramidais.
Levomepromazina	10	0,24	Aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade.
Codeína	10	0,24	Pode agravar a constipação com diarreia espúria e precipitar megacólon tóxico na doença inflamatória do intestino e retardar a recuperação da gastroenterite. Nos casos de gastroenterite infecciosa grave, existe o risco de exacerbação ou prolongamento da infecção. Risco de constipação grave. Risco de exacerbação do déficit cognitivo. Risco de sonolência, hipotensão postural, vertigem.
Hidrocortisona	9	0,22	Exposição desnecessária aos efeitos adversos de longo prazo dos corticosteroides sistêmicos.
Bromazepam	9	0,22	Em geral, os benzodiazepínicos aumentam o risco de comprometimento cognitivo, delirium, quedas, fraturas e acidentes automobilísticos. Evitar todos os benzodiazepínicos para tratar insônia, agitação ou delirium.
Tramadol	9	0,22	Risco de sonolência, hipotensão postural, vertigem. Diminui o limiar convulsivo. Risco de constipação grave. Risco de exacerbação do déficit cognitivo.
Glibenclamida	9	0,22	Maior risco de hipoglicemia prolongada grave em idosos.
Varfarina	8	0,18	Alto risco de sangramento em pacientes com distúrbio hemorrágico concomitante.
Amitriptilina	7	0,17	Altamente anticolinérgicos, sedativos e causam hipotensão ortostática. Efeitos pró-arrítmicos. Podem agravar a constipação devido à forte ação anticolinérgica. Pode induzir ou agravar o delirium. Devem ser evitados, devido aos efeitos adversos ao SNC. Risco de agravamento da disfunção cognitiva. Provável exacerbação do glaucoma. Capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas adicionais. Aumenta o risco de hipotensão ortostática ou bradicardia.
Nifedipina	6	0,14	Potencial para hipotensão. Risco de isquemia miocárdica.
Tirofibana	5	0,12	Alto risco de sangramento em pacientes com

			distúrbio hemorrágico concomitante.
Fentanil	5	0,12	Não segue a escala analgésica da OMS. Risco de constipação grave. Risco de exacerbação do déficit cognitivo. Risco de sonolência, hipotensão postural, vertigem.
Loperamida	5	0,12	Pode agravar a constipação com diarreia espúria e precipitar megacólon tóxico na doença inflamatória do intestino e retardar a recuperação da gastroenterite. Nos casos de gastroenterite infecciosa grave, existe o risco de exacerbação ou prolongamento da infecção.
Tansulosina	5	0,12	Aumentam o risco de hipotensão ortostática ou bradicardia.
Dexclorfeniramina	5	0,12	Risco de sedação e efeitos anticolinérgicos (confusão, boca seca, constipação, entre outros). Há o desenvolvimento de tolerância, quando utilizados como hipnótico. Podem agravar a constipação devido à forte ação anticolinérgica. Sedativo. Podem causar déficit sensorial e hipotensão postural.
Budesonida	4	0,10	Risco de efeitos adversos graves.
Sertralina	4	0,10	Capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas adicionais. Pode agravar a hiponatremia.
Doxazosina	4	0,10	Aumentam o risco de hipotensão ortostática ou bradicardia.
Midazolam	3	0,07	Em geral, os benzodiazepínicos aumentam o risco de comprometimento cognitivo, delirium, quedas, fraturas e acidentes automobilísticos. Evitar todos os benzodiazepínicos para tratar insônia, agitação ou delirium.
Hidroxizina	3	0,07	Podem agravar a constipação devido à forte ação anticolinérgica. Deve ser evitado, devido aos efeitos adversos ao SNC. Sedativo. Podem causar déficit sensorial e hipotensão postural. Risco de sedação e efeitos anticolinérgicos (confusão, boca seca, constipação, entre outros). Há o desenvolvimento de tolerância, quando utilizados como hipnótico.
Pantoprazol	3	0,07	Potencial para desenvolvimento de osteoporose/fratura, demência e insuficiência renal com o uso prolongado.
Topiramato	3	0,07	Capacidade de produzir ataxia,

			comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas adicionais.
Escopolamina	2	0,05	Altamente anticolinérgicos. Efetividade incerta. Podem agravar a constipação devido à forte ação anticolinérgica. Devem ser evitados, devido aos efeitos adversos ao SNC.
Carbamazepina	2	0,05	Capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas adicionais.
Ciclobenzaprina	2	0,05	A maioria dos relaxantes musculares é mal tolerada por idosos devido aos efeitos anticolinérgicos, como sedação e consequente risco de fratura. A efetividade em doses toleradas por idosos é questionável. Podem agravar a constipação devido à forte ação anticolinérgica. Devem ser evitados, devido aos efeitos adversos ao SNC.
Ácido Valpróico	2	0,05	Capacidade de produzir ataxia, comprometimento da função psicomotora, síncope e quedas adicionais.
Propatilnitrato	2	0,05	Risco de síncope, quedas.
Clonidina	1	0,02	Alto risco de efeitos adversos ao Sistema Nervoso Central (SNC). Podem causar bradicardia
Nebivolol	1	0,02	Risco de mascarar sintomas de hipoglicemia em pacientes diabéticos.
Nalbufina	1	0,02	Não segue a escala analgésica da OMS. Risco de constipação grave. Risco de exacerbação do déficit cognitivo. Risco de sonolência, hipotensão postural, vertigem.
Ticagrelor	1	0,02	Alto risco de sangramento em pacientes com distúrbio hemorrágico concomitante.
	4166	100,00	

## Discussão

Neste estudo, 57% dos medicamentos prescritos foram classificados como potencialmente inapropriados para idosos, sendo que todos os idosos foram expostos a pelo menos um medicamento inapropriado. Um brasileiro transversal retrospectivo, realizado em hospital terciário, analisou 456 prontuários eletrônicos de pacientes idosos e identificou que 46% continham pelo menos um medicamento potencialmente inapropriado prescrito, sendo mais frequente o uso de antipsicóticos (46%), seguidos por benzodiazepínicos (33%).<sup>(11)</sup>

Outro estudo brasileiro identificou 49% de uso de medicamentos inapropriados em idosos com acompanhamento domiciliar.<sup>(12)</sup> Ainda no Brasil, Almeida e Colaboradores (2019) observaram que o uso de medicamentos inapropriados por 227 pacientes idosos variou de 53 a 63%, de acordo com a ferramenta utilizada.<sup>(13)</sup>

Na revisão sistemática de artigos descrevendo o desenvolvimento e validação de critérios para identificação de medicamentos potencialmente inapropriados entre idosos, publicados entre janeiro de 1991 e abril de 2017, benzodiazepínicos e anti-inflamatórios não-esteroidais foram os medicamentos mais comumente relatados como potencialmente inapropriados para idosos em 36 artigos que preencheram os critérios de inclusão.<sup>(14)</sup>

Um estudo italiano de coorte multicêntrico prospectivo, realizado com 611 pacientes idosos demonstrou a ocorrência de readmissões não planejadas, a médio e longo prazos, associadas a um maior número de medicamentos potencialmente inapropriados. Os pesquisadores ressaltaram a importância de

realizar uma análise criteriosa para a adequação da medicação em pacientes idosos, principalmente na alta hospitalar.<sup>(15)</sup>

Ainda na Itália, outro estudo avaliou as prescrições de 726 idosos identificaram medicamentos benzodiazepínicos, inibidores da bomba de prótons, inibidores da enzima 5-alfa redutase, inibidores da enzima conversora de angiotensina, estatinas e terapia para a osteoporose, mais os frequentemente inapropriados utilizados pelos idosos.<sup>(16)</sup>

Na Turquia, pesquisadores identificaram 22 medicamentos potencialmente inapropriados num total de 1.632 medicamentos avaliados em uma enfermaria geriátrica de um hospital de ensino. Ressaltam, ainda, que os serviços de farmácia clínica não estão devidamente implementados na Turquia, situação essa semelhante a do Brasil, indicando a necessidade de colaboração mais efetiva entre prescritores e farmacêuticos para proporcionar o uso racional de medicamentos em idosos.<sup>(17)</sup>

Pesquisadores de um estudo realizado em hospital terciário da Arábia Saudita, que incluiu 4.073 idosos, identificou a prevalência de medicamentos inapropriados em 58% dos idosos, sendo que para 40% foram prescritos um medicamento inapropriado, para 15% dois medicamentos, e para 3% três ou mais. As classes farmacológicas inapropriadas mais prescritas foram os fármacos que atuam no sistema gastrointestinal (36%) e endócrino (34%).<sup>(18)</sup>

Uma revisão sistemática, que incluiu 33 estudos, concluiu que idosos expostos a mais de um medicamento potencialmente inapropriado apresentam maior risco de reações adversas do que os idosos que utilizam somente um medicamento inapropriado. Os autores recomendam evitar a prescrição de

medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, sempre que possível.<sup>(19)</sup>

Neste estudo, 52% das classes de fármacos prescritas foram classificadas como potencialmente inapropriadas para idosos, sendo a maioria aqueles fármacos que atuam no sistema cardiovascular. Pesquisadores de um estudo português, que avaliou as prescrições de pacientes de 680 pacientes idosos com risco de eventos adversos cardiovasculares e cerebrovasculares, identificaram 50% de uso de medicamentos potencialmente inapropriados com risco cardiovascular e 30% com risco cerebrovascular na amostra estudada.<sup>(20)</sup>

Uma revisão sistemática, que incluiu 24 publicações, verificou os medicamentos potencialmente inapropriados que podem aumentar o risco cardiovascular em pacientes idosos, dentre eles, antidepressivos tricíclicos, antiadrenérgicos de ação central e periférica, anti-inflamatórios não-esteroidais, antiarrítmicos (classe I e III) e antitrombóticos.<sup>(21)</sup>

As taxas de medicamentos potencialmente inapropriados são altas em idosos e as intervenções necessárias incluem: (1) reduzir, sempre que possível, os medicamentos potencialmente inapropriados nas prescrições atuais; (2) identificar e interromper medicamentos inapropriados que causam reações adversas nos idosos; (3) permitir que as agências regulatórias monitorem atentamente e em tempo real as taxas de eventos relacionados às prescrições inapropriadas.<sup>(22)</sup>

## Conclusão

Embora haja prescrição de medicamentos inapropriados de acordo com os protocolos clínicos e diretrizes para o tratamento das doenças apresentadas pelos idosos, em determinadas situações existem opções terapêuticas mais seguras que podem ser otimizadas pelo farmacêutico clínico em conjunto com o prescritor. Quando não houver esta possibilidade, os idosos devem ser monitorados de maneira criteriosa.

## Referências


1. Pereira KG, Peres MA, Lop D, Boing AC, Boing AF, Aziz M, et al. Polifarmácia em idosos: um estudo de base populacional. *Rev bras epidemiol* 2017;20:335-344.
2. Romano-Lieber NS, Corona LP, Marques LFG, Secoli SR. Survival of the elderly and exposition to polypharmacy in the city of São Paulo, Brazil: SABE Study. *Rev Bras Epidemiol* 2019; 21(Suppl2):e180006.
3. Davies LE, Spiers G, Kingston A, Todd A, Adamson J, Hanratty B. Adverse Outcomes of Polypharmacy in Older People: Systematic Review of Reviews. *J Am Med Dir Assoc* 2020;21(2):181-187.
4. Wenger NK, Doherty CL, Gurwitz JH, Hirsch GA, Holmes HM, Maurer MS, et al. Optimization of Drug Prescription and Medication Management in Older Adults with Cardiovascular Disease. *Drugs Aging* 2017;34:803-810.

5. Curtin D, Gallagher PF, O'Mahony D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619829431.
6. Santos NSD, Marengo LL, Moraes FDS, Barberato Filho S. Interventions to reduce the prescription of inappropriate medicines in older patients. *Rev Saude Publica* 2019;53:7.
7. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-694.
8. Salgueiro E, Elizalde BC, Elola AI, García-Pulido B, Nicieza-García ML, Manso G. The most common STOPP/START criteria in Spain. A review of the literature. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2018;53:274-278.
9. Nicieza-Garcia ML, Manso G, Salgueiro E. Updated 2014 STOPP criteria to identify potentially inappropriate prescribing in community-dwelling elderly patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2017;55(10):769-773.
10. Oliveira MG, Amorim WW, Oliveira CRB, Coqueiro HL, Gusmão LC, Passos LC. Brazilian consensus of potentially inappropriate medication for elderly people. *Geriatr Gerontol Aging* 2016;10(4):168-181.
11. Oliveira MVP, Buarque DC. Polypharmacy and the use of potentially inappropriate medications among aged inpatients. *Geriatr Gerontol Aging* 2018;12:38-44.
12. Pagno AR, Gross CB, Gewehr DM, Colet CF, Berlezi EM. A terapêutica medicamentosa, interações potenciais e iatrogenia como fatores relacionados à fragilidade em idosos. *Rev bras geriatr gerontol* 2018;21(5):588-596.



13. Almeida TA, Reis EA, Pinto IVL, Ceccato MDG, Silveira MR, Lima MG, et al. Fatores associados com o uso de potencialmente inapropriados medicamentos entre idosos nos cuidados de saúde primários: Uma análise comparando AGS Beers, da UE (7) -PIM lista, e o brasileiro Consenso PIM critérios. *Res Social Adm Pharm* 2019;15:370-377.
14. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz EV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:679-700.
15. Brunetti E, Aurucci ML, Boietti E, Gibello H, Sappa H, Falcone Y, et al. Clinical Implications of Potentially Inappropriate Prescribing According to STOPP/START Version 2 Criteria in Older Polymorbid Patients Discharged From Geriatric and Internal Medicine Wards: A Prospective Observational Multicenter Study. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20(11):1476.e1-1476.e10.
16. Bo M, Gibello M, Brunetti E, Boietti E, Sappa M, Falcone Y, et al. Prevalence and predictors of inappropriate prescribing according to the Screening Tool of Older People's Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment version 2 criteria in older patients discharged from geriatric and internal medicine wards: A prospective observational multicenter study. *Geriatr Gerontol Int* 2019;19(1):5-11.
17. Ertuna E, Arun MZ, Ay S, Koçak FÖK, Gökdemir B, İspirli G. Evaluation of pharmacist interventions and commonly used medications in the geriatric ward of a teaching hospital in Turkey: a retrospective study. *Clin Interv Aging*. 2019;14:587-600.

18. Alhawassi TM, Alatawi W, Alwhaibi M. Prevalence of potentially inappropriate medications use among older adults and risk factors using the 2015 American Geriatrics Society Beers criteria. *BMC Geriatr* 2019;19(1):154.
19. Xing XX, Zhu C, Liang HY, Wang K, Chu YQ, Zhao LB, et al. Associations Between Potentially Inappropriate Medications and Adverse Health Outcomes in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2019;53(10):1005-1019.
20. Aguiar JP, Heitor Costa L, Alves da Costa F, Leufkens HG, Martins AP. Identification of potentially inappropriate medications with risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events among elderly patients in ambulatory setting and long-term care facilities. *Clin Interv Aging* 2019;14:535-547.
21. Aguiar JP, Brito AM, Martins AP, Leufkens HGM, Alves da Costa F. Potentially inappropriate medications with risk of cardiovascular adverse events in the elderly: A systematic review of tools addressing inappropriate prescribing. *J Clin Pharm Ther* 2019;44(3):349-360.
22. Thomas RE, Thomas BC. A Systematic Review of Studies of the STOPP/START 2015 and American Geriatric Society Beers 2015 Criteria in Patients  $\geq$  65 Years. *Curr Aging Sci* 2019;12(2):121-154.

**Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**

Comitê de Ética em  
Pesquisa em Seres Humanos  
**CEP/FAMERP**

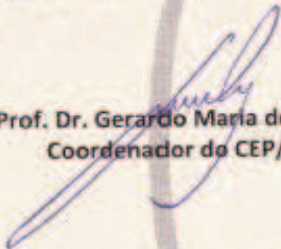
Parecer nº 2.274.053

**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

O projeto de pesquisa **CAAE 73413417.6.0000.5415** sob a responsabilidade de **Tiago Aparecido Maschio de Lima** com o título “Fatores Associados às Interações Medicamentosas Potenciais e aos Eventos Adversos a Medicamentos em Idosos com Síndrome Coronariana Aguda de um Hospital de Ensino” está de acordo com a resolução do CNS 466/12 e foi **aprovado por esse CEP.**

Lembramos ao senhor (a) pesquisador (a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) **deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo**, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos e também da notificação da data de inclusão do primeiro participante de pesquisa, para conhecimento deste Comitê. **Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.**

São José do Rio Preto, 14 de setembro de 2017.

  
**Prof. Dr. Gerardo Maria de Araujo Filho**  
Coordenador do CEP/FAMERP

17 3201 5813  
cep@famerp.br  
Av. Brigadeiro Faria Lima 5416 | Vila São Pedro  
15090-000 | São José do Rio Preto SP  
www.famerp.br/cep

### Anexo 2 – Algoritmo de Naranjo

Pergunta	Sim	Não	Não sabe	Pontos
1. Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0	
3. Houve melhora quando o fármaco suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0	
4. A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (diferentes do fármaco) que poderiam ter causado esta reação?	-1	+2	0	
6. A reação reapareceu com a introdução de um placebo?	-1	+1	0	
7. O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	+1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	+1	0	0	
9. O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0	
10. A reação foi confirmada por alguma evidência objetiva?	+1	0	0	
<b>Pontuação total</b>				

Definida maior ou igual a 9

Provável entre 5 e 8

Possível entre 1 e 4

Duvidosa menor ou igual a 0