



# Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares

Fabiana Rossi Varallo<sup>1</sup>; Marília Amaral Costa<sup>1</sup>; Patrícia de Carvalho Mastroianni<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP.

## RESUMO

As interações medicamentosas (IM) são consideradas um problema de saúde pública, pois podem causar resultados negativos à saúde dos usuários de medicamentos. Portanto o referido trabalho teve como objetivos: estimar a prevalência de internações hospitalares relacionadas a Potenciais IM (PIM); identificar os sinais e sintomas, e os fatores de risco para a hospitalização relacionados à PIM. Metodologia: Realizou-se estudo transversal na clínica geral de um hospital privado do interior de São Paulo (Brasil), em maio de 2006, com pacientes acima de 18 anos, com tempo de hospitalização superior a 24 horas, sendo os mesmos entrevistados sobre os sintomas/motivos de internação e os medicamentos que haviam utilizado previamente à hospitalização. Calculou-se *Odds-ratio* para identificar fatores de risco, sendo encontrado os seguintes resultados: 168 pacientes utilizando mais de um medicamento, dos quais 57 apresentaram PIM, sendo que em 17(10,1%), os sinais e sintomas da PIM possivelmente foram a causa da hospitalização. A maioria das manifestações clínicas das PIM foram sintomas cardiovasculares (44,3%), gastrintestinais (17,2%) e musculoesqueléticos (13,8%) e 10% das PIM foram consideradas potencialmente perigosas. Não foram detectados fatores de risco relacionados ao gênero, idade, uso de medicamentos de estreita faixa terapêutica para hospitalização por PIM. A polimedicação foi fator de risco para ocorrência de PIM ( $p < 0,0001$ ) opostamente ao aumento da idade que revelou ser um fator de proteção ( $p = 0,02$ ). Conclusão: Se faz necessário seguimento farmacoterapêutico de pacientes que utilizam fármacos de estreita faixa terapêutica, pois estas substâncias estão frequentemente envolvidas em IM perigosas.

*Palavras-chave:* Problema relacionado ao medicamento. Resultado negativo associado ao medicamento. Erros de medicação. Interações de medicamentos.

## INTRODUÇÃO

A farmacoterapia é amplamente utilizada para o tratamento de patologias, sendo responsável pela melhoria da qualidade e expectativa de vida da população. Os erros de medicação podem ser causados pela indicação de medicamentos por parte do prescritor, bem como em qualquer outra etapa da utilização de medicamentos (dispensação, preparação, administração). Isto pode resultar em desfechos clínicos negativos para a saúde do usuário (Corona-Rojo et al., 2009).

Estudos demonstram que os principais erros de prescrição estão relacionados à dosagem (Lewis et al., 2009) e interações medicamentosas (Corona-Rojo et al., 2009; Leendertse et al., 2008). Interações medicamentosas (IM) ocorrem quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro (Jankel & Speedie, 1990). Embora os resultados das IM possam ser tanto positivos (aumento da eficácia) quanto negativos (diminuição da eficácia, toxicidade ou idiossincrasia) (Bleich et al., 2009) as mesmas são geralmente imprevisíveis e indesejáveis no tratamento medicamentoso.

As IM são um grave problema de saúde pública, pois podem estar relacionadas com internações hospitalares (Rieger et al., 2004; Becker et al., 2007), com o aumento dos gastos médicos e do tempo de hospitalização (Moura et al., 2009). Estima-se que 3,8% das internações por eventos adversos a medicamentos são oriundas de IM (Raschetti et al., 1999). Já a prevalência de pacientes hospitalizados acometidos por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) relacionadas às IM é de 15% (Passarelli et al., 2005), sendo que 68 -70% das IM potenciais identificadas demandam cuidados médicos, e 1-2% colocam em risco a vida do paciente (Köhler et al., 2000).

Não há consenso na literatura quanto às características demográficas dos usuários de medicamentos, cujas prescrições apresentam IM (Rieger et al., 2004). Bleich et al., (2009) verificaram que o gênero feminino (69,8%) e os idosos (56,3%) são os que frequentemente apresentam IM em sua farmacoterapia (uso domiciliar). Cruciol-Souza et al (2006) identificaram que as IM prescritas em âmbito hospitalar acometem, na maioria, os homens (61%) e os adultos (média de idade 52,7 anos). Em Unidade de Terapia Intensiva (Lima & Cassiani, 2009) e na alta hospitalar (Bertoli et al., 2010), observa-se que as potenciais interações medicamentosas (PIM) ocorrem majoritariamente entre as mulheres, 64% e 53%, respectivamente.

*Autor correspondente:* Patrícia de Carvalho Mastroianni - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP - Rodovia Araraquara - Jaú, km 1 Araraquara - SP - CEP.14801-902 - telefone: +55 16 3301-6977/6960 - fax: +55 16 3322-0073 - e-mail: pmastro@fcfar.unesp.br

Segundo o Formulário Modelo da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2004), as IM são mais perigosas para pacientes idosos e para aqueles que possuem insuficiências renal e/ou hepática. Outros fatores que contribuem para a ocorrência de IM são a automedicação (Bojita & Farcas, 2009) e a polimedicação (Klasco, 2005).

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivos: identificar as Potenciais Interações Medicamentosas (PIM) mais frequentes em uso domiciliar de pacientes hospitalizados; identificar as PIM perigosas e verificar quais estavam relacionadas com a hospitalização; verificar a gravidade das PIM; estimar a prevalência das possíveis internações hospitalares relacionadas às PIM; identificar os fatores de risco para a hospitalização relacionada às PIM e conhecer os sinais e sintomas das PIM responsáveis pela internação.

## MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo observacional, de coorte transversal, realizado em um hospital geral particular do município de Araraquara, São Paulo. A coleta de dados foi realizada na clínica geral (98 leitos), no período de 01 a 31 de maio de 2006.

Os sujeitos da pesquisa compreenderam todos os pacientes internados nesta enfermaria, que contemplavam os seguintes critérios de inclusão: pacientes maiores de 18 anos que haviam utilizado cinco medicamentos ou mais previamente à internação hospitalar e que aceitassem participar da pesquisa, assinando o termo de consentimento livre esclarecido, em duas vias.

Não foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes com cirurgia pré-agendada, transferidos de outro hospital ou de outra enfermaria, com internação inferior a 24 horas ou dados insuficientes (pacientes que não recordaram os medicamentos utilizados e esta informação não constava nos prontuários médicos).

Para a coleta de dados utilizou-se um formulário semiestruturado, o qual foi elaborado para orientar a entrevista e possibilitar a tabulação dos dados. Na primeira parte do instrumento constavam informações para a identificação do *paciente* (gênero, faixa etária, leito e dia de internação), bem como dos *fármacos* provenientes de medicamentos prescritos ou de automedicação, utilizados previamente à hospitalização, das *queixas/sintomas* e a relação temporal entre o uso dos medicamentos e os efeitos observados que foram causas da internação hospitalar. Utilizaram-se os prontuários médicos para conferência dos sinais e sintomas e para identificar os medicamentos que os pacientes não haviam relatado uso. Considerou-se automedicação como sendo o uso de medicamentos sem a prescrição, orientação e/ou acompanhamento do prescritor (Brasil, 2001).

A fim de identificar a relação causal entre os sinais e sintomas relatados pelos pacientes depois da ingestão dos medicamentos e a busca do serviço hospitalar, a segunda parte do formulário se referia ao levantamento dos dados para identificação das interações medicamentosas. Utilizou-se como base de informações, reconhecidas oficialmente, as bulas aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>) e monografias do

medicamento, descritas no DRUGDEX e DrugReax System (base de dados MICROMEDEX®, disponível em [www.portaldapesquisa.com.br](http://www.portaldapesquisa.com.br)), o qual distingue os nomes fantasias dos medicamentos dos seus genéricos equivalentes, eliminando, portanto, a possibilidade de duplicação dos dados durante a busca e identificação das IM (Cruciol-Souza & Thomson, 2006).

As IM identificadas foram classificadas quanto à gravidade, de acordo com as definições que constam na base de dados MICROMEDEX® DrugReax System. Deste modo, *IM maiores* são aquelas que colocam em risco a vida do paciente e/ou requerem intervenções médicas para minimizar ou prevenir efeitos adversos graves. *IM moderadas* são aquelas que podem resultar em exacerbação da condição do paciente, e/ou requerem alteração na terapia. E *IM menores* são aquelas que apresentam efeitos limitados, cujas manifestações podem incluir aumento da frequência ou gravidade dos efeitos adversos, todavia, geralmente, não requerem alteração na farmacoterapia (Klasco, 2005). E, ainda, em *IM potencialmente perigosa*, cuja administração concomitante dos fármacos deve ser evitada ou realizada com critério, devendo haver o monitoramento adequado do paciente, segundo os critérios da OMS (WHO, 2004). Os sinais e sintomas das IM que estavam relacionados com a hospitalização foram classificados segundo o Código Internacional das Doenças (CID-10).

Realizou-se estatística descritiva, apresentando a frequência das PIM identificadas, quanto a sua gravidade e os sinais e sintomas das PIM. Para verificar os fatores de risco para a prescrição de PIM e internação por sinais e sintomas de IM (variável dependente), calculou-se a razão de chances (Odds ratio - OR) para as variáveis independentes: faixa etária, gênero, polimedicação e medicamentos de estreita faixa terapêutica. Considerou-se polimedicação o uso concomitante de cinco medicamentos ou mais (Rollason & Vogt, 2003). O nível de significância adotado foi de 5% para a tomada de decisão.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), sob protocolo nº 173/07.

## RESULTADOS

Durante a coleta de dados, 897 pacientes foram internados na clínica geral do hospital de estudo, dos quais 266 [29,6% (266/897)] contemplavam os critérios de inclusão. Destes, 52 [20% (52/266)] não sabiam ou não lembravam o nome de qualquer um dos medicamentos que haviam utilizado previamente à hospitalização. Durante a entrevista, 214 pacientes recordaram o nome de pelo menos um dos medicamentos administrados e 168 [78,5% (168/214)] haviam utilizado cinco ou mais medicamentos.

Foram identificadas 91 PIM diferentes, as quais haviam sido prescritas 124 vezes. Estas PIM acometeram 57 pacientes [33,9% (57/168)], sendo a maioria mulheres [56,1% (32/57)] e idosos [42,1% (24/57)]. Apesar de ter sido observada maior frequência entre as mulheres de prescrição de medicamentos que podem interagir entre si, a variável gênero não foi detectada como fator de risco para a ocorrência de IM [OR= 0,5; IC95% (0,3-1,1); p=0,12]. Já para a variável faixa etária, foi possível verificar que é um fator de proteção para a prescrição de erros de medicação

[OR= 0,4; IC95% (0,2-0,9); p=0,02], ou seja, há evidências de que os idosos apresentaram menor chance de serem acometidos por prescrição de IM.

As PIM de maior ocorrência foram: ácido acetilsalicílico/insulina [4,8% (6/124)], ácido acetilsalicílico/captopril [4,0% (5/124)], ácido acetilsalicílico/furosemida [2,4% (3/124)], ácido acetilsalicílico/glibenclamida [2,4% (3/124)], amiodarona/digoxina [2,4% (3/124)], captopril/furosemida [2,4% (3/124)], digoxina/furosemida [2,4% (3/124)] e metformina/nifedipino [2,4% (3/124)].

Quando se considera os medicamentos, com estreita faixa terapêutica, utilizados (aminofilina, amiodarona,

carbamazepina, digoxina, fenitoína, fenobarbital, valproato de sódio, varfarina e verapamil), estes fármacos estavam envolvidos em 23 diferentes PIM, as quais foram prescritas 31 vezes [25,0% (31/124)]. Segundo os critérios de classificação adotados no presente estudo, 13 [41,9% (13/31)] das PIM envolvendo medicamentos com estreita faixa terapêutica possuíam gravidade maior, 17 [54,8% (17/31)] eram moderadas e uma apresentava gravidade menor [3,3% (1/31)] (Tabela 1). Além disso, de acordo com a OMS, 35,5% delas (11/31) são consideradas potencialmente perigosas (Tabela 1).

Tabela 1. Frequência das interações Medicamentosas (IM) identificadas envolvendo os fármacos de estreita faixa terapêutica, segundo a gravidade, as consideradas potencialmente perigosas (IPP) e os efeitos da IM. Araraquara, SP, (n=31)

Interações Medicamentosas		N(%)	IPP <sup>1</sup>	Gravidade <sup>2</sup>	Efeito da IM
Medicamento A	Medicamento B				
ácido acetilsalicílico	varfarina	1 (3,2)	Sim	Maior	Pode aumentar o risco de sangramento
aminofilina	clonazepam	1 (3,2)	Não	Moderada	Pode reduzir a efetividade do clonazepam
aminofilina	furosemida	1 (3,2)	Não	Menor	Pode alterar a concentração de aminofilina
aminofilina	levofloxacino	1 (3,2)	Sim	Maior	Pode aumentar o risco de toxicidade da aminofilina
amiodarona	atenolol	1 (3,2)	Não	Maior	Pode resultar em hipotensão, bradicardia ou parada cardíaca
amiodarona	anlodipino	1 (3,2)	Não	Maior	Pode causar bradicardia, bloqueio atrioventricular e parada sinusal
amiodarona	digoxina	3 (9,8)	Não	Maior	Pode aumentar o risco de toxicidade digitálica
amiodarona	fluoxetina	1 (3,2)	Não	Maior	Pode aumentar o risco de cardiotoxicidade
amiodarona	propranolol	1 (3,2)	Não	Maior	Pode causar hipotensão, bradicardia ou parada cardíaca
amiodarona	sinvastatina	1 (3,2)	Não	Maior	Pode causar miopatia e aumentar o risco de rabdomiolose
amiodarona	tizanidina	1 (3,2)	Não	Maior	Pode aumentar a concentração plasmática de tizanidina e reduzir a efetividade da amiodarona
amiodarona	alprazolam	1 (3,2)	Não	Moderada	Pode aumentar a biodisponibilidade e a farmacodinâmica do alprazolam
amiodarona	verapamil	1 (3,2)	Não	Maior	Pode causar bradicardia, bloqueio atrioventricular e parada sinusal
carbamazepina	amitriptilina	2 (6,5)	Sim	Moderada	Pode diminuir a efetividade da amitriptilina
carbamazepina	varfarina	1 (3,2)	Sim	Moderada	Pode reduzir o efeito da varfarina
digoxina	espironolactona	1 (3,2)	Sim	Maior	Pode resultar em toxicidade digitálica
digoxina	furosemida	3 (9,8)	Sim	Moderada	Pode aumentar o risco de toxicidade digitálica
digoxina	fluoxetina	1 (3,2)	Não	Moderada	Pode aumentar o risco de toxicidade digitálica
digoxina	metformina	2 (6,5)	Não	Moderada	Pode elevar a concentração plasmática da metformina
digoxina	nifedipino	2 (6,5)	Sim	Moderada	Pode aumentar o risco de toxicidade digitálica
digoxina	omeprazol	2 (6,5)	Não	Moderada	Pode aumentar o risco de toxicidade digitálica
fenitoína	clopidogrel	1 (3,2)	Não	Moderada	Pode aumentar o risco de toxicidade da fenitoína
valproato de sódio	fenobarbital	1 (3,2)	Não	Moderada	Pode causar risco de toxicidade do fenobarbital ou diminuir o efeito do valproato
TOTAL		31(100)			

Fonte: <sup>1</sup> Klasco, 2005; <sup>2</sup> WHO, 2004.

Foram observados 57 pacientes com PIM, sendo que para 17 (29,8%) deles, o motivo da hospitalização possivelmente estava relacionado com os sinais e sintomas da IM. As variáveis gênero ( $p=0,24$ ) e faixa etária ( $p=0,56$ ) não foram detectadas como fatores de risco para as hospitalizações relacionadas aos sinais e sintomas das IM.

Identificaram-se 20 IM diferentes, prescritas 23 vezes, relacionadas com a internação hospitalar, sendo as

mais frequentes: ácido acetilsalicílico/furosemida (2/23), atenolol/insulina (2/23) e digoxina/nifedipino (2/23), cujos sinais e sintomas foram possivelmente responsáveis pela internação de 35,4% dos pacientes (6/17). Quanto à gravidade das 23 IM identificadas que estavam associadas à hospitalização, 8,7% (2/23) eram IM maior, 78,3% (18/23) IM moderada e 13% (3/23) IM menor (Tabela 2).

Tabela 2. Frequência das interações medicamentosas (IM) possivelmente relacionadas à internação hospitalar em um hospital privado, segundo a classificação de gravidade, as consideradas potencialmente perigosas (IPP) de acordo com a Organização Mundial da Saúde e os efeitos da IM. Araraquara, SP (n=23)

Interações Medicamentosas		N (%)	IPP1	Gravidade2	Efeito da IM
Medicamento A	Medicamento B				
ácido acetilsalicílico	captopril	1 (4,4)	Não	Moderada	Pode reduzir a efetividade do captopril
ácido acetilsalicílico	furosemida	2 (8,4)	Não	Moderada	Pode reduzir o efeito da furosemida
alprazolam	omeprazol	1 (4,4)	Não	Moderada	Pode causar risco de toxicidade do benzodiazepínico
aminofilina	furosemida	1 (4,4)	Não	Menor	Pode alterar a concentração de aminofilina
amiodarona	atenolol	1 (4,4)	Não	Maior	Pode resultar em hipotensão, bradicardia ou parada cardíaca
amiodarona	propranolol	1 (4,4)	Não	Maior	Pode causar hipotensão, bradicardia ou parada cardíaca
amitriptilina	carbamazepina	1 (4,4)	Sim	Moderada	Pode diminuir a efetividade da amitriptilina
atenolol	glibenclâmida	1 (4,4)	Não	Moderada	Pode resultar em hipoglicemia, hipocalemia ou hipertensão
atenolol	insulina	2 (8,4)	Não	Moderada	Pode resultar em hipoglicemia, hipocalemia ou hipertensão
atenolol	metformina	1 (4,4)	Não	Moderada	Pode resultar em hipoglicemia, hipocalemia ou hipertensão
ciprofloxacino	didanosina	1 (4,4)	Não	Moderada	Pode reduzir a biodisponibilidade do ciprofloxacino e diminuição da efetividade
diazepam	omeprazol	1 (4,4)	Não	Menor	Pode prolongar o efeito do diazepam
digoxina	nifedipino	2 (8,4)	Sim	Moderada	Pode aumentar o risco de toxicidade digitálica
digoxina	omeprazol	1 (4,4)	Não	Moderada	Pode aumentar o risco de toxicidade digitálica
furosemida	diclofenaco	1 (4,4)	Não	Moderada	Pode reduzir a efetividade da furosemida
levofloxacino	didanosina	1 (4,4)	Não	Moderada	Pode reduzir a efetividade do levofloxacino
metformina	nifedipino	1 (4,4)	Não	Menor	Pode aumentar a absorção de metformina
metildopa	sulfato ferroso	1 (4,4)	Não	Moderada	Pode reduzir o efeito da metildopa
propranolol	diidroergotamina	1 (4,4)	Não	Moderada	Pode causar crise hipertensiva ou isquemia periférica
valproato de sódio	fenobarbital	1 (4,4)	Não	Moderada	Pode causar risco de toxicidade do fenobarbital ou diminuir o efeito do valproato
TOTAL		23 (100)			

Fonte: <sup>1</sup> Klasco, 2005; <sup>2</sup> WHO, 2004.

Para 30,4% (7/23) das IM relacionadas com a internação hospitalar, havia um medicamento de estreita faixa terapêutica envolvido (aminofilina/furosemida; amiodarona/atenolol; amiodarona/propranolol; carbamazepina/amitriptilina; digoxina/nifedipino; digoxina/omeprazol e valproato de sódio e fenobarbital). Entretanto, o uso de medicamentos de estreita faixa terapêutica não foi detectado como fator de risco para a hospitalização por desfecho clínico de IM [OR=1,05; IC95% (0,2-6,1);  $p=1,00$ ].

Em relação à polimedicação, 64 (38,1%) pacientes utilizavam cinco medicamentos ou mais, dos quais 35 foram expostos à PIM. Já para os pacientes não polimedcados (104), 22 deles foram acometidos por PIM. Deste modo, a polimedicação foi detectada como fator de risco para a ocorrência de PIM [OR=4,6; IC95% (2,83-8,9);  $p<0,0001$ ]. No entanto, o uso concomitante de vários medicamentos não foi detectado como fator de risco para as hospitalizações causadas por sinais ou sintomas de IM [OR=1,2; IC95% (0,38-3,0);  $p=0,77$ ].

Segundo o CID-10, a maioria (75,3%) dos desfechos clínicos negativos das IM relacionadas com a internação foram sintomas *cardiovasculares* – 44,3%- [hipertensão (5), dor no peito (4), edema (2), taquicardia (1), arritmia (1)], sintomas *gastrointestinais* – 17,2%- [ânsia (1), dor de estômago (1), náusea (1), obstipação intestinal (1) e vômito (1)] e sintomas do aparelho *músculo-esquelético* -13,8%- [dor nos membros inferiores (1) e dor nas costas (1)].

## DISCUSSÃO

Estima-se que no ambiente hospitalar o percentual de pacientes acometidos por PIM varia de 25,3% a 72,5% (Miyasaka & Atallah, 2003; Cruciol-Souza & Thomson, 2006; Lima & Cassiani, 2006; Moura et al., 2009), sendo que 62,5% deles recebem alta com pelo menos uma IM prescrita (Bertoli et al., 2010). Rijkom et al. (2009) observaram que 27,8% dos pacientes admitidos em um hospital holandês foram expostos à PIM previamente à hospitalização. No presente estudo, verificou-se que aproximadamente em em cada três (33,9%) pacientes internados na clínica geral relatou o uso de cinco medicamentos ou mais, os quais apresentavam potencial de interação medicamentosa, quando administrados concomitantemente. Porém, quando se considera os pacientes hospitalizados por resultados negativos de IM, a prevalência estimada foi de 10,0%, a qual foi maior em relação ao intervalo demonstrado pela literatura científica (3,8%-5,4%) (Raschetti et al., 1999; Leendertse et al., 2008). Entretanto, de acordo com estudo de revisão sistemática, as hospitalizações por erros de medicação podem abranger 0,1%-54,0% (Leendertse et al., 2010).

Apesar da prevalência de pacientes expostos a problemas relacionados a medicamentos (PRM) ou resultados negativos aos medicamentos (RNM) oscilar, a estimativa depende do local onde foi realizada a coleta de dados, dos métodos utilizados para a detecção das IM, bem como das características dos pacientes elegíveis (Cruciol-Souza & Thomson, 2006; Moura et al., 2009); estes estudos indicam a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes, a fim de se prevenir resultados negativos a medicamentos.

De acordo com os dados obtidos, os idosos apresentaram menor chance de serem acometidos por IM [OR= 0,4; IC95% (0,2-0,9)]. Provavelmente isto ocorreu, pois os médicos podem ter dispensado maior cuidado e atenção no manejo farmacoterapêutico para os pacientes desta faixa etária, uma vez que são mais susceptíveis tanto aos efeitos terapêuticos e adversos dos fármacos (Turnheim, 1998), em função das alterações fisiológicas inerentes ao processo de envelhecimento.

Além disso, apesar do presente estudo não ter observado o gênero como fator determinante para a utilização e para a ocorrência de desfechos clínicos negativos de PIM, as mulheres apresentaram maior frequência de internação hospitalar por resultados negativos associados aos medicamentos (RNM) do que o sexo masculino. Isto pode ser explicado devido às questões culturais, já que as mulheres cuidam melhor de si e, por isso, utilizam mais os serviços de saúde (Patel et al., 2007).

Entre as principais causas da ocorrência de PIM está o uso concomitante de vários medicamentos. Moura et al.

(2009) observou que o risco de prescrição de PIM aumenta cinco vezes em pacientes polimedicados, sendo esta variável considerada fator determinante para a hospitalização por erros de medicação [OR= 2,7; IC95% (1,6-4,4)] (Leendertse et al., 2008). Embora a polimedicação tenha sido identificada como fator de risco para a prescrição de PIM ( $p < 0,0001$ ), o uso concomitante de cinco ou mais medicamentos não foi observado como determinante para a hospitalização por desfecho clínico negativo de IM ( $p = 0,77$ ). Não obstante, faz-se necessário esquema terapêutico mais simples, com doses criteriosamente calculadas (Passarelli et al., 2005) e prescrição de menor número possível de medicamentos para o tratamento efetivo das patologias. Deste modo, além de prevenir as PIM, evita-se o desenvolvimento de reações adversas a medicamentos (RAM), uma vez que a ocorrência destes efeitos adversos também está relacionada à polimedicação (Camargo et al., 2006; Varallo et al., 2011).

Considerando-se os medicamentos que frequentemente interagiram entre si, notou-se que o fármaco comumente envolvido foi o ácido acetilsalicílico. Na maioria dos casos, este fármaco foi utilizado em função do seu efeito antiagregante plaquetário. Entretanto, mesmo sendo um medicamento isento de prescrição (MIP), a indicação para este tratamento deve ser realizada por um médico, devido aos riscos associados à farmacoterapia dos anti- inflamatório não-esteroidais (Pirmohamed & Park, 2003). Todavia, pelo fato de poder ser adquirido nas farmácias sem a apresentação da prescrição medicamentosa, é passível de automedicação irracional, podendo ocasionar o uso incorreto de medicamento, o aparecimento de erros de medicação, tais como interações medicamentosas, erros de dosagem e de administração, além de resultados negativos a medicamentos de necessidade e segurança (Comitê de Consenso, 2007).

Em relação aos sinais e sintomas das IM consideradas possivelmente causas de internação hospitalar, observa-se que para um terço delas havia um medicamento com estreita faixa terapêutica envolvido, das quais 28,6% (2/7) são consideradas potencialmente perigosas, 28,6% (2/7) são de gravidade maior, 57,1% (4/7) moderada e 14,3% (1/7) menor. Ademais, uma das IM mais frequentemente associadas à hospitalização foi com a digoxina. Segundo Ansari et al. (2010), os medicamentos com estreita faixa terapêutica geralmente são associados à IM graves. Entretanto, apesar do uso destes medicamentos não ter sido fator determinante para a hospitalização por desfecho clínico de IM, recomenda-se o monitoramento farmacoterapêutico destes pacientes, para que o manejo de medicamentos nestes usuários seja seguro e eficaz.

Dados demonstram que as manifestações clínicas das IM identificadas são inespecíficas, podendo mimetizar sinais e sintomas de patologias. Contudo, nota-se, na literatura, que o aparelho circulatório é comumente o mais acometido pelos efeitos das IM. Rijkom et al. (2009) verificaram que as mais frequentes consequências clínicas das IM foram: aumento do risco de sangramento (22,0%), hipotensão (14,9%), nefrotoxicidade (12,6%) e distúrbios eletrolíticos (10,5%). Além disso, os desfechos clínicos negativos de IM, relacionados com a internação hospitalar, segundo Leenderste et al. (2008), são: sangramento gastrointestinal (25,6%), doenças cardiovasculares (14,0%) e sintomas respiratórios (16,2%). Assim, é possível alertar

os profissionais de saúde para observarem cuidadosamente os sintomas deste sistema, pois podem ser eventos adversos a medicamentos, os quais podem estar relacionados com admissões em serviços de atenção à saúde de nível terciário.

Considerou-se a coleta de dados uma limitação do estudo, uma vez que foi realizada em clínica geral de um hospital privado de nível terciário. Portanto, os dados obtidos não podem ser inferidos para outros hospitais e especialidades médicas, uma vez que o perfil dos pacientes hospitalizados é diferente, bem como a manifestação clínica das IM. Além disso, a identificação dos medicamentos em uso dependeu da memória dos pacientes. Assim sendo, os dados, do presente estudo, podem estar subestimados.

## CONCLUSÃO

Um em cada dez pacientes hospitalizados foi, possivelmente, internado no hospital estudado devido aos sinais e sintomas relacionados às interações medicamentosas (IM). Dados sugerem que a atenção à saúde do idoso e os consensos de uso seguro de medicamentos para esta faixa etária têm sido satisfatórios, uma vez que a idade foi detectada como fator de proteção para ocorrência de potenciais IM (PIM) ou, ainda, que estes problemas podem ser subestimados e tratados de forma inadequada. Observou-se que a polimedicação é um fator de risco para a prescrição de PIM, no entanto não é um fator determinante para a hospitalização por desfecho clínico negativo de IM, evidenciando e corroborando que o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes polimedicados e em uso de medicamentos com estreita faixa terapêutica, pode evitar e/ou minimizar a ocorrência de problemas relacionados aos medicamentos reais e/ou potenciais, bem como os possíveis agravos à saúde do paciente.

## ABSTRACT

Potential drug interactions responsible for hospital admissions

**Drug-drug interactions (DDI) are considered a public health problem, since they may be the cause of negative outcomes for drug users. Research objectives: 1) estimate the prevalence of hospital admissions arising from potential DDI; 2) identify the signs and symptoms of, as well as risk factors for hospitalization related to, potential DDI. A cross-sectional study was performed in the general clinic of a private hospital in upstate São Paulo, in May 2006, focusing on patients over 18 years old, hospitalized for more than 24 hours, who were interviewed about their symptoms, reasons for hospitalization and the drugs taken prior to hospitalization. The odds ratio was calculated in order to identify risk factors. Results: 168 patients had taken more than one drug, of whom 57 showed potential DDI and, in 17 (10.1%), the signs and symptoms of DDI were probably the reason for hospitalization. The most frequent clinical manifestations of potential DDI were disorders in the cardiovascular (44.3%), digestive (17.2%) and musculoskeletal (13.8%) systems and 10% of the DDI identified were considered potentially hazardous. Risk factors for DDI-motivated**

**hospitalization related to gender, age or the use of drugs with a narrow therapeutic range were not detected. Polypharmacy ( $p<0.0001$ ) was a determining factor for DDI; conversely, old age was a protection factor ( $p=0.02$ ). Conclusion: pharmacotherapeutic follow-up of patients who use drugs with a narrow therapeutic range is essential, since these drugs are often involved in hazardous DDI. Pharmacotherapeutic follow-up is also recommended for polymedicated patients, to prevent hospitalization arising from avoidable DDI.**

*Keywords:* Drug-related problem. Negative outcome associated with medicines. Medication errors. Drug-drug interaction.

## REFERÊNCIAS

- Ansari JA. Drug Interaction and Pharmacist. *J Young Pharm.* 2010;2(3):326-31.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. 40 p.
- Comitê de Consenso: GIAF-UGR, GIFAF-USE, GIF-UGR. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicacion (RNM). *Ars Pharm.* 2007;48(1):5-17.
- Corona-Rojo JA, Altigracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Vázquez-Cervantes L, Pérez-Montoya E, Rubio-Poo C. Potential prescription patterns and errors in elderly adult patients attending public primary health care centers in Mexico City. *Clin Interv Aging.* 2009;4:343-50.
- Becker ML, Caspers PWJ, Kallewaard M, Bruinink RJ, Kylstra NB, Heisterkamp S, de Valk V, van der Veen AA, Stricker BH. Determinants of potential drug-drug interaction associated dispensing in community pharmacies in the Netherlands. *Pharm World Sci.* 2007;29(2):51-7.
- Bertoli R, Bissig M, Caronzolo D, Odorico M, Pons M, Bernasconi E. Assessment of potential drug-drug interactions at hospital discharge. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:w13043. DOI: 10.4414/smw.2010.13043.
- Bleich GW, Bleich A, Chiamulera P, Sanches ACC, Schneider DSLG, Teixeira JJV. Frequency of potential interactions between drugs in medical prescriptions in a city in southern Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(4):206-10.
- Bojita M, Farcas M. Adverse Drug Reactions in Clinical Practice: a Causality Assessment of a Case of Drug-Induced Pancreatitis. *J Gastrointestin Liver D.* 2009;18(3):353-58.
- Camargo AL, Ferreira MBC, Heineck I. Adverse Drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(2):143-49.
- Cruciol-Souza JM, Thomson, JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in

- a Brazilian teaching hospital. *J Pharm Pharm Sci*. 2006;9(3):427-33.
- Jankel CA, Speedie SM. Detecting drug interactions: a review of the literature. *DICP*. 1990;24(10):982-9.
- Klasco RK (editor): DRUG-REAX® System. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX; 2005. (Edition expires).
- Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000;38(11):504-13.
- Leendertse AJ, Egberts ACG, Stoke LJ, van den Bem PMLA. Frequency of and Risk Factors for Preventable Medication-Related Hospital Admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1890-96.
- Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, et al. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf*. 2010; 33(3):233-44.
- Lewis PJ, Dornan T, Taylor D, Tully MP, Wass V, Ashcroft DM. Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Saf*. 2009;32(5):379-89.
- Lima REF, Cassiani SHB. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2009;17(2):222-27.
- Miyasaka LS, Atallah AN. Risk of drug interaction: combination of antidepressants and other drugs. *Rev Saúde Pública*. 2003;37(2):212-215.
- Moura C, Acurcio F, Belo N. Drug-Drug Interactions Associated with Length of Stay and Cost of Hospitalization. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2009;12(3):266-72.
- Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22(9):767-77.
- Patel H, Bell D, Molokhia M, et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol*. 2007;7:9. DOI:10.1186/1472-6904-7-9
- Pirmohamed M, Park K. Adverse drug reactions: back to the future. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(5):486-92.
- Raschetti R, Morgutti M, Menniti-Ippolito F, Belisari A, Rossignoli A, Longhini P, Guidara C. Suspected adverse drug events requiring emergency department visits or hospital admissions. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;54(12):959-63.
- Rieger K, Scholer A, Arnet I, et al. High prevalence of unknown co-medication in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(5):363-68.
- Rijkom JEFZ, Uijtendaal EV, ten Berg MJ, van Solinge WW, Egberts ACG. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(2):187-93.
- Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging*. 2003;20(11):817-32.
- Turnheim K. Drug dosage in the elderly: Is it rational? *Drugs Aging*. 1998;13(5):357-79.
- Varallo FR, Lima MFR, Galduróz JC, Mastroianni PC. Adverse Drug Reaction as cause of hospital admission of elderly people: a pilot study. *Lat Am J Pharm*. 2011;30(2):347-53.
- World Health Organization - WHO. Mehta DK, Ryan RSM, Hogerzeil HV (eds). WHO model formulary 2004. Based on the 13th model list of essential medicines 2003. Geneva: World Health Organization; 2004.

Recebido em 16 de maio de 2012

Aceito para publicação em 23 de julho de 2012

