

## Eventos adversos a medicamentos relacionados às potenciais interações medicamentosas graves em pacientes com doenças cardiovasculares

*Adverse drug reactions related to potential serious drug interactions in patients with cardiovascular diseases*

*Eventos adversos a los medicamentos relacionados con posibles interacciones medicamentosas graves en pacientes con enfermedades cardiovasculares*

Natália da Palma Sobrinho<sup>a</sup> 

Juliana Faria Campos<sup>a</sup> 

Rafael Celestino da Silva<sup>a</sup> 

### Como citar este artigo:

Sobrinho NP, Campos JF, Silva RC. Eventos adversos a medicamentos relacionados às potenciais interações medicamentosas graves em pacientes com doenças cardiovasculares. Rev Gaúcha Enferm. 2020;41:e20190511. doi: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2020.20190511>

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a ocorrência de eventos adversos a medicamentos associados às potenciais interações medicamentosas graves identificadas em prescrições de pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares.

**Método:** Pesquisa documental, quantitativa, seccional. Foram analisadas entre agosto e setembro de 2016 99 prescrições de pacientes internados há mais de 48 horas na enfermaria cardiológica de um hospital do Rio de Janeiro. As interações medicamentosas foram avaliadas pelo Micromedex®, e os eventos adversos identificados através de rastreadores e analisados por especialistas com uso do Algoritmo de Naranjo, com emprego de estatística descritiva.

**Resultados:** Foram detectadas 18 potenciais interações graves em 22 pares medicamentosos, principalmente simvastatina x anlodipino (18%) e enoxaparina x clopidogrel (18%). Dos 18 prontuários investigados, foram encontrados quatro rastreadores e definidos três prováveis eventos adversos (16,6%), por alterações hemorrágicas nos pacientes.

**Conclusão:** Interações medicamentosas têm probabilidade de causar danos ao paciente, o que requer implementar barreiras para a segurança do sistema de medicação.

**Palavras-chave:** Erros de medicação. Interações medicamentosas. Segurança do paciente.

### ABSTRACT

**Objective:** To assess the occurrence of adverse drug reactions associated with potential serious drug interactions identified in prescriptions of hospitalized patients with cardiovascular disease.

**Method:** A documentary, quantitative, and cross-sectional research study. Between August and September 2016, ninety-nine prescriptions of patients hospitalized for more than 48 hours in the cardiology ward of a hospital in Rio de Janeiro were analyzed. Drug interactions were evaluated by Micromedex®, and adverse events were identified through trackers and analyzed by specialists using the Naranjo Algorithm, by means of descriptive statistics.

**Results:** Eighteen potential serious interactions were detected in 22 drug pairs, mainly simvastatin x anlodipine (18%) and enoxaparin x clopidogrel (18%). Of the 18 medical records investigated, four trackers were found and three probable adverse events (16.6%) were defined due to hemorrhagic changes in patients.

**Conclusion:** Drug interactions are likely to cause harm to the patient, which requires implementing barriers for the safety of the medication system.

**Keywords:** Medication errors. Drug interactions. Patient safety.

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la manifestación de eventos adversos a los medicamentos, asociados con posibles interacciones medicamentosas graves, identificadas en las prescripciones de pacientes hospitalizados con enfermedades cardiovasculares.

**Método:** Investigación documental, cuantitativa y transversal. Entre agosto y septiembre de 2016, se analizaron 99 prescripciones de pacientes hospitalizados durante más de 48 horas en la sala de cardiología de un hospital de Río de Janeiro. Las interacciones medicamentosas fueron evaluadas por medio de Micromedex®, y los eventos adversos fueron identificados a través de rastreadores y analizados por especialistas, con el uso del algoritmo de Naranjo y empleo de estadísticas descriptivas.

**Resultados:** Se detectaron 18 posibles interacciones graves en 22 pares de medicamentos, principalmente entre simvastatina x anlodipino (18%) y enoxaparina x clopidogrel (18%). Entre los 18 registros médicos investigados, se encontraron cuatro rastreadores y se definieron tres probables eventos adversos (16,6%) debido a cambios de naturaleza hemorrágica en los pacientes.

**Conclusión:** Es probable que las interacciones medicamentosas causen daño al paciente, lo que requiere implementar barreras para la seguridad del sistema de medicación.

**Palabras clave:** Errores de medicación. Interacciones farmacológicas. Seguridad del paciente.

<sup>a</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Escola de Enfermagem Anna Nery, Departamento de Enfermagem Fundamental, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde lançou em 2017 o documento *Patient Safety Challenge on Medication Safety*, o qual aborda as fragilidades nos sistemas de saúde que levam a erros de medicação e ao dano grave. A iniciativa global tem por objetivo reduzir em 50% os danos graves e evitáveis associados a medicamentos nos próximos cinco anos<sup>(1)</sup>.

Nesse documento, o erro de medicação é entendido como um evento evitável, que ocorre quando fragilidades nos sistemas de medicação relacionadas à infraestrutura ou aos fatores humanos afetam as práticas de prescrição, transcrição, dispensação, preparo, administração e monitoramento dos medicamentos, e podem resultar em dano grave ao paciente, o Evento Adverso a Medicamento<sup>(1)</sup>.

Um desses erros que pode gerar danos ao paciente é a interação medicamentosa, alteração dos efeitos farmacológicos entre dois ou mais medicamentos administrados concomitantemente que resulta em um aumento ou diminuição na eficácia terapêutica ou em eventos adversos causados por estes, ou ainda no aparecimento de novos efeitos<sup>(2)</sup>.

As interações medicamentosas indesejadas são uma realidade na prática clínica e sua ocorrência pode propiciar: ineficácia da terapêutica, aumento do tempo e custo de internação e até mesmo eventos graves que comprometem a vida do paciente. O principal fator de risco para a interação é a polifarmácia, uso concomitante de cinco ou mais medicamentos<sup>(2-4)</sup>.

Tal problemática das interações e seu potencial de impacto ao paciente é relevante e deve ser tratada no campo da cardiologia, considerando o perfil de envelhecimento populacional e o alto índice de morbimortalidade pelas doenças cardíacas<sup>(5)</sup>. Esta clientela frequentemente está suscetível ao uso de múltiplos medicamentos em razão do regime terapêutico complexo. Com isso, a polifarmácia utilizada no tratamento das doenças cardiovasculares aumenta a chance de uso concomitante destes medicamentos, o que torna esta condição patológica um fator associado às interações medicamentosas<sup>(6-8)</sup>.

Logo, esse contexto alerta para a possibilidade de ocorrência de eventos adversos de causa raiz relacionada às interações medicamentosas, os quais podem comprometer a vida desses indivíduos. Os potenciais danos resultantes das interações medicamentosas em pacientes com doenças cardíacas já são apontados em alguns estudos<sup>(2,9)</sup>.

Um exemplo disso pode ser visto na investigação sobre as potenciais interações medicamentosas entre pacientes hospitalizados no Departamento de Cardiologia de um hospital terciário da Índia durante o período de doze meses. Uma amostra de 685 pacientes foi analisada, a maioria

portadora de Hipertensão. Os resultados obtidos indicaram que 76,49% dos pacientes tiveram potenciais interações medicamento-medicamento, com 53% de interações graves. A interação mais frequente foi a que ocorreu entre a aspirina e clopidogrel (28,62%), com risco aumentado de sangramento ao paciente<sup>(2)</sup>.

A ocorrência de interações medicamento-medicamento também foi elevada na pesquisa com pacientes hipertensos que faziam uso em média de sete medicamentos. Entre as interações de classificação grave, destaca-se a que ocorreu entre o anlodipino com a sinvastatina, que teve significância clínica pelo risco de miopatia e rabdomiólise<sup>(9)</sup>.

Em revisão sistemática sobre a prevalência das potenciais interações medicamentosas e as que resultaram em danos ao paciente durante a hospitalização, 27 artigos publicados entre 2000 e 2016 foram incluídos. Não foi possível determinar a prevalência das interações que provocaram danos reais ao paciente, pois os dados eram limitados. Assim, os autores indicaram a necessidade de estudos que avaliem os impactos das interações nos pacientes<sup>(10)</sup>.

No contraste com tal produção de conhecimento sobre o tema, a problemática da pesquisa parte de observações empíricas sobre o agendamento de horários para administração dos medicamentos pelo enfermeiro, as quais apontaram a falta de critérios na sua realização e o uso de uma rotina fixa de horários, aspecto que encontra assento na literatura<sup>(11-12)</sup>.

Essas observações conduziram à reflexão sobre a sobrecarga de medicamentos administrados em alguns horários, o aumento do risco de interações medicamentosas graves e a possibilidade de ocorrência de eventos adversos a medicamentos ligados a estas interações, os quais impactam negativamente no processo terapêutico do paciente e na sua segurança.

Assim, a questão de pesquisa foi: quais eventos adversos a medicamentos podem ser associados às potenciais interações medicamentosas graves identificadas em prescrições de pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares? O objetivo foi: Avaliar a ocorrência de eventos adversos a medicamentos associados às potenciais interações medicamentosas graves identificadas em prescrições de pacientes hospitalizados com doenças cardiovasculares.

A justificativa para a presente pesquisa assenta-se no fato de que uma das metas do Programa Nacional de Segurança do Paciente é prevenir os eventos adversos relacionados a medicamentos por meio da promoção de práticas seguras<sup>(13)</sup>. Logo, ao avaliar a associação das interações medicamentosas graves com a ocorrência dos eventos adversos abrem-se possibilidades de que o conhecimento produzido possa orientar a proposição de intervenções voltadas à segurança na prescrição, uso e administração dos medicamentos.

## ■ MÉTODO

Pesquisa transversal, retrospectiva, com delineamento quantitativo, desenvolvida em duas fases, quais sejam: fase 1, análise das prescrições para identificação das potenciais interações medicamentosas graves a partir do agendamento realizado pelo enfermeiro; fase 2, de análise dos prontuários dos pacientes com interações graves, na busca de rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos que pudessem ser associados a essas interações.

O estudo foi realizado em um hospital geral de grande porte situado no município do Rio de Janeiro, referência para procedimentos de média e alta complexidade. A escolha por essa instituição se deu por ser integrante da Rede Sentinela de Vigilância Sanitária, voltada ao gerenciamento do risco de incidentes e eventos adversos. O cenário lócus da investigação foi uma unidade clínica especializada em cardiologia, com 30 leitos disponíveis para internação.

Neste cenário, o sistema de medicação é informatizado através de um *software* institucional, a partir do qual o médico seleciona o medicamento para prescrição. Posteriormente, há a escolha de horários para a administração dos medicamentos pelo enfermeiro, também através deste sistema eletrônico, condição necessária para que a prescrição seja enviada ao setor de farmácia. O farmacêutico clínico recebe o pedido, avalia as prescrições e, caso julgue necessário, contata o médico e/ou enfermeiro para esclarecimentos e/ou sugestões. Tal sistema informatizado não dispõe de recurso de envio de alertas automáticos quanto ao risco de interações medicamentosas.

A partir de tal validação da prescrição, as medicações são separadas para o período de 24 horas em doses unitárias e enviadas aos setores com a prescrição impressa até as 14 horas. A equipe de enfermagem recebe esses medicamentos, confere, prepara e os administra aos pacientes, além de registrar e monitorar suas reações. Não há estoque satélite nos setores.

A amostra foi de prescrições, determinada a partir do cálculo amostral para populações finitas, levando em consideração: nível de confiança de 95%; a margem de erro amostral de 0,05; o percentual de 20% de interações medicamentosas ocasionadas pelo agendamento de horários pelo enfermeiro, com base na literatura<sup>(14)</sup>; o universo de prescrições elegíveis. Esse foi calculado com base na média da quantidade de pacientes internados na cardiologia e de dias de internação hospitalar. Isso resultou no quantitativo de 160 prescrições geradas em um mês. Após a aplicação da fórmula chegou-se na amostra de 99 prescrições.

O recorte retrospectivo para análise das prescrições foi o ano de 2014, nos meses de abril a junho, período de

internação consenso entre os profissionais da instituição de que não havia influência sazonal no perfil de paciente e medicamentos utilizados. Quanto ao recorte temporal, foi definido o do ano anterior ao início do projeto, porém, como houve dificuldades na operacionalização da inserção em campo, a coleta dos dados só iniciou-se em 2016, optando-se por manter o desenho metodológico do projeto que obteve parecer ético favorável.

Para captação dessas prescrições foi realizada uma lista dos pacientes internados no período especificado, a partir do acesso ao livro de registro de admissão e alta hospitalar no Serviço de documentação, na qual foi possível identificar 150 pacientes.

Os critérios de elegibilidade das prescrições medicamentosas dos pacientes internados com doenças cardiovasculares foram: de maiores de 18 anos, de ambos os sexos; com motivo de internação na enfermaria de cardiologia relacionado às doenças cardiovasculares; em terapia farmacológica com no mínimo dois medicamentos prescritos; e tempo de internação maior que 48 horas.

A verificação do atendimento aos critérios de elegibilidade ocorreu a partir da leitura do prontuário do paciente, que resultou na pré-seleção de 140 prontuários que atendiam a tais critérios. Os prontuários foram então numerados sequencialmente, sendo realizado sorteio de números aleatórios até atingir o total da amostra do estudo, 99 prescrições. Depois da seleção dos prontuários por sorteio, ocorreu a análise da prescrição medicamentosa referente às 48 horas de internação, período no qual a prescrição já foi revisada por um médico cardiologista e composta pelos medicamentos necessários para o alcance dos resultados terapêuticos.

Na fase 1, o levantamento dos medicamentos nas prescrições eletrônicas foi pautado em um instrumento estruturado. O instrumento foi constituído pelos seguintes itens: variáveis sociodemográficas dos pacientes; variáveis sobre os aspectos clínicos; todos os medicamentos prescritos; o horário proposto pelo enfermeiro para administração dos medicamentos.

Em seguida, foi realizada a análise das potenciais interações pelo *software* Micromedex, por meio do acesso ao Portal de Periódicos da Capes. Para tanto, foi selecionada a aba interação medicamentosa e submetido ao *software* os medicamentos através do nome genérico agrupados por pares, com base no agendamento realizado pelo enfermeiro.

O *software* identificou a ocorrência da interação e a classificou quanto ao tipo, gravidade, nível de evidência e potenciais repercussões clínicas, com o tempo de aparecimento. No presente estudo a análise centrou-se nas interações medicamento-medicamento do tipo farmacodinâmica, que alteram o efeito bioquímico ou fisiológico do medicamento;

e classificadas como graves, interação que pode colocar a vida em risco ou exigir intervenção médica para minimizar ou evitar graves efeitos adversos<sup>(15)</sup>.

Quanto ao nível de evidência da interação medicamentosa, foi classificado como: excelente, quando estudos controlados demonstraram de forma consistente a interação; boa, evidência que indica com veemência a interação, porém há escassez de estudos controlados; e o nível razoável, em que os estudos disponíveis são insatisfatórios, mas os aspectos farmacológicos são suficientes para afirmar a ocorrência da interação<sup>(15)</sup>.

Para a coleta de dados da fase 2 foi empregada a lista de rastreadores proposta para vigilância de eventos adversos relacionados a medicamentos pelo Institute for Healthcare Improvement (IHI)<sup>(16)</sup>. Considerando o objetivo da pesquisa, foi feita a adaptação de tal lista com base nas interações identificadas na fase 1 do estudo, na tentativa de refinar os rastreadores a partir da análise das repercussões clínicas que tais interações podiam provocar.

A tomada de decisão quanto aos rastreadores a serem incluídos ocorreu em reunião da pesquisadora com dois membros de grupo de pesquisa com experiência na temática, na qual houve a apresentação da análise das repercussões clínicas das interações graves identificadas e, a partir disso, de forma consensual e verbal decidiu-se sobre os critérios a serem adaptados.

Os rastreadores empregados foram: vitamina K; metoclopramida; flumazenil; naloxone; prometazina; poliestireno-sulfonato de cálcio; tempo de protrombina (PTT) > 100 segundos; INR > 6; glicose sérica < 50 mg/dL; aumento sérico de creatinina; aumento sérico do potássio; alteração de pressão arterial; alteração de frequência cardíaca; alteração de ritmo cardíaco; náuseas, vômitos e diarreia; sedação, letargia e queda; rash; retira abrupta do medicamento; transferência para Unidade de Terapia Intensiva ou Semi-intensiva.

A etapa seguinte foi a de análise pela pesquisadora dos prontuários dos pacientes que tiveram a ocorrência de potenciais interações graves. Nessa fase, era analisado o prontuário de todo o período de internação, observando-se neste as seguintes seções: registro de médicos e enfermeiros; exames laboratoriais; e uso de medicamentos específicos; guiada por instrumento de coleta de dados que contemplava: par medicamentoso com interação grave e repercussão clínica eslecida pelo Micromedex; presença do rastreador; e evidências clínicas identificadas no prontuário relacionadas ao rastreador.

Os prontuários dos casos suspeitos eram separados a partir da identificação de um único rastreador e encaminhados para análise final em painel de especialistas<sup>(16-17)</sup>. O painel ocorreu com a participação dos membros do

Núcleo de Segurança do Paciente do campo de pesquisa: duas enfermeiras, um médico cardiologista, uma farmacêutica clínica e a pesquisadora; especialistas escolhidos com base na experiência profissional (acima de cinco anos de prática clínica assistencial) e de acompanhamento de eventos adversos.

Num primeiro momento ocorreu reunião da pesquisadora com todos os membros do núcleo para a apresentação expositiva do projeto de pesquisa, seus objetivos e a metodologia do IHI. Posteriormente à identificação das interações graves e à busca ativa dos rastreadores nos prontuários, houve a reunião para decisão final do painel quanto ao evento adverso.

A reunião do painel de especialistas ocorreu de forma que cada membro da equipe realizou inicialmente uma análise individual baseada nos dados apresentados pela pesquisadora de maneira expositiva e por escrito e, em seguida, foi realizada uma análise em grupo para a decisão final quanto à ocorrência do evento adverso.

Durante a exposição dos casos suspeitos foram apresentados dados do perfil demográfico e clínico do paciente para nortear o painel de especialistas, tais como: idade, diagnóstico de internação, comorbidades, trajetória de internação, dias de hospitalização, medicamentos da prescrição analisada no Micromedex, tempo de uso do medicamento, pares medicamentosos com interação grave identificada pelo software, repercussões clínicas da interação medicamentosa, rastreador identificado, presença de evidências objetivas da repercussão, e possíveis reações adversas dos medicamentos utilizados. O prontuário completo dos casos suspeitos era disponibilizado para consulta no decorrer da reunião.

Na análise dos casos suspeitos, para determinar a causalidade em relação à interação e o evento adverso foi utilizado o Algoritmo de Naranjo. Esse consiste em uma escala de probabilidade que inclui a sequência cronológica entre a administração do medicamento suspeito e o surgimento do quadro clínico, a plausibilidade da relação de causalidade (levando em consideração a descrição prévia da reação na literatura ou as propriedades farmacológicas do medicamento), o desfecho da reação após a retirada do medicamento, o reaparecimento do quadro clínico descrito com a readministração do medicamento suspeito ou após reexposição ao mesmo, e a existência de causas alternativas<sup>(18)</sup>.

Neste estudo, o algoritmo de Naranjo foi adaptado considerando-se o par medicamentoso como o fármaco suspeito. O algoritmo eslece uma pontuação advinda de dez perguntas objetivas. Ao final atribui-se uma classificação a partir da pontuação obtida, na qual menor ou igual a zero o evento é duvidoso, entre 1 e 4 possível, de 5 a 8 o evento

adverso é categorizado como provável, e igual ou maior que 9 como definido<sup>(18)</sup>.

Para a organização dos dados e sua análise estatística foi utilizado o software Excell®. Nos dados de caracterização, as variáveis discretas foram analisadas usando as medidas estatísticas descritivas de frequência absoluta e relativa e as contínuas, utilizando as medidas de tendência central. Para análise das interações medicamentosas e dos eventos adversos foram calculadas medidas estatísticas descritivas como frequência absoluta e relativa.

A coleta dos dados ocorreu no período entre os meses de agosto a setembro de 2016 após o estudo ter sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, nº CAAE: 56849816.4.0000.5238, sob número de parecer: 1612961. Por se tratar de pesquisa com dados secundários houve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## ■ RESULTADOS

Quanto ao perfil demográfico e clínico dos pacientes com doenças cardiovasculares, das 99 prescrições, 59% referiram-se a pacientes do sexo masculino e 41% do feminino, com idade média de 71,7(±15,1) anos. Em relação ao sexo feminino, observou-se a média de 75,8 anos e para o masculino 67,2 anos. Os diagnósticos médicos mais prevalentes de acordo com o CID-10 foram Insuficiência Cardíaca Congestiva (22,2%) e Infarto Agudo do Miocárdio (20%). O desfecho de internação foi de 91,9% para alta hospitalar e 8% óbito.

Em 18 prescrições foram detectadas 22 interações medicamentosas do tipo medicamento-medicamento com potencial para dano grave, o que representou uma média de 1,22 interações medicamentosas graves por prescrição. Todas as prescrições envolvidas (n=18) tinham cinco ou mais medicamentos prescritos, uma média de 13,33 medicamentos por prescrição, o que caracterizou pacientes em uso de polifármacos.

Os medicamentos envolvidos nas potenciais interações medicamentosas para dano grave foram: amiodarona (n=5), sinvastatina (n=5), anlodipino (n=4), clopidogrel (n=4), enoxaparina (n=4), digoxina (n=2), ranitidina (n=2), risperidona (n=2), diltiazem (n=1), carvedilol (n=1), cilostazol (n=1), cloreto de potássio (n=1), espirolactona (n=1), enalapril (n=1), metoprolol (n=1), omeprazol (n=1), ticagrelor (n=1), varfarina (n=1). Os pares em que ocorreram as interações e o nível de evidência estão apresentados no Quadro 1.

Com base nas potenciais interações medicamentosas graves detectadas, foram investigados dezoito prontuários de pacientes. No que se refere ao total de vinte rastreadores

empregados, foram identificados quatro rastreadores em três prontuários, quais sejam: retirada abrupta do medicamento, INR aumentado, elevação da creatinina e do potássio. A partir dessa identificação, o rastreador foi relacionado com a interação grave presente na prescrição do paciente, suas repercussões clínicas e o tempo de aparecimento indicado pelo Micromedex.

Dentre as classes medicamentosas, os anticoagulantes foram os medicamentos mais relacionados aos eventos adversos. Quanto ao processo de identificação dos rastreadores nos prontuários, no caso da retirada abrupta do medicamento, primeiro foram percebidas nos registros da equipe de enfermagem evidências objetivas das possíveis repercussões clínicas relacionadas com a interação, as quais direcionaram para a investigação acerca da suspensão do medicamento na prescrição. Com isso, constatou-se a suspensão do Clopidogrel.

Já os três rastreadores baseados nas alterações dos exames laboratoriais, foram notados primeiramente no registro médico, o que direcionou à investigação na seção dos exames laboratoriais para detalhamento, a qual confirmou as alterações.

Com a identificação dos rastreadores nos prontuários, os casos suspeitos foram levados para o Painel de Especialistas, com análise dos dados: do diagnóstico e procedimentos submetidos; tempo de internação; medicamentos utilizados na internação com data de início e término; interação medicamentosa grave identificada, nível de evidência da interação, suas repercussões clínicas e tempo de aparecimento; reações adversas associadas ao medicamento quando administrado isoladamente; rastreador identificado no prontuário com data de início da alteração e possíveis evidências objetivas do dano.

Assim, chegou-se à conclusão de três casos prováveis de eventos adversos a medicamentos associados com as interações medicamentosas graves, nos quais se evidenciaram implicações para a segurança do paciente, conforme somatório dos escores atribuídos às dez perguntas empregadas com a aplicação do Algoritmo de Naranjo, como apresentado no Quadro 2.

As características demográficas e clínicas dos pacientes que tiveram o provável evento adverso foram: dois pacientes do sexo feminino e um do masculino; com média de idade de 81,33 anos, DP: 4,72; diagnósticos de internação de Infarto agudo do miocárdio (1), Flutter atrial (1) e Angina instável (1); tempo médio de internação de 11,66 dias; todos com desfecho de alta hospitalar. Os pacientes tinham comorbidades, principalmente: Hipertensão arterial, Diabetes Mellitus, Dislipidemias e Arritmia cardíaca.

| Medicamento 1 | Medicamento 2       | Documentação | N         | %          |
|---------------|---------------------|--------------|-----------|------------|
| Sinvastatina  | Anlodipino          | Boa          | 4         | 18         |
| Enoxaparina   | Clopidogrel         | Razoável     | 4         | 18         |
| Amiodarona    | Ranitidina          | Razoável     | 2         | 9          |
| Risperidona   | Sinvastatina        | Boa          | 2         | 9          |
| Diltiazem     | Metoprolol          | Boa          | 1         | 4,6        |
| Enalapril     | Cloreto de potássio | Boa          | 1         | 4,6        |
| Cilostazol    | Omeprazol           | Boa          | 1         | 4,6        |
| Anlodipino    | Clopidogrel         | Excelente    | 1         | 4,6        |
| Enoxaparina   | Varfarina           | Razoável     | 1         | 4,6        |
| Carvedilol    | Digoxina            | Razoável     | 1         | 4,6        |
| Anlodipino    | Amiodarona          | Boa          | 1         | 4,6        |
| Sinvastatina  | Amiodarona          | Excelente    | 1         | 4,6        |
| Ticagrelor    | Amiodarona          | Razoável     | 1         | 4,6        |
| Digoxina      | Espironolactona     | Boa          | 1         | 4,6        |
| <b>TOTAL</b>  |                     |              | <b>22</b> | <b>100</b> |

**Quadro 1** – Interações medicamentosas graves identificadas nas prescrições analisadas

Fonte: Dados da pesquisa n= número de vezes que o par de medicamentos foi detectado pelo software Micromedex

| Par medicamentoso                                      | Repercussão clínica e tempo de aparecimento   | Rastreador Identificado           | Evidências identificadas do evento   | Causalidade do evento adverso   |
|--|---|-----------------------------------|--|---------------------------------|
| Enoxaparina + Clopidogrel                              | Aumento do risco de sangramento;<br>Tempo: não especificado   | Suspensão do clopidogrel;         | Hematomas em abdome e MMII; e aumento do tempo de internação hospitalar  | Provável<br>Escore de Naranjo=7 |
| Sinvastatina + Anlodipino<br>Enoxaparina + Clopidogrel | Aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise;<br>Tempo: rápido<br>Aumento do risco de sangramento;<br>Tempo: não especificado | Aumento de creatinina e potássio; | Hematúria significativa e edema de MMSS e MMII (Suspeita de rabdomiólise); aumento do tempo de internação hospitalar | Provável<br>Escore de Naranjo=7 |
| Enoxaparina + Varfarina                                | Pode resultar em maior risco de hemorragia;<br>Tempo: não especificado  | Aumento do INR;                   | Hematomas em MMSS, MMII e epistaxe;  | Provável<br>Escore de Naranjo=6 |

**Quadro 2** – Análise dos casos suspeitos de eventos adversos a medicamentos associados às interações graves

Fonte: Dados da pesquisa

## ■ DISCUSSÃO

A frequência das potenciais interações graves detectadas no estudo foi de 38,6%; os pares medicamentosos principais foram a enoxaparina + clopidogrel e sinvastatina + anlodipino e as classes medicamentosas os anti-hipertensivos, antiarrítmicos, antiagregantes plaquetários, estatinas e anticoagulantes; as interações medicamentosas graves ocorreram em prescrições com o número de medicamentos superior a cinco.

Tais resultados se assemelham aos de pesquisas internacionais na especialidade da cardiologia, que apontam frequência de interações graves variando de 30 a até 86%, polifarmácia como fator de risco para interações, e os anticoagulantes, antiagregantes plaquetários e estatinas como classes principais envolvidas nas interações<sup>(19-21)</sup>.

Em uma delas, buscou-se identificar as interações medicamento-medimento em pacientes internados em unidades de terapia intensiva cardíaca de dois hospitais terciários do Paquistão, comparando posteriormente a prevalência dessas interações. Foram incluídos 260 pacientes de cada hospital que tinham ao menos 24 horas de internação, a maioria deles com diagnóstico de Infarto do miocárdio<sup>(19)</sup>.

Na primeira instituição foram identificadas 1.295 interações e 96,5% dos pacientes tiveram pelo menos uma interação (45,2% graves). Na segunda instituição ocorreram 1.253 potenciais interações, sendo que 95,7% dos pacientes tiveram no mínimo uma interação (45,7% graves). Os pares medicamentosos com interação mais frequentes foram: aspirina + clopidogrel, aspirina + enoxaparina, clopidogrel + enoxaparina, ambos com risco aumentado de sangramento. As interações foram associadas ao número de medicamentos prescritos<sup>(19)</sup>.

Em outra análise desenvolvida sobre as interações medicamento-medimento em unidades de terapia intensiva cardíaca foram avaliados o mecanismo e a severidade das interações, investigadas por um período de seis meses. A amostra foi de 500 pacientes, 58,6% deles com Síndrome Coronariana Aguda<sup>(20)</sup>.

Das 2.849 interações, 71,29% foram classificadas como significantes e 3,26% como sérias. Os pares que mais interagiram foram: aspirina + clopidogrel (16,5%), pantoprazol + clopidogrel (9,8%), ramipril + aspirina (9,7%), aspirina + heparina (7,3%). Houve correlação do número de medicamentos e idade dos pacientes com as interações<sup>(20)</sup>.

Em ambientes de enfermarias clínicas de cardiologia as interações também têm sido detectadas, a exemplo da pesquisa em tela. É o que mostra o estudo desenvolvido no Departamento de Cardiologia do hospital do Paquistão para analisar os tipos de interação, prevalência e associação dos fatores preditores. Um total de 2.342 pacientes com no mínimo 24 horas de internação foi investigado, a maioria com

diagnóstico de Infarto do Miocárdio (32,9%), Doença da Artéria Coronária (22,7%) e Síndrome Coronariana Aguda (18,2%)<sup>(6)</sup>.

Verificou-se a presença de 5.109 potenciais interações que envolveram 53 pares medicamentosos. 2.145 pacientes (91,6%) tiveram ao menos uma interação e, destes, 86,3% foram pacientes que tiveram interação de severidade maior, quando há risco à vida. Os três pares de interação mais frequentes foram de severidade maior, quais sejam: aspirina + clopidogrel (489), clopidogrel + fondaparinux (423), aspirina + fondaparinux (414)<sup>(6)</sup>. Pacientes com mais de 60 anos, mais de setes dias internados e em uso de mais de sete medicamentos possuíam mais riscos a tais interações<sup>(6)</sup>.

A partir das potenciais repercussões clínicas das 22 interações medicamentosas graves identificadas, a pesquisa reconheceu três casos prováveis de eventos adversos relacionados a medicamentos, o que representou a frequência de 16,7%. Houve destaque para eventos hemorrágicos tais como: hematomas, epistaxe e hematúria. Esses efeitos danosos das interações ainda têm sido pouco estudados<sup>(10)</sup>, o que limita a comparação dos resultados obtidos, todavia, a produção de conhecimento existente sinaliza que a ocorrência dos eventos hemorrágicos merece a atenção dos profissionais que atuam com pacientes em uso de terapêutica medicamentosa para doenças cardiovasculares.

Um dos estudos que ilustra este aspecto foi o que acompanhou os pacientes admitidos na enfermaria de cardiologia de hospital de ensino indiano que apresentaram interações medicamentosas. A pesquisa incluiu 812 pacientes que tinham mais de 48 horas de internação, dos quais 249 tiveram interação, uma prevalência de 30,47%<sup>(21)</sup>.

As interações mais comuns foram a da heparina + aspirina (29,38%) e clopidogrel + heparina (7,21%). A partir das interações os pacientes foram acompanhados para se identificar evidências das interações. Assim, 68 casos reais foram detectados, com incidência de 17,53%, sendo o sangramento o efeito adverso mais comum com 60 casos, principalmente por conta da heparina e varfarina, medicações originalmente prescritas<sup>(21)</sup>.

No Brasil, estudos envolvendo os eventos adversos a medicamentos têm sido desenvolvidos a partir da metodologia do IHI, mas não diretamente relacionados com as interações medicamentosas. Destaca-se o que foi realizado em hospital público cardiológico para se avaliar a ocorrência de eventos adversos a medicamentos a partir da análise retrospectiva de prontuários de 112 pacientes hospitalizados entre 2007 e 2008, com a utilização de 21 rastreadores adaptados da lista original do IHI<sup>(22)</sup>.

Dos pacientes avaliados, 69,6% apresentaram pelo menos um rastreador, dos quais foram confirmados pelo consenso de especialistas 16 casos (14,3%) de eventos adversos a medicamentos. Dentre os eventos salientam-se cinco casos de

hipoglicemia, três casos de hemorragia que tiveram como medicamentos suspeitos: heparina, enoxaparina, varfarina; dois de hematúria por suspeita do uso da aspirina, clopidogrel e enoxaparina; e dois casos de hematomas pela varfarina, clopidogrel, aspirina e tirofiban. Em 32,1% dos casos foi preciso intervenção de suporte à vida<sup>(22)</sup>.

Tais eventos adversos a medicamentos também foram caracterizados em pesquisa em hospital de cuidados terciários do Rio de Janeiro a partir de uma amostra de 128 prontuários de pacientes. Os pesquisadores utilizaram rastreadores relacionados com o uso de medicamentos, exames laboratoriais e sinais e sintomas. Houve 34 eventos adversos, sendo que 32 levaram a dano temporário e dois contribuíram com o óbito do paciente<sup>(23)</sup>.

A taxa estimada dos eventos foi de 26,6 eventos adversos por 100 pacientes. Os eventos mais frequentes foram náusea/vômitos com dez eventos, cinco de sonolência, quatro de hipoglicemia, três de lipotímia e dois eventos de sangramento, insuficiência renal, prurido e hipotensão. As classes medicamentosas mais envolvidas nos eventos adversos foram as que atuavam no aparelho cardiovascular, com frequência de 27,8%<sup>(23)</sup>.

Considerando que as interações medicamentosas graves foram identificadas a partir dos pares de medicamentos agendados para o mesmo horário pelo enfermeiro, problemática inicial da pesquisa, é preciso que tais profissionais usem critérios adequados no agendamento, levando-se em conta um conjunto amplo de possibilidades de horários, na tentativa de evitar uma sobrecarga de medicamentos agendados para o mesmo horário e a ocorrência das interações medicamentosas. Isso requer investimentos na qualificação profissional.

Por outro lado, em face da terapêutica empregada e da quantidade de medicamentos que precisam ser prescritos pela complexidade dos quadros clínicos dos pacientes com doenças cardiovasculares, em algum momento, esses medicamentos irão se encontrar no agendamento. Portanto, é papel do enfermeiro a vigilância das reações dos medicamentos administrados e a rápida intervenção, caso necessário.

Neste entendimento, o perfil de medicamentos prescritos para a clientela desta clínica e os eventos adversos detectados apontam para a necessidade de monitoramento dos anti-hipertensivos, anticoagulantes e antiplaquetários quanto ao seu potencial interativo e suas repercussões clínicas, como é o caso do sangramento, alterações do ritmo cardíaco, dos sinais vitais, eventos trombóticos, miopatia e rbdomiólise. Logo, a possibilidade de tais repercussões demanda a observação e relato do paciente e/ou cuidador sobre os efeitos dos medicamentos administrados, incluindo

respostas diferentes do padrão usual, com registro de todos os parâmetros de monitorização adequados.

## ■ CONCLUSÃO

Foram detectadas 18 potenciais interações graves em 22 pares medicamentosos, particularmente nas prescrições que tinham cinco ou mais medicamentos. Os pares mais recorrentes envolvidos nas interações graves foram sinvastatina x anlodipino e enoxaparina x clopidogrel. A análise pelo consenso de especialistas definiu três prováveis eventos adversos associados às potenciais interações medicamentosas graves, principalmente pela presença de alterações de natureza hemorrágica nos pacientes investigados.

Os resultados obtidos contribuem à prática clínica no direcionamento da avaliação das fragilidades do sistema de medicação no cenário estudado, em vista da proposição de intervenções para a segurança do processo de medicação, especialmente em relação às interações medicamentosas. Tais intervenções podem abarcar: reorganização dos processos de trabalho; uso de tecnologias para prevenção das interações, como alertas eletrônicos da prescrição e uso de aplicativos de interações; educação permanente das equipes multidisciplinares; maior envolvimento do farmacêutico clínico.

Ademais, tal conhecimento contribui para o ensino dos fundamentos do cuidado de enfermagem subsidiando discussões através da simulação de casos clínicos sobre o agendamento de medicamentos e a ocorrência de interações medicamentosas, de modo que o estudante desenvolva a capacidade de tomar decisões pautadas no raciocínio clínico.

Uma das limitações da pesquisa foi o quantitativo de prescrições analisadas, que teve relação com a opção de incluir apenas a prescrição com 48 horas de internação, o que restringiu os achados. Outra limitação da pesquisa foi da metodologia de rastreio dos eventos adversos do IHI, considerando a indisponibilidade de alguns rastreadores na instituição pesquisada.

## ■ REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (CH). Medication without harm: WHO's third global patient safety challenge. Geneva: WHO; 2017 [cited 2019 Jan 31]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf;jsessionid=1AACE861FE10068BB134FBE0E0596B55?sequence=1>
2. Ramalingam K, Rajagopal SS, Kansamy K, Krishnan K. A prospective study on potential drug interactions among hospitalized patients in the cardiology departments in tertiary care hospitals. IJAR. 2018 [cited 2019 Jan 31];(5): 65-8. Available from: [https://www.worldwidejournals.com/indian-journal-of-applied-research-\(IJAR\)/fileview/May\\_2018\\_1525699051\\_\\_108.pdf](https://www.worldwidejournals.com/indian-journal-of-applied-research-(IJAR)/fileview/May_2018_1525699051__108.pdf)

3. Marques GFM, Rezende DMRP, Silva IP, Souza PC, Barborsa SRM, Penha RM, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medications for elder people in gerontological nursing. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(5):2440-6. doi: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0211>
4. Tesfaye ZT, Nedi T. Potential drug–drug interactions in inpatients treated at the Internal Medicine ward of Tikur Anbessa Specialized Hospital. *Drug Health Patient Saf.* 2017;9:71-6. doi: <https://doi.org/10.2147/DHPS.S126336>
5. Malachias MVB, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LCN, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension – Chapter 1: Concept, Epidemiology and Primary Prevention. *Arq Bras Cardiol* 2016;107(3Suppl.3):1-6. doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20160151>
6. Murtaza G, Khan MYG, Azhar S, Khan SA, Khan TM. Assessment of potential drug–drug interactions and its associated factors in the hospitalized cardiac patients. *Saudi Pharm J.* 2016;24(2):220-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsp.2015.03.009>
7. Saleem A, Masood I, Khan TM. Clinical relevancy and determinants of potential drug–drug interactions in chronic kidney disease patients: results from a retrospective analysis. *Integr Pharm Res Pract.* 2017;6:71-7. doi: <https://doi.org/10.2147/IPRPS128816>
8. Veloso RCSG, Figueredo TP, Barroso SCC, Nascimento MMG, Reis AMM. Factors associated with drug interactions in elderly hospitalized in high complexity hospital. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2019;24(1):17-26. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232018241.32602016>
9. Pinto NBF, Vieira LB, Pereira FMV, Reis AMM, Cassiani SHB. Drug interactions in prescriptions for elderly hypertensive patients: prevalence and clinical significance. *Rev Enferm UERJ.* 2014;22(6):735-41. doi: <https://doi.org/10.12957/reuerj.2014.7111>
10. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug–drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15-27. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2357-5>
11. Henrique DM, Silva LD, Camerini FG, Andrade KBS, Pereira SEM, Fassarella CS. Safe opioid analgesic therapy dose scheduling for burn patients: a cross-sectional study. *Rev Enferm UERJ.* 2017;25:e28082. doi: <https://doi.org/10.12957/reuerj.2017.28082>
12. Ribeiro GSR, Camerini FG, Henrique DM, Almeida LF, Pereira LMV, Macedo MCS. Analysis of nursing scheduling in an ICU: focus on patient safety. *Rev Fund Care Online.* 2018;10(2):510-5. doi: <https://doi.org/10.9789/2175-5361.2018.v10i2.510-515>
13. Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Assistência segura: uma reflexão teórica aplicada à prática. 1ª ed. Brasília; 2013 [citado 2018 jul 03]. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/caderno-1-assistencia-segura-uma-reflexao-teorica-aplicada-a-pratica>
14. Fontenele RE, Araújo TL. Análise do planejamento dos horários de administração de medicamentos em unidade de terapia intensiva cardiológica. *Rev Enferm UERJ.* 2006 [citado 2018 nov 15];14(3):342-9. Disponível em: <http://www.facenf.uerj.br/v14n3/v14n3a03.pdf>
15. Micromedex Healthcare Series [Internet]. Greenwood Village (US): Thomson Reuters; 2016 [cited 2016 Sep 10]. Available from: [www.periodicos.capes.gov.br](http://www.periodicos.capes.gov.br)
16. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for measuring adverse events. 2<sup>nd</sup> edition. Cambridge (MA): Institute for Healthcare Improvement; 2009 [cited 2019 Jan 31]. Available from: <http://app.ihl.org/webex/gtt/ihiglobaltriggerto/olwhitepaper2009.pdf>
17. Giordani F, Rozenfeld S, de Oliveira DFM, Versa GLGS, Terencio JS, Caldeira LF, et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(3):455-67. doi: <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000300002>
18. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45. doi: <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
19. Shakeel F, Khan JA, Aamir M, Hannan PA, Zehra S, Ullah I. Risk of potential drug–drug interactions in the cardiac intensive care units: a comparative analysis between 2 tertiary care hospitals. *Saudi Med J.* 2018;39(12):1207-12. doi: <https://doi.org/10.15537/smj.2018.12.23430>
20. 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(3):FC01-FC04. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/23638.9403>
21. Patel VK, Acharya LD, Rajakannan T, Mallayasamy S, Guddttu V, Padmakumar R. Potential drug interactions in patients admitted to cardiology wards of a south Indian teaching hospital. *AMJ.* 2011;4(1):9-14. doi: <https://doi.org/10.4066/AMJ.2011.450>
22. Roque KE, Melo ECP. Avaliação dos eventos adversos a medicamentos no contexto hospitalar. *Esc Anna Nery.* 2012;16(1):121-7. doi: <https://doi.org/10.1590/S1414-81452012000100016>
23. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool. *Rev Saúde Pública.* 2013;47(6):1102-11. doi: <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2013047004735>

#### ■ Autor correspondente:

Rafael Celestino da Silva

E-mail: [rafaenfer@yahoo.com.br](mailto:rafaenfer@yahoo.com.br)

Recebido: 22.01.2020

Aprovado: 28.04.2020

#### Editor associado:

Wiliam Wegner

#### Editor-chefe:

Maria da Graça Oliveira Crossetti