

# REACÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS COMO CAUSA DE INTERNAMENTO

## ADVERSE DRUG REACTIONS AS CAUSE OF HOSPITALIZATION

Patrícia Vasconcelos<sup>1</sup>; Santos Ricardo<sup>2</sup>; Nuno Bragança<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** As reacções adversas a medicamentos (RAM) são uma importante causa de admissão hospitalar, morbidade e mortalidade.

**Objectivos:** Analisar a importância das RAM como causa de internamento num Serviço de Medicina e caracterizar estes doentes tentando identificar factores de risco para a ocorrência destas reacções.

**Material e métodos:** Analisámos as notas de alta dos doentes admitidos de 01/01/2010 a 31/12/2010 no nosso serviço. Identificámos os casos de internamento determinados por RAM. Avaliámos a importância relativa de cada uma das RAM referidas e a média de internamento. Avaliámos ainda, o número de fármacos que os doentes faziam em ambulatório e eventual relação de incidência de internamento com doenças crónicas.

**Resultados:** No ano de 2010 registámos 972 internamentos, dos quais 72 (7,4%) foram determinados por RAM. Foram identificados 5 grupos de fármacos (anticoagulantes, hipoglicemiantes, quimioterápicos, psicofármacos e diuréticos) como principais responsáveis. Os internamentos por RAM ocorreram particularmente em mulheres com mais de 65 anos, com múltiplas patologias (nomeadamente HTA, ICC e IRC) e polimedicadas (> 5 fármacos). A média de internamento encontrada foi de 11 dias. Estimamos um custo diário de internamento superior a 150 euros.

**Conclusões:** Reacções adversas a medicamentos foram uma importante causa de internamento no nosso serviço. Esta relevância, a par do número crescente de doentes com múltiplas patologias e polimedicados e os gastos associados com as RAM, justificam a realização de estudos prospectivos que possam determinar com rigor causas eventualmente modificáveis, no sentido de minorar o problema.

**Palavras Chave:** Reacções adversas a medicamentos; Polimedição

### ABSTRACT

*Introduction:* The adverse drug reactions (ADRs) are an important cause of hospital admission, morbidity and mortality.

*Objectives:* We decided to analyze the importance of ADRs as a cause of hospitalization in our ward and to characterize these patients trying to identify risk factors for the occurrence of these reactions.

*Methods:* We analyzed the clinical files of patients admitted to our department from 01/01/2010 to 31/12/2010. We identified cases of hospitalization determined by ADRs. We evaluated the relative importance of each of the ADRs reported and the average of in ward days. We evaluated also the number of outpatient medication and possible relationship of incidence of hospitalization with chronic illness.

*Results:* In 2010 we recorded 972 admissions, of which 72 (7.4%) were determined by ADR. We identified five groups of drugs (anticoagulants, antidiabetic agents, chemotherapeutic, psychotropic drugs and diuretics) as the main involved. The ADR hospitalizations occurred particularly in women over 65 years, with multiple diseases (including hypertension, heart failure and chronic kidney disease) and medicated with more than 5 drugs. The average hospitalization was 11 days. We estimate a daily cost of hospitalization than 150 EUR.

*Conclusions:* Adverse drug reactions were a major cause of hospitalization in our department. This relevance, along with the increasing number of patients with multiple pathologies and polymedicated and expenses associated with the ADR, justify the prospective studies that can determine the exact causes possibly modifiable, in order to reduce the problem.

**Keywords:** Adverse drug reactions; Polypharmacy

<sup>1</sup> Interna do Complementar de Medicina Interna do Serviço Medicina III Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE  
✉ patyvasco@hotmail.com

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Hospital Lusíadas

<sup>3</sup> Chefe de Serviço de Medicina Interna do Serviço Medicina III Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE

## INTRODUÇÃO

As reacções adversas a medicamentos (RAMs) são uma das principais causas de doença iatrogénica [1].

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), RAM é “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas.” Não são consideradas reacções adversas os efeitos que ocorrem após o uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais (toxicidade absoluta) [2].

A classificação de RAMs, actualmente mais bem aceite, foi proposta por Rawlins e Thompson [3], que as agrupa em reacções do tipo A ou previsíveis e B ou imprevisíveis. Esta classificação tem sido gradualmente estendida, incluindo os tipos: C (dependentes da dose); D (reacções tardias); E (síndromes de retirada) e F (produzem falhas terapêuticas) [3].

As RAMs são uma importante causa de admissão hospitalar. Na Europa, estima-se que 3-8% das admissões hospitalares são consequentes de RAMs. Este número pode chegar a 17% quando se trata de doentes idosos. Em doentes hospitalizados, a sua incidência atinge os 20% [4]. As RAMs são também uma das principais causas de morbidade e mortalidade associada à farmacoterapia. Revisões sistemáticas e metanálises recentes estimam que a taxa de mortalidade devida a RAM, na população geral, é cerca de 0,15% [5,6]. Estas reacções representam custos elevados para o Sistema Nacional de Saúde e estima-se que 30-60% das RAMs possam ser evitadas [7]. Uma revisão sistemática [8] constatou que 3,73% dos internamentos hospitalares estão relacionados com os medicamentos e podem ser prevenidos.

Foram identificados quatro grupos (antiagregantes plaquetares, diuréticos, anti-inflamatórios não esteróides e anticoagulantes) como principais responsáveis.

Os factores de risco *major* que contribuem para o aumento da incidência e da gravidade das RAMs são: a idade (> ou = 65 anos), o sexo (feminino), a exposição simultânea a vários medicamentos, o tipo de medicação e a multipatologia (natureza e gravidade das comorbilidades). Os factores de risco são difíceis de evitar, mas o seu conhecimento proporciona áreas em que os profissionais de saúde podem aumentar a vigilância para a prevenção de RAMs [9].

O objectivo do nosso trabalho foi analisar a importância das RAMs como causa de internamento no nosso serviço e caracterizar estes doentes tentando identificar factores de risco para a ocorrência destas reacções.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e transversal, realizado no Serviço de Medicina III do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE. Foram analisadas as notas de alta dos doentes admitidos de 1 de Janeiro a 31 de Dezembro de 2010 e identificados os casos de internamento determinados por RAM.

A identificação de RAM como causa de internamento obteve consenso dos três autores.

A colheita de dados foi efectuada numa folha de registo criada para o efeito, através da consulta dos respectivos pro-

cessos clínicos, garantindo a confidencialidade dos doentes. Deste modo, obtiveram-se as seguintes informações: tipo de RAM (A ou B), sexo e idade dos doentes, classe de fármacos responsável pela RAM, número e tipo de patologias crónicas, número de fármacos utilizados em ambulatório, número de óbitos e número de dias internamento.

Com base nos dados obtidos procurou-se relacionar a ocorrência de RAMs com o número de patologias crónicas, com o número de fármacos utilizados em ambulatório e com o sexo dos doentes e relacionar a idade dos doentes com a ocorrência de RAMs, com o número de patologias crónicas e com o número de fármacos utilizados em ambulatório.

A codificação, registo e tratamento estatístico dos dados foi efectuado, utilizando o programa informático SPSS - v19.0.

## RESULTADOS

No ano de 2010 registámos 972 internamentos no nosso Serviço, dos quais 72 (7,4%) foram determinados por RAM.

Foram identificados cinco grupos de fármacos (anticoagulantes, hipoglicemiantes, citostáticos, psicofármacos e diuréticos) como principais responsáveis por estas reacções (Gráfico 1).

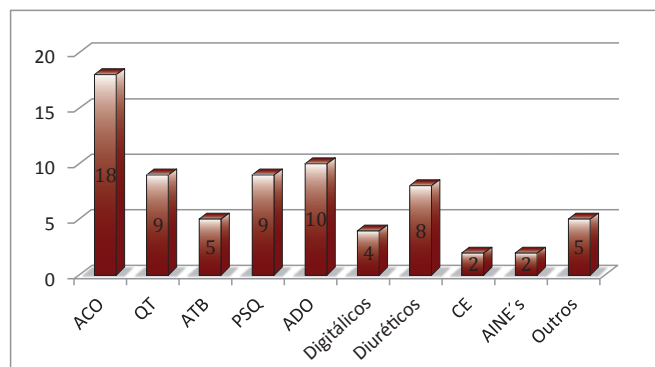


Gráfico 1- Grupos de fármacos responsáveis por RAM

Quanto à classificação das RAMs: 91,7% eram do tipo A e apenas 8,3% eram do tipo B.

Analisando o grupo de doentes cujo internamento foi determinado por RAM, verificou-se que 68% eram do sexo feminino e que na sua maioria (50 doentes - 69%) tinham 65 anos ou mais anos.

Considerando as patologias crónicas registadas na admissão, cerca de 2/3 (69%) destes doentes apresentavam até duas doenças crónicas e somente 1/3 apresentava mais do que duas (três a cinco). Verificou-se que as mais prevalentes na nossa amostra eram a hipertensão arterial (45 doentes), a diabetes mellitus (23 doentes), a fibrilhação auricular (20 doentes) e a insuficiência cardíaca (18 doentes), seguidas da doença psiquiátrica, neoplasias, doença renal crónica, doença pulmonar obstrutiva crónica e doença hepática crónica.

No que se refere ao número de fármacos utilizados em ambulatório, 58% dos doentes estavam polimedicados (utilizavam 5 ou mais fármacos), 21% utilizavam 2 a 4 e 8% utilizavam apenas 1 fármaco em ambulatório. Em 13% dos doentes estudados não foi possível apurar o número de fármacos com que estavam medicados.

Fazendo uma tabela de contingências e aplicando o teste do Chi-quadrado verificou-se que não existiam diferenças

estatisticamente significativas entre quem tinha mais ou menos doenças crónicas registadas na admissão, em relação às RAMs ( $p = 0,214$ ). Verificaram-se diferenças mas essas não eram estatisticamente significativas (Gráfico 2).

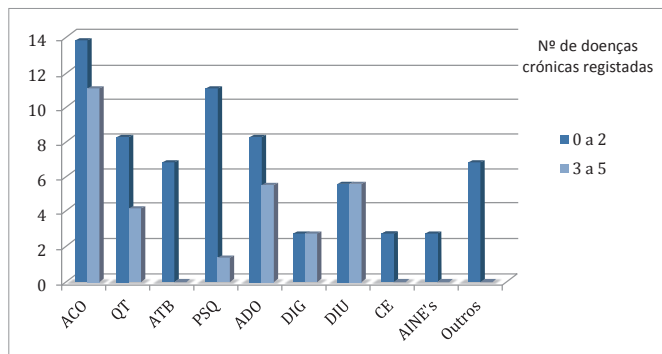


Gráfico 2 - Relação entre RAM's e Nº de patologias crónicas ( $p=0,214$ ).

Utilizando o mesmo teste (Chi-quadrado), verificou-se que não existiam diferenças estatisticamente significativas entre os que utilizavam mais ou menos fármacos em ambulatório, em relação às RAMs ( $p = 0,061$ ) (Gráfico 3). Aplicando o teste "A NOVA" concluiu-se que a ocorrência de do número RAMs era independente de fármacos com que o doente estava medicado ( $p = 0,893$ ).

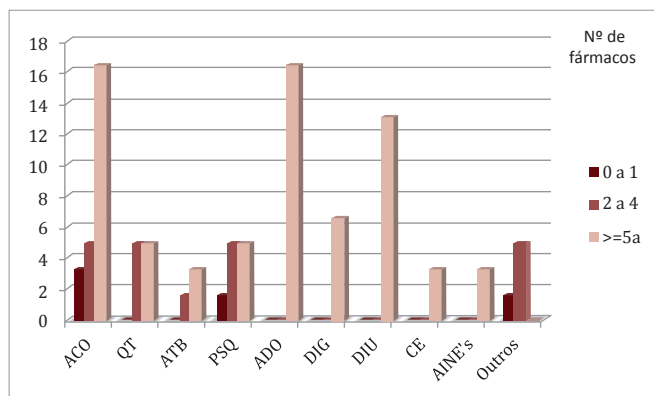


Gráfico 3 - Relação entre RAM's e Nº de fármacos utilizados em ambulatório ( $p = 0,061$ ).

Aplicando o teste t de Student, verificou-se que embora tenham ocorrido mais RAMs no sexo feminino do que no sexo masculino, esta diferença não era estatisticamente significativa ( $p = 0,124$ ).

No que se refere à relação entre a idade dos doentes e a ocorrência de RAMs, constatou-se que não havia diferenças estatisticamente significativas entre os escalões etários e a ocorrência destas reacções ( $p = 0,361$ ). Contudo os doentes com idade > ou = a 65 anos apresentaram uma maior percentagem de RAMs (Gráfico 4).

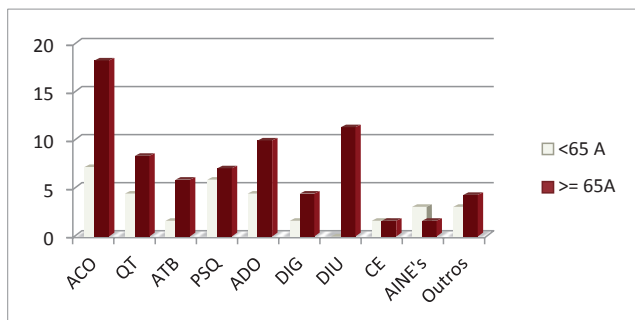


Gráfico 4 - Relação entre idade e RAM's ( $p = 0,361$ ).

Por último, verificou-se que existiam diferenças estatisticamente significativas entre os escalões etários e o número de patologias crónicas ( $p = 0,009$ ), bem como, entre os escalões etários e número de fármacos utilizados em ambulatório ( $p = 0,024$ ) (Gráficos 5 e 6).

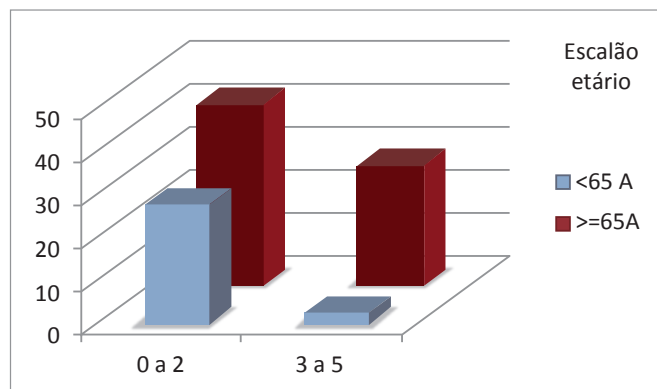


Gráfico 5 - Relação entre idade e Nº de patologias crónicas ( $p = 0,009$ ).

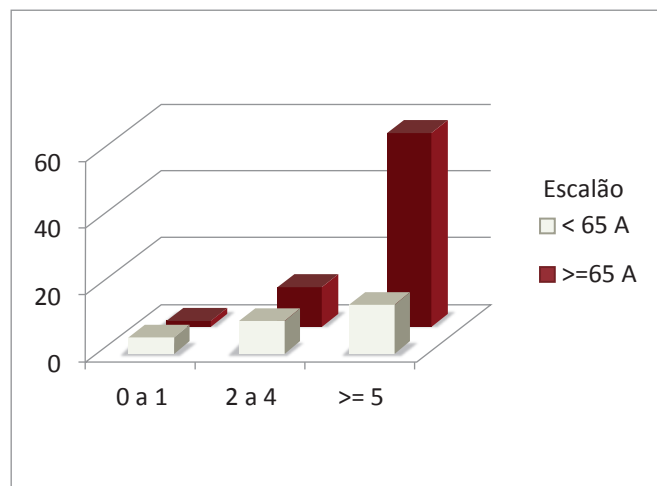


Gráfico 6 - Relação entre idade e Nº de fármacos utilizados em ambulatório ( $p = 0,024$ ).

Estes resultados confirmam que os doentes com idade > ou = a 65 anos apresentavam um maior número de doenças crónicas e utilizavam um maior número de fármacos em ambulatório comparativamente aos doentes com idade < a 65 anos.

Do total de doentes estudados, faleceram 2 (2,8%) e a duração média de internamento foi de 11 dias.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, a prevalência de internamentos determinados por RAMs (7,4%) foi semelhante à descrita em estudos prévios realizados na Europa (3-17%) [4]. No entanto, há que considerar que a maioria dos estudos publicados se referem a internamento em hospitais ou grupos hospitalares, incluindo portanto situações que podem não ser dirigidas para o internamento em serviços de Medicina Interna.

Considerando os principais grupos farmacológicos responsáveis pela ocorrência destas reacções, os nossos resultados corroboram os de outros estudos [8,12,13]. As mesmas classes farmacológicas surgem consistentemente como principais responsáveis por RAMs.

Neste estudo, a reduzida percentagem de óbitos (2,8%)

é justificada pela grande percentagem de RAMs tipo A encontrada (91,7%). Este tipo de RAMs é comum, farmacologicamente previsível e pode ocorrer em qualquer indivíduo e, apesar de incidência e repercussões altas na comunidade, a letalidade é baixa [4].

No que respeita à distribuição por género confirmou-se, tal como se encontra descrito [1,10], que as mulheres apresentam maior tendência para sofrer RAMs (68% no sexo feminino vs 32% no sexo masculino).

Na amostra em estudo, tal como em outras séries [12,13], verificou-se que as RAMs foram mais frequentes em doentes com idade superior a 65 anos, com múltiplas patologias e polimedicados (> 5 fármacos), embora, sem significado estatístico. Não se encontrou uma relação estatisticamente significativa entre RAMs e número de patologias crónicas registadas, número de fármacos utilizados em ambulatório, sexo e idade dos doentes ( $p > 0,05$ ), provavelmente devido à pequena dimensão da amostra.

Esta mesma “sintonia” tem-se mantido ao longo dos últimos anos, o que por um lado, pode reflectir que se tem mantido um uso elevado destes fármacos e que por outro, não têm sido aplicadas estratégias preventivas eficazes. Certamente que o aumento da esperança de vida tem levado a um aumento das comorbilidades e, conseqüentemente, da polimedicção. Por outro lado, como factor dificultando a comparação, temos o facto de irem surgindo fármacos cada vez mais “potentes”, de se usarem terapêuticas mais intensivas e meios mais invasivos.

Utilizando o coeficiente de correlação de Pearson, identificou-se uma relação significativa e positiva entre: idade e número de fármacos; número de fármacos e número de patologias crónicas e número de patologias crónicas e idade dos doentes.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 - Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1781-90.
- 2 - Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000; 356: 1255-9.
- 3 - Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003; 327: 1222-25.
- 4 - Pirmohamed M. Adverse drug reactions: a preventable problem. *Clin Pulse*, 2004; 68: 63-7.
- 5 - Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279:1200-.
- 6 - British Medical Association. Reporting adverse drug reactions: a guide for healthcare professionals. London: BMA Board of Science; 2006.
- 7 - Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD, Poole C. Preventable drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*. 2002; 36:1238-48.
- 8 - Howard R, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 136-47.
- 9 - Rollins D. Adverse drug reactions. In: Gennaro AR. ed. Remington: the science and practice of pharmacy, 20th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
- 10 - Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:1003-9.
- 11 - Aronson J. Adverse drug reactions: no farewell to harm. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63:131-5.
- 12 - Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reaction as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004;329:15-19.
- 13 - Davies E, Green C, Taylor S, Williamson P, Mottram D, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS ONE*[Internet]. 2009; [consultado em 3 Jan 2012]; 4: e4439. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0004439>

Neste estudo verificou-se um tempo médio de internamento nestes doentes de 11 dias, que não é muito diferente da média de internamento do Serviço (11,6 dias) e também do referido noutros estudos [12,13].

Sabendo o custo médio de tratamento diário na nossa enfermaria, é fácil concluir o peso económico destas patologias e concluir pela necessidade urgente de medidas preventivas.

No entanto, como já se verificou pela estabilidade dos resultados encontrados em diversos estudos, em vários países, com diversos sistemas de saúde, que se têm mantido ao longo dos anos, a prevenção não é tarefa fácil.

A nível hospitalar, a prescrição electrónica tem permitido evitar algumas falhas e lançar alguns alertas sobre interferências e incompatibilidades farmacológicas. Não dispensa no entanto uma sólida formação na área da farmacologia clínica.

Já em ambulatório, o controle não nos parece tão fácil e, cremos mesmo, que a profusão de medicamentos genéricos de múltiplas marcas, é um factor de confusão para os doentes que facilita as RAMs. Provavelmente, uma revisão periódica da medicação poderia evitar muitos internamentos.

## CONCLUSÃO

Reacções adversas a medicamentos foram uma importante causa de internamento no nosso serviço. Esta relevância, a par do número crescente de doentes com múltiplas patologias e polimedicados e os gastos associados com as RAM, justificam a realização de estudos prospectivos que possam determinar com rigor causas eventualmente modificáveis, no sentido de minorar o problema.