



A terapêutica medicamentosa, interações potenciais e iatrogenia como fatores relacionados à fragilidade em idosos

Drug therapy, potential interactions and iatrogenesis as factors related to frailty in the elderly

610

Andressa Rodrigues Pagno¹
Carolina Baldissera Gross^{2,3}
Daiana Meggiolaro Gewehr^{2,3}
Christiane de Fátima Colet³
Evelise Moraes Berlezi³

Resumo

Objetivo: investigar a utilização de medicamentos, suas potenciais interações medicamentosas e iatrogenias, como fatores associados à fragilidade. **Método:** delineamento observacional, transversal analítico, de base populacional realizado com idosos cadastrados nas Estratégias Saúde da Família (ESF) da área urbana de um município da região Sul do Brasil. A amostra foi probabilística, com 554 idosos; e utilizou-se a técnica de amostragem estratificada proporcional, por ESF e por sexo. A coleta de dados foi realizada no domicílio, com informações referentes a características sociodemográficas, perfil farmacoterapêutico; e avaliação de fragilidade. **Resultados:** verificou-se o uso de medicamentos por 86,3% e prevalência de fragilidade em 63,0% dos idosos. Ainda, 39,4% dos idosos eram polimedicados; 49,1% utilizavam medicamentos potencialmente inapropriados e 52,2% estavam expostos a potenciais interações medicamentosas, sendo a mais frequente entre enalapril e metformina. Identificou-se associação, com aumento do risco de fragilidade, e as variáveis: polifarmácia; uso de medicamentos potencialmente inapropriados; potenciais interações medicamentosas; mais de duas potenciais interações medicamentosas com presença ou não de medicamento potencialmente inapropriado. **Conclusão:** evidenciou-se associação entre polifarmácia, uso de medicamentos potencialmente inapropriados e presença de interações medicamentosas com a fragilidade. Os achados ressaltam a importância do acompanhamento da terapia medicamentosa nesse grupo populacional na perspectiva de detecção precoce, prevenção e resolução de iatrogenias, decorrentes do uso de medicamentos.

Palavras-chave: Idoso.
Idoso Fragilizado.
Preparações Farmacêuticas.
Interações Medicamentosas.

Abstract

Objective: to investigate the use of drugs, potential drug interactions and iatrogenesis, as factors associated with frailty. **Method:** an observational, cross-sectional, population-based study of elderly persons registered with the Family Health Strategies of the urban area of

¹ Universidade Federal de Santa Maria, Programa de Pós-graduação em Gerontologia. Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil.

² Universidade de Cruz Alta, Programa de Pós-graduação em Atenção Integral à Saúde. Cruz Alta, Rio Grande do Sul, Brasil.

³ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Departamento de Ciências da Vida. Ijuí, Rio Grande do Sul, Brasil.

a municipal region in the south of Brazil was carried out. The sample was probabilistic and involved 554 elderly persons; and the proportional stratified sampling technique by FHS and gender was used. Data collection was performed in the home, with the gathering of information regarding sociodemographic characteristics and pharmacotherapeutic profile and the evaluation of frailty based on Fried et al. (2001). *Results:* medications were taken by 86.3% of the elderly and there was a prevalence of frailty of 63.0%. A total of 39.4% of the elderly were exposed to polypharmacy, 49.1% used potentially inappropriate medications and 52.2% were exposed to potential drug interactions, the most frequent being enalapril and metformin. An association between increased risk of frailty and the variables: polypharmacy; use of potentially inappropriate medications; potential drug interactions; more than two potential drug interactions with the presence or absence of potentially inappropriate medication was identified. *Conclusion:* an association was found between frailty and polypharmacy, the use of potentially inappropriate medication and the presence of drug interactions. The findings underscore the importance of the monitoring of drug therapy in this population group with a view to the early detection, prevention and resolution of iatrogenesis arising from the use of medicines.

Keywords: Elderly. Frail Elderly. Pharmaceutical Preparations. Drug Interactions.

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento individual está relacionado com alterações na capacidade funcional, a qual pode ser comprometida pela presença de doenças crônicas e pode desencadear fragilidade. Nesse sentido, os idosos compõem o grupo etário que apresenta maior prevalência de fragilidade¹⁻³.

Entre os fatores de risco relacionados à fragilidade em idosos destaca-se o uso de medicamentos¹. Cerca de 70% a 90% dos idosos fazem uso de pelo menos um medicamento diariamente, com média de dois a cinco medicamentos prescritos por idoso⁴.

Embora os medicamentos contribuam para melhora da qualidade e aumento da expectativa de vida, seu uso pode gerar impactos negativos, como a ocorrência de interações medicamentosas (IM) indesejadas. As possíveis IM podem comprometer a eficácia e a segurança da terapia proposta, evidenciando a relevância deste tema e a necessidade de avaliar e monitorar os problemas relacionados aos medicamentos⁵. As IM estão relacionadas principalmente a polifarmácia e o uso de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para idosos, os quais podem desencadear e/ou potencializar problemas de saúde e exacerbar a condição de fragilidade^{2,6}. Quanto maior o número de medicamentos na terapêutica do indivíduo, maior a probabilidade da ocorrência de iatrogenia⁷.

Os idosos são mais vulneráveis a desfechos indesejáveis relacionados ao uso de medicamentos, devido principalmente as alterações fisiológicas ocasionadas pela senescência, bem como, as potenciais IM, fatores que podem afetar a segurança e aumentar a morbimortalidade do paciente e estão diretamente associadas às condições clínicas do indivíduo⁶. Diante do exposto o presente estudo propôs investigar a utilização de medicamentos, suas potenciais interações medicamentosas e iatrogenias, como fatores associados a fragilidade.

MÉTODO

Pesquisa de delineamento transversal, analítico, de base populacional; realizado no período de abril a novembro de 2015 em um município de médio porte, na região noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. A população do estudo foi constituída por idosos, com idade igual ou superior a 60 anos, ambos os sexos, adstritos a doze Unidades com Estratégias Saúde da Família (ESF), área urbana do município.

Para o cálculo amostral utilizou-se como base os dados do Sistema de Atenção Básica (SIAB); o número total de idosos cadastrados em ESF na área urbana era de 5.269; deste total 2203 (41,8%) do sexo masculino e 3056 (57,9%) feminino. Considerando a taxa de envelhecimento populacional optou-se por uma representatividade superior a 10,0% da

população de idosos das ESF. Calculou-se uma amostra inicial de 738 idosos, optou-se em não fazer reposição e considerou-se até 30,0% de perdas sem prejuízo da validade dos dados. O tamanho final para esse estudo foi 554 idosos o que representou 10,53% da população do estudo. Para melhor representação foi utilizada amostragem estratificada proporcional; considerando cada ESF um estrato; e em cada estrato, retiraram-se proporcionalmente homens e mulheres por sorteio simples a partir de listagem de idosos fornecidos por cada unidade.

Os dados desta pesquisa foram coletados através de entrevista domiciliar, utilizando um instrumento de pesquisa composto por um questionário do perfil sociodemográfico (idade, sexo, estado civil, escolaridade e renda) e um questionário, modificado, do Método Dáder⁸, para caracterizar o perfil farmacoterapêutico.

As entrevistas foram realizadas por cinco pesquisadores, incluindo os proponentes da pesquisa e acadêmicos de graduação na área da saúde, todos foram previamente treinados. Para identificar a qualificação da equipe e a integralidade na aplicação dos instrumentos, foi realizado um teste-piloto com 30 sujeitos, sendo estes incluídos na população do estudo.

Para classificação dos fármacos foi empregando a *Anatomical Therapeutic Chemical Index*⁹ (ATC) no seu primeiro, segundo e quinto nível. E para identificação dos MPI utilizou-se os critérios de Beers, atualizados pela *American Geriatrics Society*¹⁰.

As potenciais interações medicamentosas foram analisadas e classificadas conforme sua severidade através da base de dados do *Micromedex Health Series*¹¹. Quanto a severidade classifica-se em: a) *grave* – pode representar perigo à vida e/ou requerer intervenção para diminuir ou evitar efeitos adversos graves; b) *moderada* – pode resultar em exacerbação do problema de saúde e/ou requerer alteração no tratamento; e c) *leve* – a interação resultaria em efeitos clínicos limitados e geralmente não requerem uma alteração importante no tratamento. Destaca-se que por representar baixo risco, as interações de severidade leve não foram computadas neste estudo.

Os efeitos potenciais gerados pelas interações foram classificados conforme o primeiro nível

da ATC⁹, e avaliação dos sistemas e da classe farmacológica afetada pela interação.

A fragilidade foi avaliada e classificada a partir dos critérios propostos por Fried et al¹²: a) Perda de peso não intencional no último ano, avaliada por autorrelato; b) Fadiga, foi avaliada por dois itens escalares de autorrelato extraídos da Escala de depressão do *Center for Epidemiological Studies Depression* (CES-D) validado para aplicação em indivíduos idosos por Batistoni et al.¹³; c) Força de preensão manual, avaliada por meio de dinamômetro *E-Clear* EH101; d) Velocidade de marcha, a qual indica o tempo, em segundos, que cada idoso leva para percorrer, em passos usuais, uma distância de 4,6 metros; e) Nível de atividade física, avaliada por meio de autorrelato sobre a frequência semanal e a duração de exercícios físicos e esportes ativos e de atividades domésticas realizadas na semana anterior a entrevista. São considerados frágeis a presença de três a cinco critérios; pré-frágeis a presença de um ou dois critérios; e não-frágeis a ausência de critérios. Para fins de análise estatística os idosos foram alocados em dois grupos: idosos não frágeis; e, idosos frágeis que incluíram os pré-frágeis.

Inicialmente foi realizada análise descritiva dos dados, conforme a natureza da variável, qualitativa e quantitativa. Para verificar a associação entre fragilidade com: o número de medicamentos em uso; o uso de MPI e a presença de MPI; as potenciais IM; foi utilizado o teste de hipótese do Qui-quadrado de Pearson e para calcular o risco utilizou-se o *Odds Ratio* (OR). Para a análise de dados utilizou o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Para todos os testes, considerou-se nível de 5% de significância.

O presente estudo foi planejado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos segundo a resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) n.º 466/2012 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul sob o n.º 1.117.162/2015 e CAAE: 43893915.0.0000.5350.

RESULTADOS

A média de idade dos idosos da pesquisa foi de 71,14 (\pm 8,28) anos (IC 95% 70,45- 71,83) com

idade mínima de 60 anos e máxima de 102 anos. A maioria foi do sexo feminino, casado e com ensino fundamental incompleto. A caracterização sociodemográfica está apresentada na Tabela 1.

A prevalência de fragilidade na população do estudo foi de 63,0%. Com relação ao uso de medicamentos foi verificado que 86,3% (n=478/554) idosos utilizavam algum medicamento, com média

de 3,95 ($\pm 3,77$) (IC 95% 3,7-4,21) medicamentos por idoso; e o número máximo foi 14. Ainda, foi identificado que 39,4% (n=218/554) faziam o uso de polifarmácia, desses, 73,9% (n=161/218) eram idosos categorizados como frágeis; e que 49,1% (n=272/554) dos idosos utilizavam algum fármaco considerado potencialmente inapropriado, desses 69,9% (n=190/272) foram classificados como idosos frágeis. Estes dados estão expostos na Tabela 2.

Tabela 1. Características sociodemográficas dos idosos adscritos às Estratégias de Saúde da Família da área urbana do município de Ijuí, RS, 2017. (N=554).

Categorias	Total	%
Sexo		
Feminino	337	60,8
Masculino	217	39,0
Estado civil		
Casado	326	58,8
Viúvo	141	25,5
Solteiro	29	5,2
Divorciado	29	5,2
União Estável	29	5,2
Anos de estudo		
0	60	10,8
Até 8	416	75,1
8-11	57	10,1
> 11	21	3,8
Moradia		
Cônjuge	351	63,4
Filho(s)	88	15,9
Sozinho	79	14,3
Outros parentes	18	3,2
Pessoas de fora da família	12	2,2
Netos /Bisnetos	6	1,1
Renda Familiar		
1 a 3 SM*	370	66,8
3,1 a 5,0 SM	92	16,6
<1,1 SM	64	11,6
5,1 a 10 SM	19	3,4
>10 SM	9	1,6

*SM: salário mínimo. 1 SM equivalente a R\$ 788,00 (Valor considerado no ano de 2015).

Tabela 2. Frequências relativa e absoluta de variáveis relacionadas aos medicamentos e associação com a fragilidade. (N=554). Ijuí, RS, 2017.

Variável	Idosos Não frágeis %(n)	Idosos Frágeis %(n)	p	OR (IC95%)
Uso de Medicamentos				
Usa	35,8 (171)	64,2 (307)	0,13	1,45 (0,89-2,37)
Não Usa	44,7(34)	55,3 (42)		
Quantidade de Medicamentos				
< 5	44,0 (148)	56,0 (188)	0,00	2,24 (1,53-3,22)
≥ 5	26,1 (57)	73,9 (161)		
MPI**				
Não faz uso	43,6 (123)	56,4 (159)	0,00	0,55 (0,39 -0,79)
Faz uso	30,1 (82)	69,9 (190)		
IM*				
Sem IM (=0)	42,6 (113)	57,4 (152)	0,00	1,59 (1,12-2,25)
≥ 1 IM	31,8 (92)	68,2 (197)		
IM com presença de MPI				
≤ 2 interações	33,6 (74)	66,4 (146)	0,01	2,78 (1,24-6,22)
> 2 interações	15,4 (8)	84,6 (44)		

*Interação medicamentosa; **Medicamento inapropriado para idosos.

Foi evidenciada associação da polifarmácia e fragilidade. O risco de fragilidade é duas vezes maior entre aqueles que utilizam número de medicamentos superior a cinco. Bem como, observou-se associação entre usar medicamentos potencialmente inapropriados e a fragilidade.

Ao considerar as potenciais IM, observou-se uma média de 1,75 (\pm 2,82) interações por indivíduo. Observou-se que 52,2% (n=289/554) dos idosos apresentavam risco de potenciais IM. Desses, 68,2% (n=197/289) pertencem ao grupo de idosos frágeis, com associação entre estar suscetível a potenciais IM e fragilidade; o OR demonstra que nos idosos sujeitos às interações medicamentosas apresentam 52,0% mais chance de fragilidade.

Também, foi analisado as potenciais IM com presença de MPI. Evidenciou-se que 19,1% (n=52/554) dos idosos estavam sujeitos a mais de duas interações que envolviam MPI; desses 84,6% (n=44/ 52) são frágeis; com diferença estatisticamente significativa entre fragilidade e estar sujeito a IM com MPI, e OR mostra que há quase três vezes mais chance de fragilidade entre os usuários que apresentam mais de duas IM envolvendo MPI.

Observou-se que dos 289 idosos que estavam expostos a potenciais IM, 77,1% (n=101/289) apresentaram de uma a duas IM e eram frágeis. Ainda,

foi observado associação entre o número de IM com fragilidade ($p<0,01$) e duas vezes mais chances de fragilidade entre os idosos que apresentam mais de duas interações (OR = 2,17; IC 95% 1,29-3,64).

A Tabela 3, avalia os idosos classificados como frágeis, e mostra as IM entre MPI mais frequentes identificadas entre estes. Nos idosos frágeis verificou-se maior frequência de: Enalapril x Metformina; Ácido Acetil Salicílico (AAS) x Enalapril; e Hidroclorotiazida (HCTZ) x AAS. Contudo, foi evidenciada associação estatisticamente significativa somente entre fragilidade e a potencial interação entre Cálcio x HCTZ, entre os idosos frágeis.

Já, ao observar associação de idosos frágeis com as IM entre os MPI foi observada associação estatisticamente significativa com os medicamentos Digoxina x Omeprazol.

Observa-se ainda na tabela 3, que o sistema cardiovascular é o mais afetado pelas potenciais IM, e mais frequente as de severidade moderada e/ou grave; e entre os MPI o sistema sanguíneo foi o mais afetado, com predomínio das grave.

Na tabela 4 são apresentados a associação entre os sistemas mais afetados pelas potenciais interações com fragilidade. Não foi observada associação estatisticamente significativa entre os sistemas afetados e fragilidade.

Tabela 3. Interações medicamentosas e entre medicamentos potencialmente inapropriados associados em idosos fragilizados adscritos as ESF do Município de Ijuí, RS, 2017. (N=554).

Interações	Severidade	Desfecho	Sistema Afetado (ATC*)	Prevalência de interações % (n)	p	OR** (IC95%)
Enalapril X Metformina	Moderada	Risco aumentado de Hipoglicemia	Metabólico e digestivo e Nervoso	8,8 (49)	0,11	0,58 (0,30-1,13)
AAS*** X Enalapril	Moderada	Diminuição da eficácia do Anti-hipertensivo	Cardiovascular	8,8 (49)	0,50	0,81 (0,43-1,51)
HCTZ**** X AAS	Grave	Diminuição da Eficácia do Diurético e Possível Nefrotoxicidade	Cardiovascular e Geniturinário	8,1 (45)	0,13	0,59 (0,30-1,18)
Enalapril X Furosemida	Moderada	Hipotensão Postural	Cardiovascular	2,2 (16)	0,12	0,38 (0,10-1,36)
Cálcio X HCTZ	Moderada	Risco aumentado de Hipercalcemia	Cardiovascular, Metabólico e Digestivo	2,3 (13)	0,02	0,13 (0,01-1,06)
Medicamentos Potencialmente Inapropriados						
Digoxina X Omeprazol	Moderada	Toxicidade Digitalica	Cardiovascular e Metabólico e Digestivo	1,6 (9)	0,02	1,60 (1,50-1,71)
Amitriptilina X Ibuprofeno	Grave	Risco aumentado de Sangramento	Sanguíneo	0,9 (5)	0,42	0,42 (0,04-3,80)
Alprazolam X Omeprazol	Moderada	Toxicidade Benzodiazepínica	Nervoso	0,5 (3)	0,89	0,85 (0,07-9,43)
Diclofenaco X Ibuprofeno	Grave	Risco de hemorragia	Sanguíneo	0,6 (2)	0,27	1,59 (1,49-1,69)

*Anatomical Therapeutic Chemical Index; ** Odds Ratio; ***Ácido Acetil Salicílico; ****Hidroclorotiazoda.

Tabela 4. Associação entre sistemas afetados pela potenciais interações medicamentosas e fragilidade de idosos adscritos as ESF. Ijuí, RS, 2017. (N=554).

Variável	Idosos Não frágeis % (n)	Idosos Frágeis % (n)	p	OR* (IC95%)
Sistema Cardíaco				
Sim	39,1 (79)	60,9 (123)	0,35	1,28 (0,75-2,17)
Não	33,3 (29)	66,7 (58)		
Sistema Nervoso				
Sim	42,7 (44)	57,3 (59)	0,16	1,42 (0,86-2,33)
Não	34,4 (64)	65,6 (122)		
Sistema Metabólico e Digestivo				
Sim	37,2 (54)	62,8 (91)	0,96	0,98 (0,61-1,59)
Não	37,5 (54)	62,5 (90)		
Sistema Sanguíneo				
Sim	28,3 (17)	71,7 (43)	0,10	0,6 (0,32-1,11)
Não	39,7 (91)	60,3 (138)		
Sistema Geniturinário				
Sim	45,2 (28)	54,8 (34)	0,15	1,51 (0,85-2,67)
Não	35,2 (80)	64,8 (147)		
Sistema musculoesquelético				
Sim	30 (12)	70 (28)	0,29	0,68 (0,33-1,40)
Não	38,6 (96)	61,4 (153)		

* Odds Ratio

DISCUSSÃO

A prevalência de idosos classificados com fragilidade nesse estudo foi de 63%, no estudo Fragilidade em Idosos Brasileiros (FIBRA)³ foi identificado que cerca de 60% dos idosos apresentavam este perfil. Pegorari e Tavares² identificaram que 68,2% dos idosos estudados apresentavam pelo menos um critério que determina a fragilidade, sendo 12,8% frágeis e 55,4% pré-frágeis. Buranelo et al.¹ constataram que 11,1% dos idosos eram frágeis e 46,3% pré-frágeis, totalizando 57,4% dos indivíduos.

Os resultados do presente estudo demonstram o elevado consumo de medicamentos pelos idosos, o que se constitui em um fator importante relacionado à situação de fragilidade. Estão também relacionados com estas, o uso da polifarmácia e a presença de MPI. A associação de fragilidade e polifarmácia foi demonstrada em outros estudos^{2,14-17}, bem como a associação com MPI^{16,18}. A relação de fragilidade e polifarmácia foi evidenciada no presente estudo e vai ao encontro de outras pesquisas que utilizaram a mesma metodologia para estabelecer o fenótipo de fragilidade^{14,16}.

O envelhecimento predispõe ao aumento do risco de eventos adversos à saúde. Os idosos que apresentam maior número de doenças associadas podem necessitar de maior número de medicamentos, como evidenciado em outro estudo¹⁷. A chance de fragilidade quando comparado a robustez foi significativamente maior em idosos com declínio cognitivo, instabilidade postural e polifarmácia. Esse mesmo estudo evidenciou risco três vezes maior no grupo de idosos que fizeram uso da polifarmácia. Entende-se que no processo de fragilização as condições clínicas, física e cognitiva têm relação com o aumento do uso de medicamentos.

Ainda, dentre os resultados do presente estudo foi evidenciado associação entre o uso de MPI e fragilidade. Resultados semelhantes são encontrados na literatura^{16,18}. Na aplicação clínica, os MPI podem agravar o quadro clínico do idoso, intervir na qualidade de vida; e aumentar o risco de eventos potencialmente graves e fatais¹⁰.

A presença de MPI, bem como, o número expressivo de fármacos no tratamento farmacológico, tendem a deixar os idosos fragilizados propensos

a eventos negativos, como o aumento do risco de efeitos adversos, em sua maioria oriundos de IM. Neste contexto, o estudo demonstra que a prevalência da fragilidade esteve aumentada na presença de MPI envolvidos nas potenciais IM. Essas relações podem ser explicadas devido às modificações e características presentes nos idosos frágeis que os tornam mais vulneráveis a manifestações das IM e a problemas de saúde decorrentes destas^{6,15}. Ainda, salienta-se que este estudo, por apresentar um delineamento transversal, impossibilita que se estabeleça relação causal com o desfecho da IM nos idosos.

No processo de senescência o metabolismo dos medicamentos é mais lento, o que resulta em maior concentração e ação do fármaco no organismo; isso ocorre, porque há a diminuição da depuração hepática e renal e redução do fluxo sanguíneo; que resulta na baixa taxa de extração do medicamento¹⁹. Além da metabolização a capacidade diminuída de reserva homeostática do organismo pode ocasionar declínios de funções e aumento da sensibilidade de alguns medicamentos; o que aumenta o tempo de exposição do medicamento no organismo e dessa forma aumenta o risco de IM²⁰.

Dados da literatura quanto a potenciais IM decorrentes das modificações farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos medicamentos no organismo envelhecido associadas à combinação de vários fármacos são amplamente exploradas²¹. Porém, a maioria dessas pesquisas não consideram a fragilidade como fator associado às potenciais interações medicamentosas. Nesse contexto, a revisão integrativa de Rodrigues e Oliveira²¹ sobre a ocorrência de interações medicamentosas e reações adversas aos medicamentos especificamente em idosos identificou que dos 49 estudos analisados nenhum avaliou o fenótipo de fragilidade como variável associada, embora as interações tenham sido relacionadas a condições interferentes da fragilidade como: a capacidade funcional reduzida, quedas, doenças crônicas e síndromes geriátricas.

Quando se observa as IM específicas associadas à fragilidade nos idosos deste estudo, destaca-se que a potencial IM de maior frequência foi entre Enalapril x Metformina, a qual tem como desfecho o aumento do risco de ocorrência de hipoglicemia¹¹, com potencial para descompensar o metabolismo do idoso, principalmente daqueles considerados

frágeis, especialmente pela baixa capacidade frente a fatores estressantes²². Níveis muito baixos de glicose e o organismo com complicações cardiovasculares podem desencadear problemas relacionados ao sistema cardiovascular e sistema nervoso central, como: risco de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e síncope vaso vagal²².

Além destes efeitos a IM entre Enalapril e Metformina, pode ser um possível fator causador da redução da força, diminuição do tempo de caminhada e alterações do equilíbrio corporal, como a tontura e consequentemente a queda^{22,23}. No estudo de Marcum et al.²³ as quedas foram apontadas como resultado de eventos negativos envolvendo inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Além de levar a uma possível fragilidade física, as quedas estão relacionadas a problemas psicológicos, como a depressão e o isolamento. Sugere-se, assim, que estas podem funcionar como evento disparador, precipitando, o ciclo da fragilidade. Bem como, quando ocorrem em um organismo já fragilizado, a iatrogenia a qual a desencadeou pode ser correlacionada com a fragilidade, como causa e efeito, as quais podem ser evitadas com manejo no uso dos medicamentos em questão.

A interação entre o Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (Enalapril) e o antidiabético oral (Metformina) não teve associação estatisticamente significativa com a fragilidade neste estudo, porém deve-se considerar a frequência de ocorrência entre os idosos em condição frágil, a clínica do paciente e as complicações iatrogênicas das mesmas.

Entretanto, a interação medicamentosa entre Cálcio e HCTZ, a qual tem como desfecho a hipercalcemia¹¹, apresentou relação estatisticamente significativa com a fragilidade. Pacientes idosos, e principalmente os mais debilitados, são mais propensos aos sintomas da interação, as quais incluem anorexia, enfraquecimento muscular, desorientação e letargia progressiva²⁴. Tais características associadas à fragilidade podem influenciar e acarretar consequências graves ao quadro clínico do idoso, intensificando o agravamento do processo. A perda de peso não intencional, devido à anorexia e a redução de força tem relação causal de indicação com a fragilidade.

Em relação às interações entre os medicamentos considerados de uso inapropriado por idosos a de maior frequência e que apresentou associação com a fragilidade foi entre os medicamentos Digoxina e Omeprazol. A interação predispõe o organismo ao aumento da absorção da digoxina, em consequência do aumento do pH gástrico, seguido de diminuição da hidrólise da digoxina, bem como, alterações no seu metabolismo que em associação a depuração renal reduzida dos idosos tem como desfecho a intoxicação digitalica^{11,25}. Por apresentar índice terapêutico estreito; e em se tratando de idosos fragilizados, a interação envolvendo o medicamento digoxina pode ser potencialmente importante.

Os sintomas de intoxicação por digoxina são confundidos, muitas vezes, com outras doenças, tornando assim seu diagnóstico difícil e tardio. No idoso frágil pode haver risco aumentado, relacionados a complicações de saúde, infecções e incapacidades, demonstrando a necessidade de monitoramento do paciente quando em uso da digoxina

Embora, as potenciais interações específicas de maior frequência no idoso frágil afetem diversos sistemas orgânicos, ao considerar os sistemas mais afetados e fragilidade, destaca-se o sistema cardiovascular como o de maior frequência de eventos negativos decorrentes das potenciais interações. Outro estudo já havia mostrado resultados semelhantes²⁶ sem considerar o fenótipo da fragilidade.

Ainda, cabe destacar que das nove interações medicamentosas mais frequentes encontradas no nosso estudo, seis apresentavam fármacos classificados pela ATC como cardiovasculares, que colabora com Somers et al²⁷. E com elevada frequência de doenças coronarianas e de hipertensão arterial entre idosos²⁸, explicando o uso dessa classe medicamentosa e consequentemente maior risco de desfechos negativos e interações relacionadas ao sistema cardíaco.

Nesse contexto, faz-se necessário conhecer os medicamentos, seu impacto e o risco das interações na fragilidade a fim de promover o cuidado na saúde no idoso. Contudo, o delineamento do estudo não possibilitou o acompanhamento e avaliação das variáveis estudadas na clínica dos idosos e seus

possíveis impactos do tratamento medicamentoso. Entretanto, esses dados evidenciam a importância do cuidado farmacêutico de forma contínua e com avaliações sistemáticas que possam evidenciar precocemente efeitos adversos dos medicamentos e os impactos sobre a saúde do idoso; e, dessa forma, prevenir as complicações decorrentes de iatrogenias e seus impactos sobre as capacidades física, funcional e cognitiva, que possam intervir na fragilização do idoso.

CONCLUSÃO

Em síntese, verificou-se elevado consumo de medicamentos pelos idosos da pesquisa, bem como, o uso de polifarmácia e de medicamentos potencialmente inapropriados e a associação destes com a fragilidade. Ressalta-se a importância de

considerar, não somente o uso de medicamentos, mas também os eventos decorrentes da terapia medicamentosa e seus desfechos negativos, como fatores relacionados como causa e efeito no processo saúde-doença dos idosos, em especial, aqueles fragilizados pela suscetibilidade apresentada.

Sugere-se a necessidade de outros estudos em relação aos riscos/benefícios da terapêutica utilizada por idosos e sua relação com a síndrome da fragilidade, para melhor definição de critérios que possam auxiliar os profissionais da saúde no cuidado de forma contínua e com avaliações sistemáticas que possam evidenciar precocemente eventos adversos dos medicamentos e os impactos sobre a saúde dos idosos; e, dessa forma, prevenir as complicações decorrentes de iatrogenias e seus impactos sobre as capacidades física, funcional e cognitiva, que possam intervir na fragilização do idoso.

REFERÊNCIAS

- Buranello MC, Pegorari MS, de Castro SS, Patrizzi LJ. Síndrome de fragilidade em idosos da comunidade: características socioeconômicas e de saúde: um estudo observacional. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2015;48(5):431-9.
- Pegorari MS, Tavares DMS. Fatores associados à síndrome de fragilidade em idosos residentes em área urbana. *Rev Latinoam Enferm*. 2014;22(5):874-82.
- Neri AL, Yassuda MS, de Araújo LF, Eulálio MDC, Cabral BE, Siqueira MEC De, et al. Metodologia e perfil sociodemográfico, cognitivo e de fragilidade de idosos comunitários de sete cidades brasileiras: Estudo FIBRA. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(4):778-92.
- Bezerra TA, de Brito MAA, Costa KNFM. Caracterização do uso de medicamentos entre idosos de uma unidade do Programa Saúde da Família. *Cogitare Enferm*. 2016;21(1):1-11.
- Tasso D, Augusto C, Campos M, Andrighetti LH, Perassolo MS. Possíveis interações medicamentosas em pacientes polimedicados de Novo Hamburgo, RS, Brasil. *Infarma*. 2017;30(1):21-9.
- Secoli SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bras Enferm*. 2010;63(1):136-40.
- Manso MEG, Biffi ECA, Gerardi TJ. Prescrição inadequada de medicamentos a idosos portadores de doenças crônicas em um plano de saúde no município de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2015;18(1):151-64.
- Hernández DS, Dáder MJF, Castro MMS. Método Dáder: Manual de Seguimento Farmacoterapêutico. 3ª ed. Lisboa: Edições Universitárias Lusófonas; 2009.
- World Health Organization, Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical ATC/DDD Index, 2016 [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [acesso em 23 out. 2016]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
- Micromedex® Healthcare Series [Internet]. Greenwood Village: Thomson Healthcare; 2016 [acesso em 10 out. 2016]. Disponível em: www.micromedex.com
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hish C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146-56.

13. Batistoni SS, Neri AL, Cupertino APFB. Validade da escala de depressão do Center for Epidemiological Studies entre idosos Brasileiros. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(4):598-605.
14. de Araújo PL, Galato D. Risco de fragilização e uso de medicamentos em idosos residentes em uma localidade do sul de Santa Catarina. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2012;15(1):119-26.
15. Vieira RA, Guerra RO, Giacomini KC, Vasconcelos KSS, Andrade ACS, Pereira LSM, et al. Prevalência de fragilidade e fatores associados em idosos comunitários de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: dados do estudo FIBRA. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(8):1631-43.
16. Cassoni TCJ, Corona LP, Romano-Lieber NS, Secoli SR, Duarte YAO, Lebrão ML. Uso de medicamentos potencialmente inapropriados por idosos do Município de São Paulo, Brasil: Estudo SABE. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(8):1708-20.
17. Closs VE, Ziegelmann PK, Gomes I, Schwanke CHA. Frailty and geriatric syndromes in elderly assisted in primary health care. *Acta Sci Health Sci*. 2016;38(1):9-18.
18. Cullinan S, O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S. Use of a frailty index to identify potentially inappropriate prescribing and adverse drug reaction risks in older patients. *Age Ageing*. 2016;45(1):115-20.
19. McLachlan AJ, Pont LG. Drug metabolism in older people: a key consideration in achieving optimal outcomes with medicines. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(2):175-80.
20. Silva R, Schmidt O, Silva S. Polifarmácia em geriatria. *Rev AMRIGS*. 2012;56(2):164-74.
21. Rodrigues MCS, de Oliveira C. Drug-drug interactions and adverse drug reactions in polypharmacy among older adults: an integrative review. *Rev Latinoam Enferm*. 2016;24(1):1-17.
22. Tavares MDS, Macedo TC, Ribeiro D, Mendes G. Possíveis interações medicamentosas em um grupo de hipertenso e diabético da Estratégia Saúde da Família. *REVISA*. 2012;(61):119-25.
23. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(1):34-41.
24. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1825-32.
25. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Farmacologia*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
26. Neto PRO, Nobili A, de Lyra DP, Pilger D, Guidoni CM, de Oliveira AB, et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: A prospective cohort study. *J Pharm Pharm Sci*. 2012;15(2):332-43.
27. Somers A, de Paepe P, Maele G Van. Evaluation of clinical pharmacist recommendations in the geriatric ward of a Belgian University hospital.pdf. *Clin Interv Aging*. 2013;8:703-9.
28. Santos GS, Olm Cunha ICK. Fatores associados ao consumo de medicamentos entre idosos de uma unidade básica de saúde. *REFACS*. 2017;5(2):191-9.

Recebido: 02/06/2018

Revisado: 20/07/2018

Aprovado: 03/09/2018