

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM IDOSOS ATENDIDOS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE DE SALTO GRANDE - SP.

ASSESSMENT OF THE OCCURRENCE OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN ELDERLY ATTENDED IN THE PRIMARY HEALTH CARE IN SALTO GRANDE - SP.

¹SILVA, A. M.; ²SILVESTRE, A. C.; ³PEREIRA, A. C. S.; ⁴SILVA, P. H. S.; ⁵OLIVEIRA, R. G. S.;
⁶OBRELI-NETO, P. R.

¹⁻⁶Curso de Farmácia – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos- UniFIO

RESUMO

Reação adversa à medicamento (RAM) é uma resposta nociva e não intencional que ocorre a um medicamento, que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, ou tratamento de uma doença, ou para modificação de uma função fisiológica. Esse estudo teve como objetivo avaliar a ocorrência de RAM envolvendo medicamentos potencialmente inapropriados para idosos na atenção primária à saúde. Foi realizado um estudo de coorte prospectivo, de abril a agosto de 2019, nas unidades de saúde da atenção primária (APS) do município de Salto Grande. Um total de 57 idosos atenderam aos critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo. Foi verificada a ocorrência de RAM em 16 pacientes, sendo 12 RAM envolvendo medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (7 RAM causadas pela amitriptilina, 3 RAM causadas pelo diazepam, 2 RAM causadas pela glibenclamida), e 4 RAM causadas pelos demais medicamentos (3 RAM causadas pela metformina, 1 RAM causada pelo captopril). A ocorrência de RAM foi significativa, sendo que a maioria das RAM envolveu medicamentos potencialmente inapropriados para uso em idosos.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia. Reações Adversas à Medicamentos. Medicamentos Potencialmente Inapropriados em Idosos.

ABSTRACT

Adverse drug reaction (ADR) is a harmful and unintended response that occurs to a drug, which occurs at doses normally used in humans for prophylaxis, diagnosis, or treatment of a disease, or for modification of a physiological function. This study aimed to evaluate the occurrence of ADR involving potentially inappropriate medications for the elderly in primary health care. A prospective cohort study was conducted from April to August 2019 at the primary care health units (PHC) of the city of Salto Grande. A total of 57 elderly met the inclusion criteria and agreed to participate in the study. ADRs were found in 16 patients, 12 ADRs involving potentially inappropriate medications for the elderly (7 ADRs caused by amitriptyline, 3 ADRs caused by diazepam, 2 ADRs caused by glibenclamide), and 4 ADRs caused by other medications (3 ADRs caused by amitriptyline). metformin, 1 ADR caused by captopril). The occurrence of ADRs was significant, and most ADRs involved potentially inappropriate medications for use in the elderly.

Keywords: Pharmacoepidemiology. Adverse Drug Reactions. Potentially Inappropriate Medications For The Elderly.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a reação adversa a medicamentos (RAM) é uma resposta nociva e não intencional a um medicamento, que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico,

ou tratamento de uma doença, ou para modificação de uma função fisiológica (WHO, 2002). As RAM são uma importante causa de morbidade e mortalidade, que apresentam implicações clínicas, humanísticas e econômicas importantes (CABELLO et al., 2009).

Em estudo de revisão de estudos observacionais realizados na Europa a porcentagem mediana de admissões hospitalares causadas por RAM foi de 3,5%, e a porcentagem mediana de pacientes hospitalizados que apresentaram RAM durante o período de hospitalização foi de 10,1% (BOUVY, BRUIN, KOOPMANSCHAP, 2015). Revisão sistemática com meta-análise realizada por Lazarou, Pomeranz, Corey (1998) verificou que mais de 1 milhão de norte-americanos foram hospitalizados em 1994 devido RAM, o que representa 4,5% de todas as admissões hospitalares.

Embora a maioria das prescrições medicamentosas ocorra ambulatorialmente, existem muito menos dados referentes à ocorrência de RAM em ambiente ambulatorial do que relacionados à RAM que ocorrem no ambiente hospitalar. O número de estudos que avaliaram a ocorrência de RAM em ambiente ambulatorial é escasso, e a maioria foi realizado em países desenvolvidos. Em estudo de coorte realizado na cidade americana de Boston foi verificado que 25% dos pacientes apresentaram RAM em ambiente ambulatorial (GANDHI et al., 2003). Enquanto que em estudo de base populacional conduzido na Suécia foi verificado que 7,8% dos pacientes apresentaram RAM em ambiente ambulatorial (HAKKAINAREM et al., 2014).

Os pacientes idosos apresentam algumas características, tais como: modificações fisiológicas decorrentes do processo de envelhecimento, fragilidades, presença de várias comorbidades, e polifarmácia que aumentam o risco de serem afetados por RAM (OBRELI-NETO et al., 2018). Baseado nesse risco aumentado de ocorrência de RAM em idosos surgiu o conceito de medicamento potencialmente inadequado para uso em idosos; que são medicamentos para os quais os riscos potenciais de seu uso superam os benefícios esperados, e para os quais existe uma alternativa terapêutica mais segura disponível (FICK et al., 2019).

O objetivo desse estudo foi avaliar a ocorrência de RAM envolvendo medicamentos potencialmente inadequados para idosos na atenção primária à saúde.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo, de abril a agosto de 2019, nas unidades de saúde da atenção primária (APS) do município de Salto Grande, São Paulo. O município possui aproximadamente 9.400 habitantes, e os serviços públicos de saúde da APS são realizados em três unidades de saúde.

Foram considerados elegíveis para inclusão no estudo pacientes com idade \geq 60 anos, atendidos nas unidades de saúde da APS de Salto Grande, que iniciaram o uso de um ou mais medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, segundo Consenso Brasileiro de Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos (OLIVEIRA et al., 2016), durante o mês de abril de 2019. Foram excluídos pacientes que apresentavam dificuldades para se comunicar verbalmente; porque essa característica pode dificultar a investigação da ocorrência de RAM.

Os pacientes elegíveis foram identificados no momento em que eles ou outra pessoa compareceram na farmácia central da APS para retirar medicamentos prescritos. Sendo que no momento da dispensação os funcionários da farmácia checaram a presença de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos nas prescrições de pacientes com idade \geq 60 anos. Os funcionários da farmácia convidaram os pacientes elegíveis durante a dispensação. Foram incluídos todos os pacientes elegíveis que aceitaram participar do estudo.

Os participantes do estudo receberam visita domiciliar uma vez a cada quatorze dias durante o período de estudo. Essa visita domiciliar foi realizada por um médico e um farmacêutico clínico. Esses profissionais avaliaram a ocorrência de RAM usando indicadores subjetivos, como: queixa de dor de cabeça, náusea, presença de rash cutâneo, entre outros e, dentre os indicadores objetivos, destacou-se os exames laboratoriais; conforme protocolo clínico elaborado previamente pelos pesquisadores. Os pacientes foram orientados a contatar a equipe de saúde caso surgissem sinais e/ou sintomas indesejados. Todas as informações coletadas (nome do paciente, data de nascimento, sexo, ocupação, escolaridade, renda familiar, condições de moradia, doenças apresentadas, medicamentos utilizados, apresentação de alguma RAM durante o acompanhamento e qual RAM apresentou durante o acompanhamento [dados subjetivos e objetivos utilizados para identificar a RAM], medicamento(s) envolvido(s) na RAM, nível de causalidade da RAM suspeita, nível de gravidade da RAM suspeita, nível de preventabilidade da RAM suspeita) foram registradas em formulário desenvolvido pela equipe de pesquisa.

A avaliação da causalidade das RAM foi realizada pelo médico e farmacêutico clínico responsável pelas visitas domiciliares, utilizando o algoritmo de Naranjo (NARANJO et al., 1981). O algoritmo de Naranjo é um conjunto de questões específicas associadas a um score para calcular a probabilidade de uma relação causa-efeito. O nível de causalidade provável ou definida deverá ser atribuído por esses dois profissionais para ser aceito um evento como causado pela RAM suspeita, e conseqüente ser incluído como RAM no presente estudo.

O nível de gravidade das RAM foi avaliado pelos dois profissionais responsáveis pelo acompanhamento dos pacientes utilizando a escala de gravidade de Hartwig adaptada, conforme descrito por Davies et al., (2006). Essa escala classifica a gravidade das RAM em sete níveis de acordo com a consequência clínica da RAM e a ação necessária para resolver o evento; varia de nenhuma mudança no tratamento envolvendo o medicamento suspeito (nível 1), até RAM diretamente relacionada à morte do paciente (nível 7b). Nos casos onde se verificou discordância na classificação de gravidade entre os dois profissionais, outro farmacêutico clínico analisou de maneira retrospectiva as informações coletadas e classificou a gravidade da RAM utilizando o instrumento descrito acima.

Foi calculada a incidência de RAM durante o período de acompanhamento, e realizada comparação entre a incidência de RAM envolvendo medicamentos potencialmente inapropriados para idosos e RAM que não envolveram esses medicamentos. Também foi realizada comparação entre a gravidade das RAMs.

Foi utilizada estatística descritiva para apresentar as RAM identificadas, medicamentos envolvidos nas RAM, nível de gravidade das RAM identificadas; sendo os dados apresentados em frequência absoluta, frequência relativa, média e mediana conforme mais apropriado. As análises foram realizadas utilizando o software JMP (SAS, Cary, NC, USA) version 8.0.1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 57 pacientes elegíveis aceitou participar do estudo e continuaram participando até a avaliação final. A maioria da amostra era do sexo feminino, aposentado, analfabeto (Tabela 1).

Semelhante ao verificado em estudos prévios, os pacientes do presente estudo apresentaram número aumentado de doenças, sendo hipertensão arterial, hipercolesterolemia e diabetes mellitus as mais frequentes (BALDONI et al., 2013;

MARIN et al., 2008). Outra semelhança entre o presente estudo e os estudos anteriores foi o consumo de número elevado de medicamentos, sendo os anti-hipertensivos os mais utilizados; e também consumo de número elevado de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, sendo Omeprazol, Amitriptilina e Glibenclamida os mais utilizados (BALDONI et al., 2014; SILVESTRE et al., 2019).

Tabela 1. Características gerais dos participantes do estudo no mês de abril de 2019 (n = 57)

Variável	Resultado
Sexo feminino, n (%)	39 (68,4)
Idade média, anos (desvio-padrão)	66,7 (4,1)
Ocupação	
• Aposentado, n (%)	54 (94,7)
• Pedreiro, n (%)	2 (3,6)
• Pastor, n (%)	1 (1,7)
Escolaridade	
• Analfabeto, n (%)	28 (49,1)
• Ensino fundamental incompleto, n (%)	14 (24,6)
• Ensino fundamental completo, n (%)	14 (24,6)
• Ensino superior completo, n (%)	1 (1,7)
Renda familiar, R\$ (desvio padrão)	1.424,7 (231,1)
Condições de moradia	
• Mora sozinho, n (%)	12 (21,1)
• Mora com cônjuge, n (%)	16 (28,1)
• Mora com cônjuge e filhos adultos, n (%)	16 (28,1)
• Mora com cônjuge, filhos adultos e netos menores de idade (%)	10 (17,5)
• Mora com cônjuge e netos menores de idade (%)	3 (5,2)
Número médio de doenças apresentadas, n (desvio padrão)	3,7 (1,1)
Doenças mais frequentes	
• Hipertensão arterial, n (%)	48 (84,2)
• Hipercolesterolemia, n (%)	29 (50,9)
• Diabetes mellitus, n (%)	29 (50,9)
• Depressão, n (%)	24 (42,1)
• Osteoartrose, n (%)	21 (36,8)
Número médio de medicamentos utilizados, n (desvio padrão)	5,4 (2,1)
Medicamentos mais utilizados	
• Hidroclorotiazida, n (%)	42 (73,7)
• Enalapril, n (%)	40 (70,2)
• Anlodipino, n (%)	33 (57,9)
• Atenolol, n (%)	30 (52,6)
• Omeprazol, n (%)	29 (50,9)
Número médio de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos utilizados, n (desvio padrão)	2,4 (0,2)
Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos mais utilizados	
• Omeprazol, n (%)	29 (50,9)
• Amitriptilina, n (%)	27 (47,4)
• Glibenclamida, n (%)	27 (47,4)
• Diazepam, n (%)	23 (40,3)
• Diclofenaco, n (%)	23 (40,3)

Durante o acompanhamento, 16 pacientes apresentaram RAMs, sendo que todos esses pacientes apresentaram uma RAM. A maioria das RAMs envolveu medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. Todas as RAMs encontradas foram classificadas como provável quanto à causalidade (Tabela 2).

Tabela 2. Ocorrência de reações adversas a medicamentos.

Variáveis	Medicamentos Potencialmente Inapropriados para idosos	Demais medicamentos
Pacientes que apresentaram reações adversas envolvendo medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, n (% em relação ao tamanho da amostra)	12 (21,0)	4 (7,0)
Causalidade das reações adversas		
• Definida, n (%em relação ao número total de RAM)	0	0
• Provável, n (% em relação ao número total de RAM)	12 (100)	4 (100)
Gravidade das reações adversas		
• A reação adversa exigiu mudança no tratamento com o medicamento suspeito. Não foi necessário antídoto ou outro tratamento. Não aumentou hospitalização, n (% em relação ao número total de RAM)	11 (68,8)	4 (25,0)
• A reação adversa exigiu mudança no tratamento com o medicamento suspeito. Não foi necessário antídoto ou outro tratamento. Aumentou hospitalização em pelo menos um dia, n (%em relação ao número total de RAM)	1 (6,2)	0

Nas RAMs causadas por medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, a Amitriptilina causou sedação em 7 pacientes (12,3% da amostra), o Diazepam causou sedação em 3 pacientes (5,3% da amostra) e a Glibenclamida causou hipoglicemia em 2 pacientes (3,5% da amostra); sendo que em um desses casos de hipoglicemia foi necessária hospitalização do paciente e administração de glicose intravenosa. Enquanto que as RAMs causadas pelos demais medicamentos foram: 3 pacientes apresentando diarreia causada pela Metformina (5,3% da amostra) e 1 paciente apresentou tosse causada pelo Captopril (1,8% da amostra).

Essa maior ocorrência de RAMs causada por medicamentos potencialmente inapropriados para idosos sugere a necessidade de maior atenção dos profissionais

de saúde no monitoramento de pacientes utilizando esses medicamentos e/ou, quando possível, o uso de alternativas mais seguras. Obreli-Neto et al., (2011) verificou que nas listas padronizadas de medicamentos na APS de municípios da microrregião de Ourinhos, São Paulo, existiam opções mais seguras para a maioria dos medicamentos potencialmente inapropriados para idosos presentes nessas listas.

Por exemplo, uma alternativa mais segura do que os antidepressivos tricíclicos para os idosos são os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS); porque ao contrário dos antidepressivos tricíclicos os ISRS não apresentam efeitos anticolinérgicos, sedação e hipotensão ortostática no idoso (OBRELI-NETO et al., 2018). A Gliclazida apresenta menor risco de hipoglicemia em idosos, e por isso deve ser considerada como uma alternativa ao uso de Glibenclamida nesse estrato da população (OBRELI-NETO et al., 2018).

CONCLUSÃO

Foi verificada ocorrência significativa de RAM em nossa amostra, sendo que a maioria dessas RAM foi causada por medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. Esses resultados sugerem a necessidade de maior atenção dos profissionais de saúde no uso desses medicamentos em idosos.

REFERÊNCIAS

BALDONI, A. O.; AYRES, L. R.; MARTINEZ, E. Z.; DEWULF, N. L. S.; SANTOS, V.; OBRELI-NETO, P. R.; PEREIRA, L. R. L. Pharmacoepidemiological profile and polypharmacy indicators in elderly outpatients. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 49, n. 3, p. 443-452, 2013.

BALDONI, A.O.; AYRES, L. R.; MARTINEZ, E. Z.; DEWULF, N. L. S.; SANTOS, V.; PEREIRA, L. R. L. Factors associated with potentially inappropriate medications use by the elderly according to Beers criteria 2003 and 2012. **International Journal of Clinical Pharmacy**, Dordrecht, v. 36, n. 2, p. 316-324, 2014.

BOUVY, J. C.; BRUIN, M. L.; KOOPMANSCHAP, M. A. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. **Drug Saf.**, v. 38, n. 5, p. 437-453, 2015.

CABELLO, A. J. P.; CONTRERAS, L. G. G.; GAMERO, M. V. M.; JIMÉNEZ, F. J. G.; CAÑAS, E. P. Prevalence of fatal adverse drug reactions in hospitalized patients.

International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, München, v. 47, n. 10, p. 596-602, 2009.

DAVIES, E. C.; GREEN, C. F.; MOTTRAM, D. R.; PIRMOHAMED, M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, Oxford, v. 31, n. 4, p. 335-341, 2006.

FERRACINI, F. T.; BORGES-FILHO, W. M. **Prática Farmacêutica no Ambiente Hospitalar**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2010 416p.

FICK, D. M.; SEMLA, T. P.; STEINMAN, M.; BEIZER, J.; BRANDT, N.; DOMBROWSKI, R.; DUBEAU, C. E.; PEZZULLO, L.; EPPLIN, J. J.; FLANAGAN, N.; MORDEN, E.; HANLON, J.; HOLLMANN, P.; LAIRD, R.; LINNEBUR, S.; SANDHU, S. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. **J Am Geriatr Soc.**, v. 67, n. 4, p. 674-694, 2019.

GANDHI, T. K.; WEINGART, S. N.; BORUS, J.; SEGER, A. C.; PETERSON, J.; BURDICK, E.; SEGER, D. L.; SHU, K.; FEDERICO, F.; LEAPE, L. L.; BATES, D. W. Adverse drug events in ambulatory care. **N. Engl. J. Med.**, v. 348, n. 16, p. 1556-1564, 2003.

GOMES, G. K. A.; AQUINO, J. A.; SANTOS, T. B. E.; BALDONI, A. O. Farmacoterapia na Geriatria. In: OBRELI-NETO, P. R.; BALDONI, A. O.; GUIDONI, C. M.; PEREIRA, L. R. L. **Farmacoterapia: guia terapêutico de doenças mais prevalentes**. Volume 2. São Paulo: Pharmabooks, 2018 554p.

GURWITZ, J. H.; FIELD, T. S.; HARROLD, L. R.; ROTHSCHILD, J.; DEBELLIS, K.; SEGER, A. C.; CADORET, C.; FISH, L. S.; GARBER, L.; KELLEHER, M.; BATES, D. W. Incidence and Preventability of Adverse Drug Events Among Older Persons in the Ambulatory Setting. **JAMA**, v. 289, n. 9, p. 1107-1116, 2003 (Reprinted).

HAKKARAINEN, K. M.; GYLLENSTEN, H.; JÖNSSON, A. K.; SUNDELL, K. A.; PETZOLD, M.; HÄGG, S. Prevalence, nature, and potential preventability of adverse drug events: a population-based medical record study of 4970 adults. **British Journal of Clinical Pharmacology**, London, v. 78, n. 1, p. 170-183, 2014.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA**, v. 279, n. 15, apr, p. 1200-1205, 1998.

LOCATELLI, J. Interações medicamentosas em idosos hospitalizados. **Einstein**, São Paulo, v. 5, n. 4, p. 343-346, 2007.

MARIN, M. J. S.; CECÍLIO, L. C. O.; PEREZ, A. E. W. U. F.; SANTELLA, F.; SILVA, C. B. A.; GONÇALVES-FILHO, J. R.; ROCETI, L. C. Caracterização do uso de medicamentos entre idosos de uma unidade do Programa Saúde da Família. **Cad. de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 7, jul., p. 1545-1555, 2008.

NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELLERS, E. M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A.; JANECEK, E.; DOMECCQ, C.; GREENBLATT, D. J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 30, n. 2, p. 239-245, 1981.

OBRELI-NETO, P. R.; BALDONI, A. O.; GUIDONI, C. M.; PEREIRA, L. R. L. **Farmacoterapia: guia terapêutico de doenças mais prevalentes**. 2.ed. Volume 1. São Paulo: Pharmabooks, 2017 712 p..

OBRELI-NETO, P. R.; BALDONI, A. O.; GUIDONI, C. M.; PEREIRA, L. R. L. **Farmacoterapia: guia terapêutico de doenças mais prevalentes**. 2.ed. Volume 2. São Paulo: Pharmabooks, 2018 554 p.

OBRELI-NETO, P. R.; CUMAN, R. K. N. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos e sua prevalência no SUS: avaliação das listas padronizadas. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 285-294, 2011.

OBRELI-NETO, P. R.; CUMAN, R. K. N. Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos e sua presença no SUS: Avaliação das Listas Padronizadas. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 285-294, 2011.

OLIVEIRA, M. G.; AMORIM, W. W.; OLIVEIRA, C. R. B.; COQUEIRO, H. L.; GUSMÃO, L. C.; PASSOS, L. C. Consenso brasileiro de medicamentos Potencialmente inapropriados para idosos. **Geriatr. Gerontol. Aging**, v. 10, n. 4, p. 1-14 2016.

SILVESTRE, S. D.; GOULART, F. C.; MARIN, M. J. S.; LAZARINI, C. A. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: comparação entre prestadores de serviços em saúde. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, 2019.

VARALLO, F. R.; MASTROIANNI, P. C.; PLANETA, C. S. **Internações hospitalares por Reações Adversas a Medicamentos (RAM) em um hospital de ensino**. Dissertação. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", 2010.

WHO - World Health Organization. **The World Health Report: Reducing risks, promoting healthy life**. Geneva: World Health Organization, 2002.