UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

FABIANA ANGELO MARQUES CARIZIO

Reações adversas a medicamentos: incidência e fatores de risco em idosos internados em um centro de terapia intensiva

Ribeirão Preto

2019

FABIANA ANGELO MARQUES CARIZIO

Reações adversas a medicamentos: incidência e fatores de risco em idosos internados em um centro de terapia intensiva

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 14/06/2019. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Carizio Marques, Fabiana Angelo

Reações adversas a medicamentos: incidência e fatores de risco em idosos internados em um centro de terapia intensiva, 2019.
76 p.; 30cm.

Tese de doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.
Orientador: Pereira, Leonardo Régis Leira.

1. Reação Adversa a Medicamento. 2. Idoso. 3. Unidade de Terapia Intensiva. 4. Farmacêutico

FOLHA DE APROVAÇÃO

Fabiana Angelo Marques Carizio

Reações adversas a medicamentos: incidência e fatores de risco em idosos internados em um centro de terapia intensiva.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof.Dr._____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof.Dr._____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof.Dr._____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof.Dr._____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof.Dr._____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof.Dr._____

Instituição:_____Assinatura:_____

Dedicatória

A Deus por revigorar minhas forças e por com seu amor me conduzir a ir além de onde eu acreditava que eu poderia ir, a Sua presença em minha vida me completa e é o que me dá forças para seguir sempre em frente, pois eu sei que ao meu lado Ele estará.

Aos meus pais, Vanderlei e Maísa, minha fortaleza, meus exemplos de dignidade, honestidade e luta, por não medirem esforços pela suas filhas, pelo amor incondicional, pela confiança e por acreditarem que eu seria capaz.

A minha irmã, Graziela, pelo seu amor, carinho, cuidado e admiração, por me incentivar a lutar e por acreditar tanto em mim e por me dar o maior presente que uma irmã pode dar a outra, a minha doce Cecília.

A minha sobrinha e afilhada Cecília, minha filha do coração, que um dia você leia esse trabalho e saiba que o seu amor e seu sorriso nos dias mais difíceis foram a minha força para recomeçar porque eu queria dar à você, ainda tão pequenina, o orgulho da sua Didi.

Ao meu amado esposo, Vinicius, por estar incansavelmente ao meu lado, por enxugar cada lágrima, por sentir cada dor e cada alegria como se fosse sua, por comemorar cada vitória e não me desamparar em nenhuma derrota, pelo seu companheirismo, amizade e amor. Você é o meu porto seguro, o anjo que Deus enviou para cuidar de mim e me amar, a melhor espera da minha vida.

Pai, mãe, irmã, Ceci e meu amor é por vocês e pra vocês que eu cheguei até aqui. Amo vocês!

Agradecimentos

Agradeço

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), o presente trabalho foi realizado com o apoio da CAPES - Código de Financiamento 001.

Ao Professor Leonardo pela oportunidade concedida ao longo de seis anos de orientação na pós-graduação, quando o conheci disse que a docência era o meu sonho, mas a doutorado me concedeu mais que a realização de um sonho, me ofereceu um mundo de conhecimento que ninguém poderá tirar de mim. Obrigada por me auxiliar nesta caminhada de crescimento profissional e pessoal.

A farmacêutica Marília Silveira de Almeida Campos pela realização da análise estatística.

Aos membros do Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica (CPAFF) que dividiram comigo a jornada de seis anos de pós-graduação, muito obrigada por cada dia nessa caminhada. Alguns se foram, outros ficarão e outros chegarão, são ciclos que se renovam e agora é a minha vez de dizer "Até breve!"

Aos funcionários do Centro de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, desde os médicos, residentes, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, fisioterapeutas, nutricionista e auxiliares administrativos, não é possível citar o nome de cada um de vocês porque todos igualmente me acolheram como membro da equipe e dividiram comigo todo o conhecimento, estando sempre dispostos a ajudarem no que era necessário. Nunca me esquecerei de vocês e do aprendizado de amor e cuidado. Sem dúvida o que aprendi como ser humano convivendo em um ambiente que seria um "local de tristeza" foi muito maior do que eu aprenderia em qualquer local, pois a alegria de vocês e o amor pelo cuidado deixavam aquele um ambiente de "empatia e amor". Obrigada e saudades para sempre!

Aos responsáveis pelos pacientes que consentiram a participação destes no estudo, mesmo em momento de angústia e preocupação acreditavam que a pesquisa poderia gerar frutos para que no futuro outros pacientes pudessem se beneficiar, exemplos de fé e esperança que não podemos nunca perder em Deus e na ciência.

A psicóloga Mary Elly Negrão, por ter sido meu amparo enquanto estive em Ribeirão Preto e a psicóloga Márcia Dominguez que hoje em Bebedouro me ajuda a viver um dia de cada vez. Vocês duas são especiais e me ajudaram cada uma no seu momento a ter coragem para enfrentar e lutar na batalha mais importante, a vida. Com vocês eu aprendi e aprendo a ser melhor para mim e para os que estão a minha volta.

Obrigada a todos os professores que passaram na minha vida ao longo da pós-graduação, cada um com seu conhecimento preencheu espaços antes vazios e hoje sou muito melhor do que fui um dia pela dedicação e amor de vocês pelo ensino, e esse amor por ensinar é o maior aprendizado que levo comigo, o que fizer e onde fizer que seja com amor e por amor. Que um dia eu possa ser inspiração para muitos como vocês foram para mim, gratidão eterna a profissão mais bela "professor".

Obrigada a todos, tenham certeza que a realização deste trabalho só foi possível pela colaboração direta ou indireta de cada um de vocês!

"... Vou persistir, continuar a esperar e crer e mesmo quando a visão se turva e o coração só chora mas na alma, há certeza da vitória. Posso, tudo posso Naquele que me fortalece nada e ninguém no mundo vai me fazer desistir..."

Celina Borges

RESUMO

CARIZIO MARQUES, F. A. **Reações adversas a medicamentos: incidência e fatores de risco em idosos internados em um centro de terapia intensiva.** 2019. 75p. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde a reação adversa a medicamento (RAM) é definida como *"uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificação da função fisiológica"*. O potencial de RAM é aumentado na população idosa e em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Diante disto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a incidência de RAM, por meio de *trigger tools*, e identificar os fatores de risco para a ocorrência das mesmas, em idosos internados no UTI adulto do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Para isso um estudo caso controle aninhado a uma coorte foi desenvolvido com pacientes de idade igual ou superior a 60 anos. Os exames laboratoriais, as prescrições médicas e o prontuário dos pacientes incluídos no estudo foram monitorados diariamente. Nos casos sugestivos de RAM foi realizada a análise de causalidade, os pacientes que durante a internação na UTI não tiveram identificado nenhum *trigger tools* ou este foi próprio do processo de doença do paciente ou não levou a uma RAM foram alocados no grupo controle. Os pacientes que possuíram a RAM classificada na categoria de causalidade como: definida, provável ou possível, foram alocados no grupo caso. As demais variáveis de interesse no estudo dividiram-se em características clínicas e farmacoterapêuticas, além disso, foi calculado o escore de risco para RAM (*The GerontoNet Adverse Drug Reactions Risk Score* e *Brighton Adverse Drug Reactions Risk*-BADRI) e avaliado o uso de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos (MPI) (critérios AGS Beers e STOPP). Foram incluídos no estudo 41 pacientes com a média idade de 66,8 anos (DP 5,2), variando entre 60 e 78 anos, a principal razão de admissão no CTI ocorreu por comprometimentos cardiovasculares sendo 86,2% devido a choque séptico. Os pacientes permaneceram internados em média por 15,1 dias (DP 7,8) e utilizaram durante o período de internação na UTI uma média de 24,7 medicamentos/paciente (DP 7,4), sendo as classes mais prescritas de antibacterianos para uso sistêmico, analgésicos e terapia cardíaca. Apenas um dos pacientes incluídos no estudo não utilizou nenhum MPI. Foram identificados 1295 *trigger tools*, uma mediana de 30/paciente (IIQ 28), sendo que 3,0% tratou-se de um indicativo para RAM. Foram identificadas 15 RAM que ocorreram em 11 pacientes, alocados para o grupo caso, o coeficiente de incidência detectado foi de 36,6 RAM/100 pacientes. Os instrumentos *The GerontoNet ADR Risk Score* e BADRI mostraram-se efetivos para estimar os idosos com maior risco de desenvolver RAM na UTI, cerca de 50% das reações ocorreram pelo uso de MPI e metade dos medicamentos suspeitos de RAM foram antimicrobianos e opióides. Em conclusão aproximadamente um terço dos pacientes apresentou pelo menos uma RAM; os *trigger tools* mostraram-se efetivos na busca ativa de RAM, pois 66,7% das reações foram identificadas devido o uso desta ferramenta; e o tempo de internação no CTI e o número de medicamentos utilizados durante o período de internação foram as variáveis associadas com a ocorrência de RAM em idosos internados em UTI.

Palavras-chave: Reação Adversa a Medicamento; Idoso; Unidade de Terapia Intensiva; Farmacêutico.

ABSTRACT

CARIZIO MARQUES, F. A. **Adverse drug reactions: incidence and risk factors in hospitalized elderly of an intensive care unit.** 2019. 75p. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

According to the World Health Organization (WHO) adverse drug reaction (ADR) is defined as “a response to a drug which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modifications of physiological function”. The potential of ADR is increased in the elderly population due to the number of diagnoses, number of medications used and the complexity of pharmacotherapy. In the Intensive Care Unit (ICU), pharmacotherapy is extremely important for the patient, and is used to minimize morbidity and mortality and frequently the patients requires the administration of drugs with a high risk of adverse reactions.Therefore, the aim of this study was to evaluate the incidence of ADR using trigger tools and to identify risk factors for their occurrence in elderly patients admitted to the ICU of the General Hospital of the Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. Thus a nested case-control study was developed with patients aged equal or higher than 60 years. The laboratory exams, electronic prescriptions and medical records of the patients included in the study were monitored daily. In cases suggestive of ADR analysis of the causality was carried out, the patients that during hospitalization in the ICU had not identified any trigger tools or this is itself the patient's disease process were allocated in the control group. Patients who had a ADR classified in the category of causality as certain, probable or possible were allocated in the case group. The other variables of interest in the study were divided into clinical and pharmacotherapeutic characteristics, the risk score for ADR was calculated (The GerontoNet Adverse Drug Reactions Risk Score and Brighton Adverse Drug Reactions Risk-BADRI), and the use of potentially inappropriate drugs (PID) for the elderly was evaluated (AGS Beers criteria and STOPP criteria). The study included 41 patients with a mean age of 66.8 years (SD 5.2), ranging from 60 to 78 years, the main reason for ICU admission was cardiovascular impairment, being 86.2% due to septic shock. Patients were hospitalized for a mean of 15.1 days (SD 7.8) and used a mean of 24.7 medication/ patient (SD 7.4) during the ICU stay, with the most prescribed classes being antiinfectives for systemic use, analgesics and cardiac therapy. Only one patient included in the study did not use any PID. A total of 1295 trigger tools were identified, a median of 30 / patient (IR 28), and 3.0% was an indication for ADR. We identified 15 ADRs that occurred in 11 patients, allocated to the case group, the incidence coefficient detected was 36.6 ADR / 100 patients. The GerontoNet ADR Risk Score and BADRI instruments were effective in estimating the elderly with a higher risk of developing ADR in ICU, about 50.0% of the reactions occurred using PID and half of the drugs suspected of ADR were antiinfectives and opioids. In conclusion, approximately one third of the patients presented at least one ADR; the trigger tools were effective in the active search for ADR, since 66.7% of the reactions were identified due to the use of this tool; and the length of ICU stay and the number of medications used during the hospitalization period were the variables associated with the occurrence of ADR in elderly patients admitted to the ICU.

Keywords: Adverse drug reactions; Elderly; Intensive care unit; Pharmacist

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 – Fluxograma do delineamento do estudo realizado com os pacientes idosos admitidos no Centro de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP..... 22
Figura 4.1 – Distribuição dos 125 medicamentos potencialmente inapropriados, de acordo com o critério AGS Beers, prescritos aos pacientes incluídos no estudo durante a internação no centro de terapia intensiva..... 41
Figura 4.2 – Distribuição das seções dos 137 medicamentos potencialmente inapropriados, de acordo com o critério STOPP, prescritos aos pacientes incluídos no estudo durante a internação no centro de terapia intensiva..... 42
Figura 4.3 – Distribuição dos 1295 *trigger tools* identificados durante a internação, no centro de terapia intensiva, dos pacientes incluídos no estudo (n=41)..... 46

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Interpretação do coeficiente kappa (K)..... 21
Tabela 3.2 – Categorias da gravidade da reação adversa a medicamentos, adaptadas da proposta do *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* pelo *Institute for Healthcare Improvement*..... 21
Tabela 4.1 – Características sociodemográficas e antropométricas dos pacientes idosos, admitidos no centro de terapia intensiva, incluídos no estudo (n=41)..... 31
Tabela 4.2 – Prognóstico dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e o *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) (n=41)..... 32
Tabela 4.3 – Disfunções orgânicas dos pacientes incluídos no estudo, no centro de terapia intensiva, de acordo com o comprometimento dos sistemas fisiológicos, classificação utilizada pelo *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) (n=41)..... 33
Tabela 4.4 – Descrição do *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) dos idosos incluídos no estudo, no centro de terapia intensiva (n=41)..... 35
Tabela 4.5 – Distribuição dos diagnósticos por capítulo, de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10, dos idosos incluídos no estudo (n=41)..... 37
Tabela 4.6 – Principais classes farmacoterapêuticas, de acordo com a *Anatomical Therapeutical Chemical Classification* (ATC), prescritas aos idosos incluídos no estudo..... 39
Tabela 4.7 – Medicamentos com ação anticolinérgica, de acordo com *Anticholinergic Cognitive Burden scale*, utilizados pelos idosos incluídos no estudo..... 40
Tabela 4.8 – Medicamentos potencialmentes inapropriados, de acordo com o critério STOPP, utilizados pelos idosos incluídos no estudo apresentados nas respectivas seções e critérios para categorização como potencialmente inapropriado (n=137)..... 42
Tabela 4.9 – As Interações Medicamentosas observadas em pelo menos cinco prescrições de pacientes idosos, admitidos no centro de terapia intensiva..... 44
Tabela 4.10 – Classificação das suspeitas de reações adversas a medicamentos obtidas por meio dos algoritmos de avaliação da causalidade..... 46
Tabela 4.11 – Avaliação da concordância entre os algoritmos de avaliação da causalidade da reação adversa a medicamento, de acordo com o coeficiente Cohen kappa..... 47
Tabela 4.12 – Características das Reações Adversas a Medicamentos detectadas nos pacientes, admitidos no centro de terapia intensiva, incluídos no estudo..... 49
Tabela 4.13 – Características sociodemográficas e antropométricas dos grupos caso e controle (n=41)..... 50
Tabela 4.14 – Diferença entre as médias de prognóstico dos pacientes e risco de desenvolver reação adversa a medicamento dos grupos caso e controle..... 51
Tabela 4.15 – Variáveis do *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) dos grupos caso e controle e a associação com a ocorrência de Reação Adversa a Medicamento..... 52
Tabela 4.16 – Diferença entre as médias das variáveis farmacoterapêuticas dos grupos caso e controle..... 54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACB	*Anticholinergic Cognitive Burden Scale*
AMIB	Associação de Medicina Intensiva Brasileira
APACHE II	*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*
ATC	*Anatomical Therapeutical Chemical Classification*
BADRI	*Brighton Adverse Drug Reactions Risk*
CAT	*Liverpool Adverse Drug Reactions Causality Tool*
CTI	Centro de Terapia Intensiva
DP	Desvio Padrão
DRC	Doença Renal Crônica
EA	Evento adverso
EAM	Evento adverso a medicamento
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IHI	*Institute for Healthcare Improvement*
IIQ	Intervalo interquartil
IM	Interações medicamentosas
IMC	Índice de Massa Corporal
LRA	Lesão Renal Aguda
MPI	Medicamento Potencialmente Inapropriado
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	*Odds Ratio*
NARANJO	Algoritmo de causalidade de Naranjo
NCC MERP	*National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*
RAM	Reação Adversa a Medicamento
SAPS 3	*Simplified Acute Physiology Score 3*
SOFA	*Sepsis-related Organ Failure Assessment*
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Trigger tools	Critérios de rastreabilidade de reação adversa a medicamento
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WHO-UMC	Escala de análise da causalidade *World Health Organization-Uppsala Monitoring Center*

SUMÁRIO

RESUMO I
ABSTRACT II
LISTA DE FIGURAS III
LISTA DE TABELAS IV
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS V
1 INTRODUÇÃO 1
1.1 FARMÁCIA CLÍNICA E FARMACOVIGILÂNCIA 2
1.2 REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO 5
1.3 IDOSOS E SUAS PARTICULARIDADES 8
1.4 UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA E ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO 10
1.5 JUSTIFICATIVA 11
2 OBJETIVOS 13
2.1 OBJETIVO GERAL 14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 14
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS 15
3.1 TIPO DE ESTUDO 16
3.2 LOCAL DO ESTUDO 16
3.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO 17
3.4 ASPECTOS ÉTICOS 17
3.5 DELINEAMENTO DO ESTUDO 17
3.5.1 Seleção de pacientes *17*
3.5.2 Coleta de dados *18*
3.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO 23
3.6.1 Variáveis sociodemográficas e dados antropométricos *23*
3.6.2 Variáveis clínicas *23*
3.6.3 Variáveis farmacoterapêuticas *25*
3.7 ANÁLISES DOS DADOS 27
3.7.1 Cálculo da incidência de RAM *27*
3.7.2 Estatística descritiva e analítica *28*
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 30
4.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS E CLÍNICAS 31
4.2 CARACTERÍSTICAS FARMACOTERAPÊUTICAS 37
4.3 INCIDÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS 45
4.4 LIMITAÇÕES E CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO 54
5 CONCLUSÕES 56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 58
APÊNDICE 68
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 69
ANEXOS 71
ANEXO A – OFÍCIO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA 72
ANEXO B – APROVAÇÃO DA INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE DO PROJETO 73
ANEXO C - ALGORITMO DE CAUSALIDADE DE NARANJO 74
ANEXO D- ESCALA DE ANÁLISE DA CAUSALIDADE DA RAM DA OMS 75
ANEXO E – LIVERPOOL ADR CAUSALITY ASSESSMENT TOOL 76

1 INTRODUÇÃO

1.1 Farmácia Clínica e Farmacovigilância

O profissional farmacêutico tradicionalmente teve seu papel reconhecido pela sociedade, sendo o responsável pelo preparo artesanal dos medicamentos. Contudo, o advento da indústria farmacêutica, após a II Guerra Mundial, iniciou uma fase de transição na profissão e na sociedade, ambas sendo afetadas pela transformação. Os medicamentos produzidos artesanalmente foram substituídos pelo manufaturado, a sociedade tradicional passou-se a uma sociedade moderna e consumista que contemplava o medicamento além de instrumento terapêutico, um bem de consumo (ANGONESI; SEVALHO, 2010).

A substituição da produção do medicamento artesanal levou a redução progressiva das farmácias magistrais e junto com ela o farmacêutico, até então reconhecido pela sociedade como o responsável pela produção artesanal dos medicamentos. Diante desse cenário, tornou-se necessário uma transição, na formação do farmacêutico, mas também na atuação daqueles inseridos em um mercado em plena transformação (FREITAS et al., 2002; MENEZES, 2000).

No âmbito hospitalar o farmacêutico que exercia a manipulação dos medicamentos para os pacientes hospitalizados passou a observar a aquisição do produto finalizado devido ao custo e da rápida disponibilidade, exercendo a partir disto atividades relacionadas à gestão do medicamento adquiridos da indústria, assim a rotina deste profissional passou ser de seleção, aquisição, fracionamento e armazenamento dos medicamentos, somando a isto a responsabilidade de receber a prescrição e distribuir os medicamentos a equipe de enfermagem (PEREIRA, 2016).

Nos Estados Unidos da América, em 1960, a insatisfação dos farmacêuticos diante desta nova realidade oficializou a fase de transição da profissão farmacêutica com o movimento “Farmácia Clínica” e finalizou a fase tradicional. A profissão farmacêutica transformou-se por este movimento, anteriormente em 1952 a *American Pharmacists Association* estabeleceu no Código de Ética que os farmacêuticos eram proibidos de discutir sobre a terapêutica com os pacientes devendo encaminhá-los aos médicos ou dentistas, dessa forma o farmacêutico mantinha-se afastado do paciente e dos membros da equipe de saúde. O movimento “Farmácia Clínica” aproximou o farmacêutico dos demais membros da equipe de saúde e do cuidado aos pacientes, consequentemente este fato foi um marco para a profissão. Este acontecimento originou-se nos hospitais onde primariamente as atividades clínicas do farmacêutico foram realizadas, principalmente no que tange a farmacoterapia visto que as condições de trabalho levavam o profissional ter acesso às prescrições (ANGONESI; SEVALHO, 2010; PEREIRA, 2016).

Assim, as primeiras atividades clínicas desenvolvidas foram na análise das prescrições, buscando a identificação de possíveis erros de medicação, reações adversas a medicamentos e interações medicamentosas (IM). A ampliação da atuação do farmacêutico no ambiente hospitalar deu-se pelos resultados destes trabalhos e o farmacêutico foi adquirindo o reconhecimento pelos outros profissionais. No Brasil, em 1996, os padrões mínimos para a Farmácia Hospitalar foi definido pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH) e incluiu direcionamentos de atividades clínicas, entretanto ainda hoje não é completamente consolidado em todas as instituições (PEREIRA, 2016).

Externamente aos hospitais, a produção mecanizada aumentou a oferta dos medicamentos, reduziu os preços e favoreceu a medicalização da sociedade que, como dito anteriormente, inferia ao medicamento o rótulo de bem de consumo. Desta forma, a sociedade passou a estar exposta a riscos como: intoxicações medicamentosas, a morbidade relacionada à medicamentos, reações adversas a medicamentos, o uso inadequado do medicamento, entre outros danos.

Entretanto, o modelo hospitalocêntrico fazia com que o hospital fosse o local favorável para as atividades clínicas do farmacêutico, realidade que iniciou suas mudanças somente na década de 70 com as transformações do sistema sanitário (PEREIRA, 2018).

Antes disso foi necessário o reconhecimento da Farmácia Clínica no meio acadêmico, que precisou adequar-se para a formação do farmacêutico clínico, sendo definida de acordo com Robert Miller em 1968

> [...] área do currículo farmacêutico que lida com a atenção ao paciente com ênfase na farmacoterapia, desenvolvendo uma atitude orientada ao paciente, tornando-se necessário desempenhar habilidades de comunicação interprofissional e com os pacientes, tendo como objetivos as aplicações clínicas dos conceitos farmacológicos; conhecimento sobre diagnósticos, principalmente quando relacionados à farmacoterapia; desenvolver habilidades de interação com o paciente e com outros profissionais; conscientizar o paciente de sua responsabilidade na utilização dos medicamentos; integrar os conhecimentos adquiridos; conscientizar os farmacêuticos de sua responsabilidade na farmacoterapia.

O desenvolvimento da indústria farmacêutica e o movimento “Farmácia Clínica” não foram o único marco histórico, pós II Guerra Mundial, para a profissão farmacêutica, diante das reações adversas aos medicamentos (RAM) devido a medicalização da sociedade iniciou-se as atividades de farmacovigilância, visando a segurança de medicamentos depois da fatalidade causada pela talidomida, no início da década de 60, e posterior estabelecimento da relação causal entre a utilização da talidomida pelas mulheres no primeiro trimestre de

gestação e a malformação congênita (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005).

Diante disso, em 1968 a Organização Mundial de Saúde (OMS) com a participação de 10 países iniciou um programa de monitoração de medicamentos que por conseqüência auxiliou no desenvolvimento de uma base de dados de reações adversas a medicamentos o que auxiliou na fiscalização e regulamentação do mercado farmacêutico. Em 2001, o Brasil passou a ser membro deste consolidado programa de monitoração de medicamentos coordenado pelo Centro Colaborador do Uppsala Monitoring Centre e em 2002 mais de 65 países tinham um centro de farmacovigilância (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005; VARALLO; MASTROIANNI, 2013a).

A farmacovigilância foi definida em 1969 pela OMS como “atividade com objetivo de detecção, compreensão e avaliação de reações adversas a medicamentos, com intuito de estabelecer sua incidência, gravidade e causalidade” (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1969).

Em 1971, o farmacêutico presente no hospital exercendo sua atividade clínica voltada as análises de prescrições passa a ser solicitado para aumentar a contribuição do nível terciário de atenção à saúde na segurança dos medicamentos. Assim como aconteceu com a Farmácia Clínica, o ambiente hospitalar trata-se de um dos locais mais propensos para a implantação do serviço de farmacovigilância, o uso inadequado dos medicamentos na sociedade resulta na elevada incidência de hospitalizações devido a RAM e em alguns casos até mesmo ao óbito (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1972).

Dentro dos alvos da farmacovigilância englobam-se os danos que pode ser causado ao paciente por qualquer uma das tecnologias em saúde (que compreende medicamentos, equipamentos e procedimentos que visam o cuidado ou assistência ao mesmo), que tenha por objetivo a prevenção, a reabilitação e a promoção da saúde, este dano é denominado evento adverso (EA). Quando a tecnologia em saúde responsável pelo EA é o medicamento, denomina-se evento adverso a medicamento (EAM) (BRASIL, 2009; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2005; VARALLO; MASTROIANNI, 2013b).

O EAM é um dos principais problemas monitorados pela farmacovigilância e são divididos em: reação adversa a medicamento, inefetividade terapêutica, desvio da qualidade de medicamentos, eventos adversos pelo uso não aprovado de medicamentos, interações medicamentosas, erros de medicação, intoxicações relacionadas a medicamentos e uso abusivo de medicamentos (BRASIL, 2010; VARALLO; MASTROIANNI, 2013b).

1.2 Reação Adversa a Medicamento

De acordo com a OMS (1972) a Reação Adversa a Medicamento (RAM) é

> [...] uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em dose normalmente utilizada em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificação da função fisiológica

As RAM podem ser avaliadas e classificadas em relação a causalidade, ao mecanismo de ação, a freqüência da ocorrência e a gravidade (VARALLO; MASTROIANNI, 2013b).

A análise da causalidade tem por objetivo determinar a probabilidade da ocorrência da reação ser atribuída ao uso de um medicamento específico ou de interações entre os medicamentos utilizados (VARALLO; MASTROIANNI, 2013c). Para a avaliação da causalidade existem aspectos que devem ser considerados, como: relação temporal entre a exposição ao medicamento e a possível RAM; existência de informações sobre a RAM na literatura ou se pode suspeitar-se de uma RAM inesperada; plausabilidade farmacocinética e/ou farmacodinâmica com a RAM; exclusão de causas alternativas como uma doença não tratada, outro medicamento, erros de medicação ou IM; retirada ou redução da dose do medicamento proporcionando a recuperação ou melhora da condição clínica apresentada; reexposição ou aumento da dose do medicamento acarretando a recorrência da RAM; outras condições clínicas do paciente devem ser avaliadas como disfunção renal, hepática ou outras que possam alterar o perfil farmacocinético e/ou farmacodinâmico (FARCAS; BOJITA, 2009).

Para avaliar a causalidade da RAM existem três categorias de métodos de causalidade: análise da causalidade por introspecção global (julgamento clínico de especialistas), análise da causalidade por métodos probabilísticos e análise da causalidade por algoritmos de avaliação da causalidade. A utilização de algoritmos de avaliação da causalidade é o método mais utilizado e são diversos os algoritmos disponíveis, cada um com sua complexidade e estruturados especificamente para uma decisão objetiva da causalidade. Entretanto, cada instrumento utiliza parâmetros que divergem entre si, o que não possibilita a precisão da ocorrência da RAM e a intercambialidade entre eles, mas mesmo diante dessas peculiaridades são as alternativas mais simples que permite a instrumentalização da avaliação da causalidade de RAM (VARALLO; MASTROIANNI, 2013c).

O mecanismo de ação pelo qual a reação é causada classifica-se em seis categorias (EDWARDS; ARONSON, 2000):

1- Tipo A (aumentada): previsíveis, comuns, consequência de um efeito farmacológico exarcebado proveniente do mecanismo de ação ou de outros mecanismos não relacionados ao efeito terapêutico e relacionados à dose;

2- Tipo B (bizarra): são imprevisíveis, incomuns, não se relacionam ao mecanismo de ação do medicamento e não está relacionada a dose;

3- Tipo C (crônico): incomuns, relacionada ao efeito cumulativo do medicamento, ou seja, relacionadas a dose e tempo de uso do medicamento;

4- Tipo D (tardia): incomuns, geralmente associada à dose e ocorrem depois de um tempo de início do tratamento;

5- Tipo E (final do uso): incomuns e ocorrem após interrupção do uso do medicamento;

6-Tipo F (falha inesperada no tratamento): comum, relacionada à dose e frequentemente causada por IM.

A frequencia da RAM pode ser classificada em muito comum (≥10%), comum (≥1,0 e <10%), incomum (≥0,1 e < 1,0%), rara (≥0,01 e < 0,1%) e muito rara (<0,01%) (MEYBOOM; EGBERTS, 1999).

Em relação a gravidade as RAM são classificadas em graves e não graves, entretanto o *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) classificou os EM em nove categorias, de A à I, que relacionam-se com a ocorrência ou não de dano ao paciente. As categorias de A a D não descrevem danos ao paciente, sendo o dano definido como "*comprometimento físico, emocional ou psicológico ou estrutural do corpo e/ou dor*"; as categorias E, F, G e H retratam danos ao paciente e acrescentam que podem ser temporário ou permanente, e ainda podem ser necessárias alterações na farmacoterapia ou conduta médica, ou realização de procedimentos para reverter o dano ou até mesmo intervenção para sustentar a vida; a categoria I trata-se de dano que contribuiu ou resultou na morte do paciente. As definições do NCC MERP também podem ser utilizadas na classificação da gravidade de RAM, conforme recomenda o *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) (GRIFFIN; RESAR, 2009; NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION, 2001).

As RAM podem ser detectadas principalmente por meio da vigilância passiva e vigilância intensiva. A vigilância passiva compreende as notificações espontâneas realizadas normalmente pelos profissionais de saúde, apesar de ser um método de baixo custo tem como principal desvantagem a subnotificação, devendo o profissional ser estimulado e orientado sobre a importância das notificações de RAM. A vigilância intensiva é realizada por profissionais especialistas na identificação de RAM, que geralmente desempenham somente

esta função no hospital (não possuem responsabilidade de diagnóstico e tratamento dos pacientes), sendo o principal objetivo coletar de forma completa e com qualidade de informações as suspeitas de reações. Um dos métodos empregados neste tipo de vigilância é o uso de rastreadores de RAM (*trigger tools*) (VARALLO; MASTROIANNI, 2013d).

O conceito de *trigger* para identificar EA em prontuários médicos foi primeiramente introduzido em 1974, posteriormente foi refinado e utilizado como "gatilhos" eletrônicos em um sistema hospitalar para identificação de EA. Em 1999, os *trigger tools* foram desenvolvidos pelo IHI por meio de um projeto com várias colaborações para que fossem utilizados na revisão manual dos registros para identificação exclusiva de RAM, adaptando a metodologia para uso em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Subsequentemente, o IHI desenvolveu o *IHI Global Trigger Tool* tem por objetivo identificar e quantificar possíveis EA em hospitais, a segunda versão deste projeto é composta por seis grupos de *trigger tools:* cuidado, medicamentos, cirurgia, cuidado intensivo, perinatal e emergência, totalizando 53 rastreadores, sendo instrumentos de busca ativa para EA. Os *trigger tools* foram desenvolvidos por meio da revisão da literatura dos EA em várias áreas do hospital e estes foram testados em centenas de hospitais (GRIFFIN; RESAR, 2009).

Os *trigger tools* para detectar RAM são baseados em: medicamentos utilizados pelo paciente, valores de exames laboratoriais do paciente, e sinais e sintomas apresentados pelo paciente. Vários estudos mostram a superioridade do uso de *trigger tools* na identificação de RAM, quando comparado a outros métodos tradicionais, trata-se de uma ferramenta robusta que exige poucos recursos tecnológicos e apresenta custo relativamente baixo (CLASSEN et al., 2011; GRIFFIN; RESAR, 2009; ROZICH et al., 2003).

Os estudos apresentam a freqüência de RAM em pacientes hospitalizados díspares, isso é atribuído aos diferentes objetivos dos estudos que incluem às vezes além das RAM, os erros de prescrição, dispensação ou administração. Uma revisão sistemática realizada com 29 estudos identificou 1,7 a 51,8 EAM por 100 internações (CANO; ROZENFELD, 2009).

Os fatores de risco para a ocorrência de RAM mais descritos na literatura são: a faixa etária, principalmente os extremos de idade (crianças e idosos); sexo; número de medicamentos utilizados (polifarmácia); e o tipo de medicamento (estreito índice terapêutico, anticoagulantes orais e diuréticos), tabagismo; consumo de bebida alcoólica; número de diagnósticos (comorbidades); determinadas doenças como hepatopatias e nefropatias; tempo de internação hospitalar (KRAHENBUHL-MELCHER et al., 2007; VARALLO; MASTROIANNI, 2013e).

1.3 Idosos e suas particularidades

A Organização Mundial de Saúde define o idoso, do ponto de vista cronológico, de forma diferente em países desenvolvidos e países em desenvolvimento. Nos países desenvolvidos prevalece a idade de 65 anos ou mais, entretanto em países em desenvolvimento, como o caso do Brasil, considera-se idoso o indivíduo com idade igual ou superior a 60 anos, sendo esta a mesma definição utilizada pela legislação brasileira ao conceituar a população idosa (BRASIL, 2003; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1984).

No Brasil, a população idosa de 2012 a 2017 obteve um crescimento de 18%, correspondendo a 14,6% da população total, ultrapassando os 30 milhões de brasileiros (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2017). A expectativa de vida dos brasileiros é estimada em 76 anos, existindo uma diferença entre as mulheres e os homens, sendo 79,6 e 72,5 anos, respectivamente (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018).

O aumento na expectativa de vida da população pode ser atribuído as melhorias no sistema de saúde, as novas opções de tratamento e recursos tecnológicos, em relação aos anos anteriores, mas isso não quer dizer que as condições existentes são as ideais, o aumento da população idosa demanda ainda mais melhorias no sistema de saúde para atender as suas necessidades, estes que apresentam alta prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e consequentemente utilizam muitos medicamentos, sendo os que mais necessitam dos recursos destinados a saúde (GOMES et al., 2018).

A complexidade do cuidado à população idosa está relacionada às alterações fisiológicas próprias do processo de envelhecimento, as doenças crônicas e comorbidades, o que proporciona impactos na utilização dos medicamentos devido às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (GOMES et al., 2018).

Em relação a farmacocinética os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção são afetados em graus variados no processo de envelhecimento.

A absorção via oral é influenciada pelo aumento do pH gástrico e redução da motilidade intestinal, o que proporciona o aumento na absorção de alguns fármacos e redução na absorção de outros. Em outras vias de administração como a subcutânea e intramuscular a redução da perfusão sanguínea tecidual pode reduzir a difusão sanguínea (GOMES et al., 2018; SERA; MCPHERSON, 2012).

As mudanças na composição corporal podem afetar a biodisponibilidade dos medicamentos, pode ocorrer o acúmulo de fármacos lipofílicos, devido o aumento de tecido adiposo, e a redução de água corporal pode afetar a distribuição de medicamentos hidrofílicos. A fração livre dos medicamentos pode ser afetada pelas alterações que podem ocorrer nas protreínas plasmáticas (albumina e alfa-1 glicoproteína), sendo que essas alterações também podem ocorrer devido ao estado fisiopatológico do idoso, e ainda, ocorre o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica no idoso (GOMES et al., 2018; SERA; MCPHERSON, 2012).

O metabolismo é principalmente afetado pelas mudanças do sistema hepático, as alterações decorrentes da idade que acometem o fígado são: redução no tamanho do órgão e diminuição do fluxo sanguíneo hepático, alterações em relação às enzimas hepáticas parecem não ocorrer, a não ser nas hepatopatias (GOMES et al., 2018; SERA; MCPHERSON, 2012).

Os rins, a principal via de excreção dos fármacos, sofrem redução de tamanho e de quantidade de glomérulos funcionais no processo de envelhecimento, o que ocasiona a redução da função renal e consequentemente comprometimento na excreção dos fármacos, sendo necessário em algumas situações o ajuste de dose dos medicamentos. Mas, devem-se considerar as condições clínicas do paciente que podem ocasionar a redução da função renal, não sendo a idade o único fator que influencia neste resultado, doenças crônicas como a hipertensão arterial e o diabetes mellitus exercem grandes influencias na progressão da disfunção renal. Na prática clínica a creatinina sérica é amplamente utilizada como marcador de função renal, entretanto devido a diminuição de massa muscular nos idosos este valor pode estar dentro da normalidade e o mesmo apresentar comprometimento da função renal, por isso deve-se calcular o *clearance* da creatinina e associá-lo a outra medida como o débito urinário (GOMES et al., 2018; SERA; MCPHERSON, 2012).

As modificações farmacodinâmicas também ocorrem na população idosa, embora os estudos sobre essas alterações sejam menores do que os sobre alterações farmacocinéticas, sabe-se que a afinidade de ligação dos fármacos aos sítios de ação é modificada. A ação sobre os receptores beta-adrenérgicos e barorreceptores são reduzidas, e ao contrário com os receptores alfa-adrenérgicos e colinérgicos a resposta está aumentada (GOMES et al., 2018; SERA; MCPHERSON, 2012).

Diante destes fatos, na escolha dos medicamentos para os idosos deve-se sempre considerar o risco-benéficio e as particularidades de cada um, ainda isso explica o potencial de RAM na população idosa, em adição o número de diagnósticos, a polifarmácia, a complexidade da farmacoterapia e o tipo de medicamento prescrito que aumentam o risco de

RAM. Os pacientes sujeitos ao maior risco de RAM devem ser monitorados e considerar as suspeitas de RAM em pacientes idosos é aprimorar o cuidado a esse paciente (GOMES et al., 2018; SERA; MCPHERSON, 2012; PASSARELLI; JACOB FILHO, 2007).

1.4 Unidade de Terapia Intensiva e atuação do farmacêutico clínico

A UTI é um ambiente fechado, de acesso restrito, controlado e direcionado a cuidados críticos, designado a internação de pacientes graves, para que possam ser estabilizados, restabelecidos ou que agravos esperados possam ser minimizados (ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA, 2009).

De acordo, com o regulamento técnico para funcionamento de unidades de terapia intensiva elaborado pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) em 2009, o paciente grave é *"o paciente com comprometimento de um ou mais dos principais sistemas fisiológicos, com perda de sua auto-regulação, necessitando de assistência contínua"*

A assistência contínua que o paciente grave demanda é a atenção profissional especializada, utilização de materiais específicos e tecnologias necessárias para diagnóstico, monitorização e terapia. A avaliação do estado clínico deste paciente deve ocorrer pela equipe médica, de enfermagem e de fisioterapia, mas também deve ser garantido a esse paciente a assistência nutricional, farmacêutica, odontológica, psicológica, fonoaudiológica, de assistência social e de terapia ocupacional, que devem estar integradas formando a equipe multidisciplinar de cuidado ao paciente. Os cuidados intensivos do paciente devem englobar a monitorização de sinais e sintomas, avaliação e manejo da dor, aspectos nutricionais, aspectos psicológicos e sociais (ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA, 2009).

A utilização do termo Centro de Terapia Intensiva refere-se quando em uma mesma área física possui mais de uma UTI. Destaca-se que pode haver UTI especializadas, que são aquelas que oferecem assistência a pacientes selecionados por tipo de doença, como UTI coronariana, UTI neurológica, entre outras. Ainda, as UTI são separadas de acordo com a faixa etária dos pacientes (Neonatal, Pediátrica, Adulto) (ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA, 2009).

As atividades do farmacêutico clínico de cuidados intensivos foram definidas em uma Força Tarefa da *Society of Critical Care Medicine* e da *American College of Clinical Pharmacy*, sendo classificadas em três níveis: fundamental, desejável e ideal (ótimo) (RUDIS; BRANDL, 2000).

Os níveis incluem as seguintes atividades:

1- Fundamental: avaliação da farmacoterapia, monitoramento farmacocinético, avaliação de incompatibilidades, informativos sobre os medicamentos a equipe de saúde, atuar na minimização de custos, participação na comissão de farmácia e terapêutica e outros protocolos, detectar e prevenir RAM e erros de medicação, notificação de eventos adversos e elaboração de relatórios de agências de acreditação;

2- Desejável: incluem as atividades do nível fundamental, e participação em reuniões clínicas, reconciliação medicamentosa, coordenação e desenvolvimento de protocolos de uso de medicamentos, participação ativa em pesquisas, realização de treinamento de estudantes, estagiários e residentes, bem como oferecer palestras aos estudantes da área da saúde;

3- Ideal (ótimo): incluem as atividades do nível fundamental e desejável, e auxiliar os médicos na tomada de decisões sobre o tratamento, avaliação de diretrizes e protocolos em UTI, desenvolvimento de programas de residência para farmacêuticos em UTI, utilização de análises farmacoeconômicas para avaliação de serviços farmacêuticos e fármacos utilizados na UTI, implementação de treinamento para outros farmacêuticos e técnicos em farmácia para atuarem em UTI.

As intervenções que um farmacêutico pode fazer em UTI são numerosas, e os estudos demonstram uma alta taxa de aceitação das intervenções por parte da equipe de saúde e a importância da atuação do farmacêutico no cuidado ao paciente crítico (PILAU; HEGELE; HEINECK, 2014).

1.5 Justificativa

Entre as atividades de atuação do farmacêutico clínico em UTI encontra-se a detecção de RAM, atividade que se mostra extremamente importante, pois em UTI a farmacoterapia é imprescindível para o paciente, sendo utilizada para minimizar a morbidade e a mortalidade e frequentemente os pacientes requerem a administração de medicamentos com alto risco de reações adversas (JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009; PARK et al., 2011; SEYNAEVE et al., 2011)

Além disso, o estudo realizado por Cullen e colaboradores (1997) concluiu que as RAM em UTI são duas vezes maiores do que as que ocorrem fora deste ambiente, outros estudos de RAM em UTI descrevem a ocorrência acometendo entre 17% a 48,8% dos pacientes (ANTHES et al., 2013; CAMARGO; FERREIRA; HEINECK, 2005; JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009; PARK et al., 2011; SEYNAEVE et al., 2011). Ainda se tratando de UTI, o estudo realizado por Nilsson e

colaboradores (2012) concluiu que a utilização de *trigger tools* apresenta maior sensibilidade para detecção de RAM na UTI, do que as metodologias tradicionais.

No Brasil a transição demográfica acelerada (envelhecimento da população brasileira) associada à situação epidemiológica de tripla carga de doenças (doenças infecciosas e carenciais, causas externas e condições crônicas) significa o aumento das doenças crônicas que afetam a população de maior idade, o que ressalta a importância de estudos que possam se concentrar neste perfil populacional, ainda de acordo com os dados atualizados do Registro Nacional de Terapia Intensiva (Projeto UTIs Brasileiras) as internações de pacientes com idade ≥ 60 anos correspondem a 60,6% das internações em UTIs brasileiras públicas e privadas (EPIMED MONITOR INTENSIVE CARE UNIT DATABASE®, 2019; MENDES, 2012).

Progressivamente as publicações científicas têm destacado a importância da segurança do paciente, em 2004 a OMS lançou "A Aliança Global para Segurança do Paciente" que tem por objetivo *"identificar áreas de risco significativo para a segurança do paciente e fomentar o desenvolvimento de ferramentas e estratégias de prevenção de danos"* os dois primeiros desafios foram "Higienização das Mãos" e "Cirurgia Segura", em 2005 e 2008, respectivamente. O terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente foi lançado em 2017 com o tema "Medicação sem Danos", reconhecendo o alto risco de danos associados aos medicamentos (INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS, 2018).

Diante do exposto, fica evidenciada a consequência da RAM na saúde pública e os riscos aos quais os idosos estão expostos. Ressalta-se que na literatura não foram encontrados estudos que tiveram como foco os pacientes idosos internados em UTI.

Assim, a pergunta que motivou a realização deste estudo foi: Qual a incidência de RAM em pacientes idosos internados em UTI e quais os fatores de risco para ocorrência das mesmas?

Baseando-se nos resultados apresentados na literatura a hipótese testada pelo presente estudo é que as características clínicas dos pacientes, a gravidade da doença e a farmacoterapia complexa sejam os principais responsáveis pela ocorrência das RAM em idosos internados em UTI.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a incidência de reações adversas a medicamentos, por meio de *trigger tools*, e identificar os fatores de risco para a ocorrência das mesmas, em idosos internados no Centro de Terapia Intensiva (CTI) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

2.2 Objetivos específicos

- Identificar as características sociodemográficas, clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes idosos internados no CTI;
- Avaliar o prognóstico dos pacientes por meio do *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3), como preditores de mortalidade;
- Avaliar a gravidade do paciente por meio do *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA);
- Estimar o escore de risco para RAM por meio do *The GerontoNet Adverse Drug Reactions Risk Score* e *Brighton Adverse Drug Reactions Risk* (BADRI);
- Avaliar a causalidade das RAM utilizando o Algoritmo de causalidade de Naranjo (NARANJO), Escala de análise da causalidade *World Health Organization-Uppsala Monitoring Center* (WHO-UMC) e *Liverpool Causality Tool* (CAT);
- Classificar o mecanismo de ação pelo qual a RAM foi causada e analisar sua gravidade de acordo com a adaptação do *Institute for Healthcare Improvement* da proposta do *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP);
- Avaliar as prescrições quanto a possíveis interações medicamentosas;
- Estimar o escore de carga cognitiva anticolinérgica cumulativa do paciente, por meio da *Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)*;
- Descrever a prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos, por meio do critério American Geriatrics Society Beers (AGS Beers) e critério STOPP/START.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Um estudo caso-controle aninhado a uma coorte foi desenvolvido no CTI adulto do HCFMRP-USP.

Neste modelo de estudo os casos vão surgindo durante o acompanhamento prospectivo da coorte, sendo no presente estudo o desfecho de interesse a ocorrência de uma RAM. Os indivíduos da coorte que não apresentarem o desfecho se tornam os controles (BUCHALLA; CARDOSO, 2005).

O objetivo de um estudo caso controle é identificar exposições ou fatores de risco que ocorrem, em maior ou menor freqüência, entre casos do que controles e estudar a associação entre as variáveis (PASSOS; RUFFINO-NETTO, 2005). Por meio, da coorte é possível calcular a incidência do evento.

Um aspecto importante é que a fonte dos casos e controles foi a mesma e a seleção do grupo de casos incluído no estudo foi a de casos incidentes, possuindo como vantagem uma maior homogeneidade e detalhes sobre a exposição (PASSOS; RUFFINO-NETTO, 2005).

3.2 Local do estudo

O HCFMRP-USP, localizado em Ribeirão Preto no estado de São Paulo, é uma autarquia pública estadual, vinculada administrativamente à Secretaria de Estado da Saúde e associada à Universidade de São Paulo. As principais atividades deste hospital são a assistência médico-hospitalar, o ensino e a pesquisa na área da saúde. Desde 1988 integrado ao SUS, o HCFMRP-USP caracteriza-se como um hospital de grande porte e alta complexidade em nível ambulatorial e hospitalar, que compreende cuidados de prevenção, tratamento e reabilitação de natureza clínica e/ou cirúrgica, serviços complementares de diagnóstico e tratamento em diversas especialidades médicas (FUNDAÇÃO DE APOIO AO ENSINO, PESQUISA E ASSISTÊNCIA, 2017).

Trata-se de um hospital de nível terciário para a região nordeste do Estado de São Paulo, composta por cerca de quatro milhões de habitantes, atende ainda pacientes referenciados de outras regiões e de outros estados. Além disso, oferece atendimento a pacientes particulares e beneficiários de planos e seguros de saúde, que representam cerca de 5% do total de atendimentos prestados pelo hospital (FUNDAÇÃO DE APOIO AO ENSINO, PESQUISA E ASSISTÊNCIA, 2017).

O HCFMRP-USP possui duas unidades no campus universitário (Hospital das Clínicas (HC) Campus e o Centro Regional de Hemoterapia) e a Unidade de Emergência, situada na área central de Ribeirão Preto. No período da realização do estudo o HC Campus possuía 727 leitos sendo nove destes no CTI, destinados a pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, sendo este o local escolhido para a realização do presente estudo (FUNDAÇÃO DE APOIO AO ENSINO, PESQUISA E ASSISTÊNCIA, 2017; HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, 2017).

3.3 População do estudo

Os pacientes que foram convidados a participar do estudo deveriam atender aos seguintes critérios de inclusão:

- Paciente com idade igual ou superior a 60 anos;
- Internação no CTI maior ou igual a 48 horas.

O critério de exclusão estabelecido foi o paciente apresentar análise da causalidade da RAM como condicional ou duvidosa.

3.4 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, cujo número do processo é 382/2015 (Anexo A). Assim como obteve autorização da instituição coparticipante, o HCFMRP-USP, para sua realização (Anexo B).

3.5 Delineamento do estudo

3.5.1 Seleção de pacientes

A seleção dos participantes do estudo ocorreu durante o período de 12 meses, setembro de 2016 a setembro de 2017, tratou-se de uma amostra de conveniência, composta por indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão (TORRES, 2006).

A identificação dos pacientes internados na CTI realizou-se por meio do sistema eletrônico do HCFMRP-USP, onde foram selecionados os pacientes que atenderam aos

critérios de inclusão. Posteriormente, o presente estudo foi apresentado ao responsável pelo paciente e caso houvesse a concordância para participação na pesquisa assinou-se o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). A partir deste momento o paciente foi observado até a transferência para enfermaria, cuidados paliativos ou óbito (Figura 3.1).

3.5.2 Coleta de dados

Os pacientes incluídos na pesquisa foram monitorados diariamente sendo coletadas as variáveis de interesse do estudo, descritas posteriormente. Além disso, o monitoramento diário teve por objetivo principal realizar a busca ativa de RAM, por meio da identificação de rastreadores de RAM (*trigger tools*). Para isso, foram avaliadas as prescrições médicas, exames laboratoriais e a evolução clínica no prontuário do paciente, realizada por médicos, residentes, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem e fisioterapeutas.

Para a busca ativa de RAM no presente estudo, foram selecionados *trigger tools* do grupo de cuidado, medicamentos, cuidado intensivo e perinatal da publicação do *IHI Global Trigger Tool* (GRIFFIN; RESAR, 2009) que estiveram relacionados a disfunções que pudessem estar relacionados ao uso de medicamentos, e outros rastreadores complementares foram selecionados do trabalho de Rozich, Haraden e Resar (2003), que apresenta uma lista de rastreadores e processo de identificação para mensurar RAM. Além disso, consideraram-se os medicamentos padronizados, exames laboratoriais e rotina da CTI do HCFMRP-USP.

Assim, os *trigger tools* para detectar as RAM foram baseados em: medicamentos prescritos ao paciente, valores de exames laboratoriais, e sinais apresentados pelo paciente e descritos na evolução clínica, o que definiu 28 rastreadores:

Prescrição de medicamentos

1-Antialérgicos (desloratadina, dexclofeniramina, prometazina, corticóides);

2-Vitamina K;

3-Flumazenil;

4-Antiemético (alizaprida, bromoprida, dimenidrinato + piridoxina, granisetrona, metoclopramida, ondansetrona, palonosetrona);

5-Naloxona;

6-Antidiarreicos (loperamida);

7-Poliestirenosulfonato de cálcio;

8-Gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio;

9-Cloreto de Potássio;

Exames laboratoriais

10-Tempo de protrombina superior a 100 segundos;

11-Valor de INR superior a 3,0;

12-TTPA > 1,5;

13-Glóbulos brancos inferior a 3.000 x 10^6/µL;

14-Plaquetas < 50.000 mm^3

15-Queda de 4 pontos ou mais abrupta de hematócrito ou hemoglobina

16-Nível sérico de glicose inferior a 50 mg/dL;

17-Aumento de 2 vezes do nível basal sérico de creatinina ou uréia ;

18-Cultura positiva de *Clostridium difficile*;

19-Nível sérico de potássio < 3.0 mmol/L;

20-Nível sérico de potássio > 5.5 mmol/L;

21-Nível sérico de vancomicina no vale superior a 26 µL/mL;

22-Transfusão de sangue, hemocomponentes e hemoderivados;

Em prontuário

23-Hemodiálise;

24-Intubação/Reintubação;

25-Sedação, quedas, letargia;

26-*Rash*;

27-Delirium;

28-Retirada abrupta do medicamento.

Ao identificar um *trigger tool* realizou-se uma investigação para identificar o que pode ter conduzido ao rastreador, ou seja, se de fato ocorreu uma RAM. A presença do rastreador não é uma RAM trata-se de um indício que pode ter ocorrido uma RAM ou que a mesma poderá ocorrer, outros fatores relacionados ao paciente, como a condição clínica do mesmo; a evolução da doença; o protocolo de tratamento; descrição da RAM na literatura; relação temporal e o julgamento clínico da equipe de saúde devem ser levados em consideração (GRIFFIN; RESAR, 2009).

Posteriormente nos casos sugestivos de RAM foi utilizado algoritmo de avaliação da causalidade, para isso utilizou-se o Algoritmo de causalidade de Naranjo (NARANJO), a Escala de análise da causalidade *World Health Organization-Uppsala Monitoring Center* (WHO-UMC) e *Liverpool ADR causality assessment tool* (CAT), descritos a seguir:

- Algoritmo de causalidade de Naranjo (NARANJO): desenvolvido por Naranjo et al. (1981) utilizado para a análise do grau de imputabilidade de RAM, sendo um instrumento simples de confiabilidade e reprodutibilidade. Compreende um questionário com dez perguntas, cujas respostas são fechadas com três opções (sim, não ou desconhecida) para cada resposta são atribuídos pontos, sendo que a somatória fornece a categoria de causalidade: definida (> 9 pontos), provável (entre 5 e 8 pontos), possível (entre 1 e 4 pontos) e improvável (< 0 pontos) (Anexo C).
- Escala de análise da causalidade *World Health Organization-Uppsala Monitoring Center* (WHO-UMC): desenvolvido no Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos, sendo uma ferramenta prática para a avaliação da causalidade levando em consideração os aspectos clínicos, farmacológicos e qualidade da documentação da observação. As RAM são classificadas em definida, provável, possível, condicional e duvidosa (OMS, 2015; ZAKI, 2011) (Anexo D).
- *Liverpool Adverse Drug Reaction causality assessment tool* (CAT): desenvolvido por Gallagher e colaboradores em 2011, com o objetivo de superar algumas limitações das perguntas ponderadas do algoritmo de Naranjo, sendo um algoritmo com respostas dicotômicas com questões específicas (GALLAGHER et al., 2011) (Anexo E).

A utilização destes instrumentos estruturados possibilita a padronização de análise das RAM e consequentemente uma classificação mais objetiva da causalidade. Em situações de divergência com relação a causalidade da RAM, estabeleceu-se pelo consenso entre pelo menos dois algoritmos. No estudo realizado por Kane-Gill e colaboradores (2012) sugere-se para uma avaliação robusta da causalidade da RAM em CTI a utilização de mais de um algoritmo.

Posteriormente analisou-se a concordância entre os instrumentos utilizados pelo coeficiente kappa (K), desenvolvido em 1960 por Jacob Cohen, que tem por objetivo descrever a força da concordância entre duas variáveis qualitativas além do que esperado pelo acaso, o valor máximo desta medida é 1, os valores do K e suas respectivas interpretações estão apresentada na tabela 3.1 (MCHUGH, 2012).

Tabela 3.1 – Interpretação do coeficiente kappa (K)

Coeficiente kappa	Nível de concordância
0,00 – 0,20	Nenhuma
0,21 – 0,39	Mínima
0,40 – 0,59	Fraca
0,60 – 0,79	Moderada
0,80 – 0,90	Forte
> 0,90	Quase perfeita

As RAM foram classificadas quanto ao mecanismo de ação em uma das seis categorias: Tipo A (aumentada), Tipo B (bizarra), Tipo C (crônico), Tipo D (tardia), Tipo E (final de uso) e Tipo F (falha inesperada no tratamento) (EDWARDS; ARONSON, 2000).

A gravidade das RAM foi avaliada de acordo com a adaptação do *Institute for Healthcare Improvement* (GRIFFIN; RESAR, 2009) da proposta do NCC MERP (NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION, 2001). Como as categorias de A a D não descrevem os danos ao paciente, o *Institute for Healthcare Improvement* incluiu as cinco categorias E, F, G, H e I, pois são as categorias que retratam danos ao paciente (Tabela 3.2).

Tabela 3.2 – Categorias da gravidade da reação adversa a medicamentos, adaptadas da proposta do *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* pelo *Institute for Healthcare Improvement*

Categoria	Definição
E	Contribui para dano temporário ao paciente e intervenção é necessária
F	Contribui para dano temporário ao paciente e requer hospitalização inicial ou prolongamento
G	Contribui para dano permanente ao paciente
H	Contribui para dano que requer intervenção para sustentar a vida
I	Contribui para dano que resulta na morte do paciente

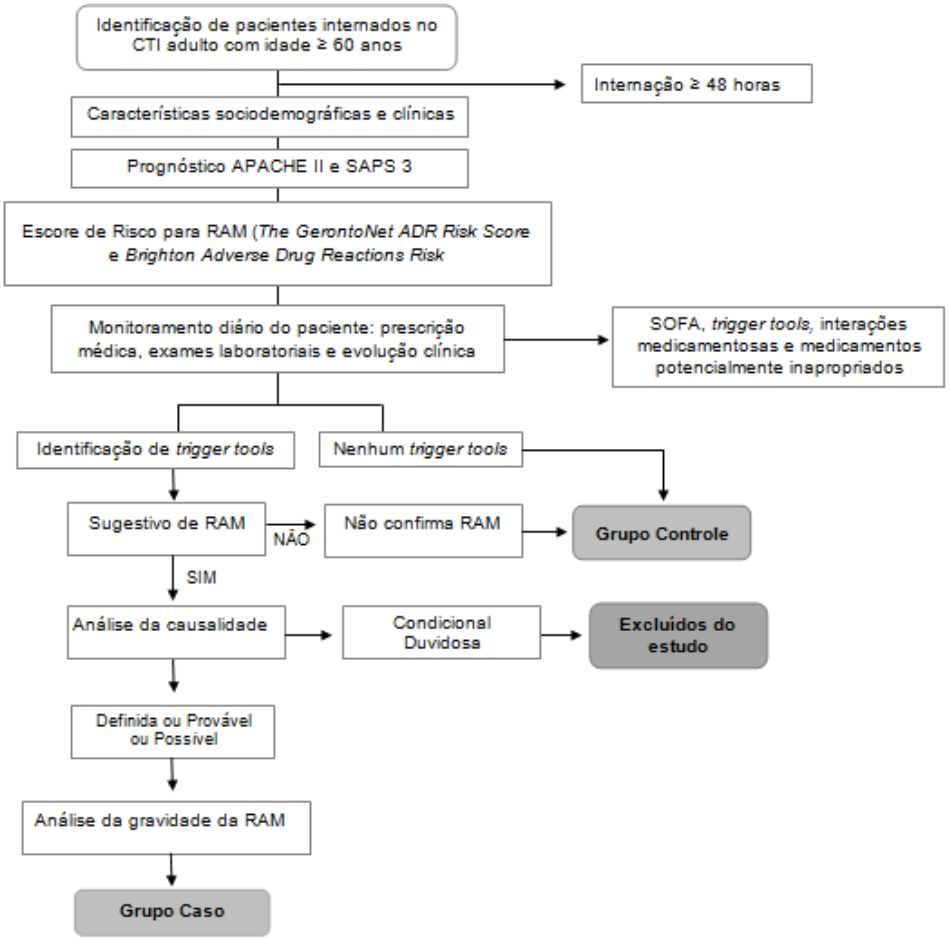
Intervenção= alterações na farmacoterapia ou conduta médica, ou realização de procedimentos para reverter o dano.
Fonte: Adaptada de GRIFFIN; RESAR, 2009

Os idosos que durante o período do estudo tiveram a identificação de *trigger tools* e a análise de causalidade de uma possível RAM foi atribuída como: definida, provável ou possível foram alocados para o grupo caso (Figura 3.1).

Por outro lado, os idosos que finalizaram a participação no estudo sem a identificação de *trigger tools* ou de uma sugestiva RAM foram alocados ao grupo controle. Aqueles que a causalidade da RAM foi atribuída como condicional ou duvidosa foram excluídos do estudo (Figura 3.1).

As informações sobre a exposição de ambos os grupos foram da mesma fonte, pelo mesmo processo de informação e pelo mesmo pesquisador, objetivando a comparabilidade, evidências e validade.

Figura 3.1 – Fluxograma do delineamento do estudo realizado com os pacientes idosos admitidos no Centro de Terapia Intensiva do HCFMRP-USP.



CTI: Centro de Terapia Intensiva; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; RAM: Reação Adversa a Medicamento; SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*.

3.6 Variáveis do estudo

As variáveis de interesse neste estudo foram obtidas por meio de fontes de informações secundárias (prontuário do paciente e Sistema de Apoio a Atenção Hospitalar (ATHOS) - banco de dados eletrônico do HCFMRP-USP).

3.6.1 Variáveis sociodemográficas e dados antropométricos

As variáveis sociodemográficas de interesse foram: idade, sexo, raça/cor da pele, tabagismo e consumo de bebida alcoólica. Os dados antropométricos foram peso corporal (kg), estatura (m) e posteriormente calculou-se o Índice de Massa Corporal (IMC).

O IMC foi obtido por meio da razão entre o peso corporal e o quadrado da estatura (m) e categorizado de acordo com a classificação de IMC adotada pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) em: baixo peso (<23), eutrofia (23-27,9), sobrepeso (28-29,9) e obesidade (≥30) (LEBRÃO; DUARTE, 2003). Os pacientes em sobrepeso e obesidade, ou seja, IMC ≥28 considerou-se acima do peso.

3.6.2 Variáveis clínicas

As variáveis clínicas de interesse foram: prognóstico do paciente, o risco de desenvolver RAM, gravidade da doença, diagnóstico de admissão na CTI, outros diagnósticos do paciente, o número total de diagnósticos, presença de disfunção renal (lesão renal aguda ou doença renal crônica), a realização de hemodiálise, disfunção hepática, o tempo de internação, motivo da conclusão na participação do estudo (alta para enfermaria, encaminhamento para cuidados paliativos ou óbito).

O prognóstico do paciente foi avaliado por meio do *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e *Simplified Acute Physiology Score* 3 (SAPS 3), descritos a seguir:

- APACHE II: Desenvolvido por Knaus et al. (1985), trata-se de um instrumento composto por doze variáveis fisiológicas (temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, oxigenação, pH arterial, sódio sérico, potássio sérico, creatinina sérica, hematócrito, leucócitos, escala de Glasgow), assim como a idade, problemas de saúde crônicos e ocorrência de procedimento cirúrgico. O escore APACHE II varia em zero a 71

pontos, com base no escore é calculado o risco de mortalidade do paciente. Para o cálculo do APACHE II são considerados os dados mais críticos das primeiras 24 horas após a admissão no CTI. Os cálculos foram realizados com o auxílio da ClinCalc.com (KANE, 2016a).

- SAPS 3: Desenvolvido por Moreno et al. (2005), composto por vinte variáveis divididas em: demográficas, diagnósticas, estado prévio de saúde e fisiológicas (pressão arterial sistólica, temperatura, frequência cardíaca, oxigenação, pH arterial, creatinina sérica, bilirrubina total, leucócitos, plaquetas e escala de Glasgow), são considerados os dados da primeira hora após a admissão no CTI, cada variável possui um peso, assim o escore SAPS 3 varia em mínimo de 16 pontos e máximo de 217 pontos, visto que a admissão do paciente no CTI fornece 16 pontos. Com o escore SAPS 3 a probabilidade de morte é calculada a partir da equação calibrada para América do Sul. Os cálculos foram realizados com o auxílio do *Rapid Critical Care Consult* (2016).

O SAPS 3 também foi utilizado para a descrição da razão da admissão do paciente ao CTI, a classificação adotada, por Moreno et al. (2005a), está relacionada ao comprometimento dos sistemas fisiológicos (cardiovascular, digestivo, hematológico, hepático, metabólico, neurológico, renal, respiratório e outros). A razão da admissão pode compreender mais de um sistema fisiológico. Ainda, em cada um dos sistemas fisiológicos constam causas específicas, por exemplo: choque séptico (cardiovascular), hemorragia (digestiva), doença pulmonar obstrutiva crônica (respiratório), entre outros.

Ainda, o SAPS 3 possibilitou informações como o tempo de hospitalização antes da admissão no CTI e a característica da admissão (não programada ou programada). O paciente que a admissão foi planejada ou não com menos 12 horas de antecedência é considerado admissão não programada, aquele que a admissão foi planejada com pelo menos 12 horas de antecedência é considerada admissão programada (MORENO et al., 2005b).

Na admissão os pacientes foram avaliados quanto ao risco de desenvolver RAM por meio do *The GerontoNet ADR Risk Score* e *Brighton Adverse Drug Reactions Risk* (BADRI), descritos a seguir:

- *The GerontoNet ADR Risk Score*: desenvolvido pelo *Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly* (ONDER et al., 2010), para identificar pacientes idosos hospitalizados que apresentam aumento do risco para RAM. *The GerontoNet ADR Risk Score* é composto por seis variáveis: comorbidades, insuficiência cardíaca, alteração hepática (definida por testes de função hepática > 2 vezes o limite superior basal), número de medicamentos utilizados, RAM prévia, disfunção renal (definida por taxa de filtração glomerular < 60 mL/min) calculada pela equação CKD-EPI (Chronic Kidney Disease

Epidemiology Collaboration). O escore mínimo é 0 pontos e máximo de 10 pontos, sendo que quanto maior o escore maior o risco do paciente desenvolver RAM durante a hospitalização. Na validação do instrumento o escore ≥ 4 apresentou um equilíbrio entre sensibilidade e especificidade e pode ser utilizado para identificar pacientes com maior risco para RAM (PETROVIC; SOMERS; ONDER, 2016).

- *Brighton Adverse Drug Reactions Risk* (BADRI): desenvolvido por Tangiisuran e colaboradores em 2014, validado em hospitais da Europa, para identificar os pacientes idosos hospitalizados com risco de desenvolver RAM. O BADRI é composto de cinco variáveis: hiperlipidemia, em uso de oito ou mais medicamentos, período de internação de 12 ou mais dias, em uso de antidiabéticos e aumento na contagem de células brancas na admissão. O escore mínimo é 0 pontos e máximo de 5 pontos, sendo que quanto maior o escore maior o risco do paciente desenvolver RAM . Na validação do instrumento o escore > 1 apresentou os melhores resultados de sensibilidade e especificidade, podendo ser utilizado como ponto de corte para identificar pacientes com maior risco para RAM.

A gravidade do quadro do paciente foi avaliada diariamente por meio do *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA), desenvolvido por Vicent et al. (1996), utilizado para descrever uma sequência de complicações no paciente, composto por seis variáveis: sistema respiratório, sistema cardiovascular, bilirrubina, número de plaquetas, escala de Glasgow, e creatinina sérica e diurese, sendo considerado os dados mais críticos das 24 horas. O escore mínimo é quatro pontos e máximo de 24 pontos, quanto maior o escore maior a gravidade do paciente (KANE, 2016b).

Os diagnósticos dos pacientes, relatados em prontuário, foram descrito de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10, estruturada em quatro níveis, organizada pelo tipo e categoria da doença. Diante das 12.451 subcategorias, os diagnósticos foram agrupados pelos 22 capítulos do CID-10 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2016).

3.6.3 Variáveis farmacoterapêuticas

As prescrições médicas disponíveis no Sistema de Prescrição Eletrônica e no prontuário do paciente foram avaliadas diariamente, na avaliação da prescrição foi relacionado o número de medicamentos utilizados por dia pelo paciente e os mesmos foram categorizados de acordo com a Anatomical Therapeutical Chemical Classification (ATC) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2018).

Com relação aos fármacos utilizados durante a internação é importante destacar que aqueles que foram utilizados no cuidado diário do paciente de acordo com a rotina do CTI não foram considerados, como: hipromelose 0,5% colírio, clorexidina gel 2% antisséptico bucal, hidratante labial e cold cream para hidratação da pele. Além disso, os soros com nutrientes e utilizados para infusão dos medicamentos não foram considerados.

Para cada paciente estimou-se a carga anticolinérgica, que representa o efeito cumulativo dos medicamentos com propriedades anticolinérgicas, visto que a utilização de medicamentos com alta carga anticolinérgica está associada a reações indesejáveis em pacientes idosos, como: taquicardia, retenção urinária, constipação, xerostomia e efeitos em nível de sistema nervoso central (alucinações, déficit de atenção, disfunção cognitiva, comportamento excitatório) (BOUSTANI et al., 2008).

A *Anticholinergic Cognitive Burden scale (ACB)* foi utilizada para estimar a carga anticolinérgica dos pacientes, nesta escala os medicamentos estão categorizados em três classes de acordo com o seu efeito anticolinérgico: mínimo (escore 1), moderado (escore 2) e severo (escore 3). O total da *ACB scale* $\geq$ 3 é considerado clinicamente relevante (BOUSTANI et al., 2008). As prescrições dos pacientes foram avaliadas diariamente pela *ACB scale* e considerou-se o escore máximo atingido durante o período de participação no estudo.

Ainda, as prescrições foram avaliadas quanto às potenciais interações medicamentosas (IM), utilizando as bases de dados *Drugs.com* e *IBM Micromedex* ® que classificam as interações em: contra indicada (uso concomitante não é indicado), maior (risco de efeitos clínicos muito significantes e/ou evitar a combinação e/ou monitoramento e/ou risco da interação supera os benefícios), moderada (risco de efeitos clínicos significantes e/ou normalmente deve ser evitada e/ou usar em circunstâncias especiais) e menor (efeito clínico não significante e/ou riscos mínimos). O uso de duas bases de dados ocorreu para contemplar o maior número de potenciais IM. As interações consideradas e apresentadas no presente estudo foram as contra indicadas e as graves.

O uso de medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) a idosos foi avaliado de acordo com o critério AGS Beers e o critério STOPP/START, descritos a seguir:

- Critério AGS Beers: Trata-se de um a lista de medicamentos desenvolvida por Beers et al. (1991) que tem por objetivo classificar os medicamentos que devem ter o uso evitado ou monitorados em idosos. O critério AGS Beers 2019 é a versão mais atual da lista, os medicamentos são divididos em cinco categorias: medicamentos potencialmente inapropriados (categoria 1), medicamentos potencialmente inapropriados dependendo das doenças de base do idoso (categoria

2), medicamentos que devem ser usados com cautela (categoria 3), interações medicamentosas que estão altamente associados com resultados prejudiciais aos idosos (categoria 4) e medicamentos que necessitam de ajuste de dose baseado na função renal do paciente (categoria 5). No presente estudo classificaram-se os medicamentos da categoria 1 e 2, dado que são os considerados potencialmente inapropriados (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2019).

- Critério STOPP/START: Este critério foi desenvolvido e validado por Gallagher et al.(2008) sendo uma ferramenta de triagem das prescrições de idosos incorporando critérios para os medicamentos potencialmente inapropriados para os idosos (STOPP) e identificação da omissão de determinado fármaco na prescrição médica que seria essencial para o sucesso do tratamento e preservação da saúde do idoso (START). No presente estudo utilizou-se apenas o critério STOPP. A segunda versão foi publicada por O' Mahony et al. (2014), e utilizada no presente estudo, o STOPP é dividido em seções de A a M, divididas de acordo com o sistema do corpo humano ou classes terapêuticas. Desde a publicação da primeira versão esta lista tem sido utilizada por vários estudos que apontaram seus benefícios na prática clínica (GALLAGHER et al.,2008; O'MAHONY et al., 2014).

3.7 Análises dos dados

3.7.1 Cálculo da incidência de RAM

A incidência de RAM foi definida pelo número de RAM que ocorreram durante o período do estudo nos idosos acompanhados e expostos ao risco de desenvolver RAM. A incidência pode ser expressa como um coeficiente, o que possibilita a comparação com a incidência de outros locais, visto que leva em consideração o tamanho da população sob risco.

$$\text{Coeficiente de Incidência} = \frac{\text{número de casos de RAM na população do estudo durante o período de tempo especificado}}{\text{número de idosos sob risco de desenvolver RAM durante o período de tempo especificado}} \times \text{base}$$

A base usualmente é 100, 1.000, 10.000 ou 100.000, dependendo da freqüência de casos. No presente estudo utilizou-se a base 100.

3.7.2 Estatística descritiva e analítica

Para a avaliação e interpretação dos resultados, os dados coletados foram inseridos em uma planilha do Microsoft Office Excel® 2007. Em seguida, as variáveis do estudo foram categorizadas em qualitativas e quantitativas para a realização da estatística descritiva e analítica.

As variáveis qualitativas foram descritas em frequências absolutas e relativas, compõem essa categoria: procedência, sexo, raça/cor da pele, tabagismo e consumo de bebida alcoólica, IMC, tempo de hospitalização antes da admissão no CTI (<14 dias ou ≥14 dias), característica da admissão (urgente ou programada), risco de mortalidade ≥80%, diagnóstico de admissão no CTI, outros diagnósticos do paciente, choque séptico, disfunção renal, hemodiálise, disfunção hepática, motivo da conclusão na participação do estudo, classificação dos medicamentos de acordo com a ATC, *trigger tools*, RAM, IM e MPI. Posteriormente para a realização da estatística analítica as variáveis de interesse foram dicotomizadas.

As variáveis quantitativas foram descritas em média e o desvio padrão (DP), entretanto quando as variáveis apresentaram valores atípicos utilizou-se a mediana acompanhada do intervalo interquartil (IIQ). As variáveis desta categoria foram: idade, tempo de internação no CTI, número de diagnósticos, escore do APACHE II, escore do SAPS 3, risco de mortalidade dos pacientes (%) de acordo com APACHE II e SAPS 3, escore do SOFA, escore do *The GerontoNet ADR Risk Score*, escore do BADRI, número de medicamentos utilizados durante a internação, número de medicamentos utilizados/dia/paciente, número de IM, escore do *ACB scale*, número de MPI de acordo com o critério AGS Beers e número de MPI de acordo com o critério STOPP.

A estatística analítica ajustou-se com a maneira que o estudo foi delineado, ou seja, considerando-se um estudo caso-controle não pareado.

Desta forma, a associação entre as variáveis qualitativas foram verificadas pelo teste exato de Fisher, visto que sua principal vantagem é não sofrer influência do tamanho amostral. A força da associação, ou seja, o quanto uma exposição eleva o risco da ocorrência de RAM foi expressa pelo *odds ratio* (OR).

A associação linear entre duas variáveis quantitativas foi determinada pelo coeficiente de correlação de Pearson (*r)* e para verificar a diferença entre as médias do grupo caso e controle utilizou-se o teste t de Student não pareado e o teste não paramétrico, teste Mann-Whitney, para os dados livres de distribuição.

No presente estudo o nível de significância (α) foi fixado em 0,05 e as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa *Statistical Package for Social* ® (SPSS Inc., versão 17.1.0).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo foram convidados a participar, por atenderem aos critérios de inclusão, 41 pacientes. Não houve recusa de nenhum dos responsáveis para a participação do paciente na pesquisa, desta forma foram incluídos todos os convidados.

4.1 Características sociodemográficas, antropométricas e clínicas

A média de idade dos pacientes foi de 66,8 anos (DP 5,2), variando entre 60 e 78 anos, em maioria autodeclarados brancos (85,4%) e procedentes de cidades do estado de São Paulo (tabela 4.1).

Tabela 4.1 – Características sociodemográficas e antropométricas dos pacientes idosos, admitidos no centro de terapia intensiva, incluídos no estudo (n=41).

Características	n (%)
Sexo	
Masculino	21 (51,2)
Feminino	20 (48,8)
Raça/cor de pele	
Branco	35 (85,4)
Mulato	04 (9,7)
Negro	02 (4,9)
Procedência (estado)	
São Paulo	38 (92,7)
Minas Gerais	02 (4,9)
Santa Catarina	01 (2,5)
Classificação IMC	
Baixo peso	13 (31,7)
Eutrofia	19 (46,3)
Sobrepeso	01 (2,5)
Obesidade	08 (19,5)
Tabagismo	
Sim	09 (22,0)
Não	32 (78,0)
Consumo de bebida alcoólica	
Sim	01 (2,4)
Não	40 (97,6)

IMC: índice de massa corporal.

Na prática clínica muitos são os escores que foram e são desenvolvidos como auxiliar na conduta terapêutica. Em UTI não é diferente, a utilização de índices de prognósticos são

frequentemente utilizados com o objetivo de verificar o custo-benefício destas unidades, pois permite a avaliação da equipe de saúde comparando a mortalidade prevista e a observada. Além disso, a aplicabilidade destes instrumentos pode auxiliar no direcionamento de recursos humanos e materiais (SILVA JR. et al., 2010; KEEGAN; SOARES, 2016).

Por este fato, realizou-se a escolha de instrumentos de prognóstico APACHE II e SAPS 3, para a avaliação dos pacientes incluídos no estudo, por se tratarem dos instrumentos de prognósticos mais utilizados em UTI sem abranger um grupo específico de paciente (KEEGAN; SOARES, 2016). Ainda, utilizar instrumentos de prognóstico em um estudo com objetivo de avaliar fatores de risco para ocorrência das RAM é para identificar o quanto o prognóstico do paciente pode comprometer a segurança do mesmo durante o período de cuidado intensivo e se os preditores de mortalidade podem indicar se os pacientes com maior risco de óbito estão mais suceptíveis a ocorrência de RAM visto o comprometimento fisiológico do paciente. O prognóstico dos pacientes, por meio do APACHE II e SAPS 3 estão descritos na tabela 4.2.

Tabela 4.2 – Prognóstico dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) e o *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) (n=41).

Instrumentos	
APACHE II	
Escore, média (DP); mín-máx	34,7 (7,7); 08-47
Risco de óbito (%), média (DP); mín-máx	77,0 (20,0); 16,3-96,9
SAPS 3	
Escore, média (DP); mín-máx	81,8 (15,1); 48-109
Risco de óbito (%), média (DP); mín-máx	80,4 (19,9); 20,5-98,4

Ao compararmos os dois escores de prognóstico utilizados no presente estudo, o SAPS 3 apresenta um número de variáveis maior do que o APACHE II, abordando o estado prévio de saúde do paciente, considerando o tempo de internação hospitalar anterior a UTI, procedência hospitalar do paciente, comorbidades, uso de fármacos com propriedades vasoativas anterior a UTI, e além disso quando o paciente realiza algum procedimento cirurgico o tipo de procedimento realizado é pontuado. Deste modo, torna-se um instrumento mais detalhado e ainda apresenta para o cálculo de mortalidade uma equação calibrada para cada região do mundo, sendo assim a mortalidade foi calculada pela equação calibrada para a América do Sul, provavelmente esta seja a razão de atualmente este ser o preditor de mortalidade escolhido para estimar a mortalidade em UTI adulto, no regulamento técnico para

funcionamento de UTI da AMIB (ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA, 2009).

Antes da admissão no CTI, 41,5% dos pacientes encontravam-se pré-hospitalizados por período ≥ 14 dias, ainda, cerca de 85,0% dos pacientes foram admitidos ao CTI de forma não programada, ou seja, paciente que a admissão foi planejada ou não com menos de 12 horas de antecedência.

A razão de admissão no CTI deu-se principalmente (n= 29, 70,7%) por comprometimentos cardiovasculares, sendo que 86,2% (n=25) foram devido a choque séptico, sucedendo 19 por infecção nosocomial. Este perfil corrobora com os resultados do projeto UTIs brasileiras, onde o diagnóstico mais freqüente na internação dos hospitais públicos, assim como o local do nosso estudo, é a infecção/sepse. Ainda, observou-se que 53,7% dos pacientes foram admitidos no CTI por comprometimento em mais de um sistema fisiológico (Tabela 4.3).

Tabela 4.3 – Disfunções orgânicas dos pacientes incluídos no estudo, no centro de terapia intensiva, de acordo com o comprometimento dos sistemas fisiológicos, classificação utilizada pelo *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) (n=41).

	n (%)
1 Razão de admissão	19 (46,3)
Cardiovascular	12
Neurológica	04
Respiratória	03
2 Razões de admissão	20 (48,8)
Cardiovascular + Respiratória	08
Cardiovascular + Digestiva	05
Cardiovascular + Hepática	02
Hepática + Neurológica	02
Cardiovascular + Neurológica	01
Digestiva + Neurológica	01
Neurológica + Respiratória	01
3 Razões de admissão	02 (4,9)
Cardiovascular + Respiratória + Neurológica	01
Hepática + Digestiva + Respiratória	01

Na admissão no CTI, 82,9% dos pacientes (n=34) apresentavam lesão renal aguda (LRA) e/ou doença renal crônica (DRC) diagnosticada na admissão ou previamente. A LRA é definida seguindo os critérios do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* (2012) pelo aumento da creatinina sérica

≥ 0,3 mg/dL dentro de 48 horas; ou aumento da creatinina sérica ≥1,5 vezes o valor basal que sabe-se ter ocorrido nos sete dias anteriores; ou volume urinário <0,5 ml/kg/h dentro de 6 horas, alguns pacientes foram admitidos com o diagnóstico de LRA e outros foram diagnosticados na admissão no CTI pela equipe médica. A LRA trata-se de um problema global que ocorre no âmbito hospitalar, dentre eles a UTI, os pacientes com DRC são mais suceptíveis a LRA, o que pode promover a progressão do estadiamento da DRC. Por isso, alguns pacientes foram admitidos com diagnóstico prévio de DRC ou DRC e LRA.

Ao longo da internação no CTI os pacientes continuaram sendo monitorados em relação aos critérios de LRA, e durante o período de internação no CTI dois pacientes que no momento da admissão não apresentavam disfunção renal, apresentaram critérios para diagnóstico de LRA. Desta forma, no final do estudo identificamos 87,8% dos pacientes com LRA e/ou DRC, metade dos pacientes realizou durante o período de internação no CTI pelo menos uma sessão de hemodiálise. A sepse é a condição mais comum associada à LRA em UTI e também é o fator precipitante para a ocorrência de LRA em 47% dos pacientes (KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2012).

Em relação a disfunção hepática cinco pacientes apresentavam diagnóstico de doenças hepáticas previamente a admissão no CTI descritos em prontuário, sendo que durante o período de internação no CTI nenhum outro paciente foi diagnosticado com alguma disfunção hepática.

Diariamente durante o período de internação no CTI, os pacientes foram avaliados de acordo com a gravidade de seu quadro, por meio do SOFA (Tabela 4.4).

O SOFA é o escore de avaliação da síndrome de disfunção múltipla de órgãos, sendo o mais utilizado na UTI visto que tal síndrome é uma importante causa de morbidade e mortalidade. Por se tratar de um escore diário retrata a disfunção orgânica do paciente durante todo o período de permanência na UTI, o que possibilita identificar alterações nos sistemas fisiológicos avaliados e avaliar se a gravidade do paciente pode interferir na ocorrência de RAM (KEEGAN; SOARES, 2016).

Tabela 4.4 – Descrição do *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) dos idosos incluídos no estudo, no centro de terapia intensiva (n=41).

Pacientes	**$SOFA_{inicial}$**	**$SOFA_{final}$**	**$SOFA_{média\ (DP)}$**
01	08	04	6,9 (2,7)
02	12	10	9,8 (2,5)
03[a]	08	09	7,4 (1,5)
04	12	03	6,4 (2,7)
05	09	03	7,6 (2,5)
06	13	10	12,5 (2,3)
07[b]	08	14	11,7 (3,4)
08[b]	10	17	13,7 (3,5)
09	17	12	13,3 (1,7)
10	11	03	6,4 (3,0)
11[a]	13	07	10,0 (2,3)
12	09	04	5,5 (1,9)
13[b]	15	19	15,8 (1,8)
14	03	08	11,1 (2,9)
15	10	07	7,9 (1,4)
16[b]	16	14	13,8 (1,2)
17[b]	04	18	11,9 (5,8)
18	18	11	12,4 (4,3)
19	11	05	7,8 (1,8)
20	18	11	14,0 (2,1)
21	10	03	6,8 (3,1)
22	10	02	7,7 (2,2)
23	12	04	5,8 (2,2)
24	14	08	12,1 (2,5)
25	12	02	8,2 (2,9)
26[b]	08	20	14,8 (3,2)
27[b]	16	16	12,9 (2,7)
28	14	04	9,8 (5,3)
29	05	06	5,7 (2,3)
30[a]	16	18	16,0 (2,0)
31[b]	10	16	12,0 (2,2)
32[b]	09	11	10,0 (1,7)
33	09	03	6,9 (1,7)
34	13	01	7,0 (4,9)
35[b]	13	17	16,3 (1,4)
36[b]	11	11	10,8 (0,9)
37[b]	16	18	17,0 (1,0)
38[b]	12	19	16,0 (2,6)
39	09	04	7,0 (2,6)
40[b]	12	13	11,5 (2,4)
41	16	14	14,3 (1,7)
Média (DP)	11,5 (3,6)	9,7 (5,9)	

[a] cuidados paliativos; [b] óbito; $SOFA_{inicial}$: escore de gravidade do paciente na admissão; $SOFA_{média(DP)}$: escore médio durante o período de participação no estudo; $SOFA_{final}$: escore no fim da participação no estudo.

Na literatura encontram-se disponíveis instrumentos para estimar o risco de idosos hospitalizados desenvolverem RAM, o *The GerontoNet ADR Risk Score* e o BADRI, que demonstram desempenhos semelhantes entre eles diante do objetivo proposto. Entretanto a aplicabilidade fora do ambiente hospitalar ou especificamente em UTI ainda não foi identificada, de qualquer forma ambos foram preenchidos na admissão dos pacientes no CTI.

O escore médio do *The GerontoNet ADR Risk Score* obtido foi de 5,2 (DP 2,0), sendo que 34 pacientes apresentaram o escore ≥ 4, ou seja, esses pacientes apresentavam maior risco em relação aos outros de apresentar RAM. O escore médio do BADRI obtido foi 2,2 (DP 1,2), sendo que 30 pacientes apresentaram o escore > 1, ou seja, por este escore esses pacientes apresentavam maior risco em relação aos demais para desenvolver RAM.

Ambos os instrumentos são de fácil reprodutibilidade, apresentando assim potencial para ser utilizado na prática clínica, o que motivou a aplicação deles no presente estudo e a avaliação dos seus resultados com a ocorrência de RAM em UTI (PETROVIC; SOMERS; ONDER, 2016).

Os pacientes permaneceram internados no CTI em média por 15,1 dias (DP 7,8), sendo o tempo de internação mínimo de dois e máximo de 43 dias. O encerramento da participação do paciente no estudo ocorreu em 58,5% dos pacientes devido a alta para enfermaria, 34,2% por óbito e 7,3% por encaminhamento aos cuidados paliativos, sendo que estes pacientes destinados ao cuidado paliativo vieram a óbito em até 48 horas.

Com a finalização da participação do paciente na pesquisa foi possível concluir sobre os diagnósticos e as variáveis farmacoterapêuticas. Em relação ao número de diagnósticos em média os pacientes apresentaram 7,8 (DP 3,1), variando entre dois e 17 diagnósticos/paciente. Os diagnósticos mais comuns foram relacionados a doenças do aparelho geniturinário (n=50, 15,7%), aparelho circulatório (n=49, 15,4%) e algumas doenças infecciosas e parasitárias (n=32, 10,0%) (Tabela 4.5).

Entre as doenças do aparelho geniturinário destacaram-se as doenças renais que corresponderam a 64,0% dos diagnósticos do capítulo XIV, a hipertensão essencial destacou-se entre os diagnósticos do aparelho circulatório (49,0%) e o diagnóstico de septicemia correspondeu a 84,4% das doenças infecciosas e parasitárias.

Tabela 4.5 – Distribuição dos diagnósticos por capítulo, de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID-10, dos idosos incluídos no estudo (n=41).

Capítulos	Número de diagnósticos, n (%)
XIV: Doenças do aparelho geniturinário	50 (15,7)
IX: Doenças do aparelho circulatório	49 (15,4)
I: Algumas doenças infecciosas e parasitarias	32 (10,0)
IV: Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	29 (9,1)
X: Doenças do aparelho respiratório	25 (7,8)
XVIII: Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	25 (7,8)
XI: Doenças do aparelho digestivo	23 (7,2)
II: Neoplasia	23 (7,2)
III: Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários	11 (3,4)
VI: Doenças do sistema nervoso	11 (3,4)
XXI: Fatores que exercem influência sobre o estado de saúde e o contato com serviços de saúde	10 (3,1)
XIX: Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas	09 (2,8)
XII: Doenças da pele e do tecido subcutâneo	08 (2,5)
V: Transtornos mentais e comportamentais	07 (2,2)
XIII: Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	04 (1,3)
VII: Doenças do olho e anexos	02 (0,6)
XVII: Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas	01 (0,3)

4.2 Características farmacoterapêuticas

Um total de 1021 medicamentos foram prescritos aos pacientes incluídos no estudo, a média de medicamentos utilizados durante o período de permanência no CTI foi 24,7 medicamentos/paciente (DP 7,4), variando de 11 à 40 fármacos. A média de medicamentos utilizados diariamente por paciente foi de 10,8 medicamentos (DP 2,8), sendo o mínimo de seis e máximo de 17,1 medicamentos/dia/paciente.

Os medicamentos foram categorizados em 49 diferentes classificações farmacoterapêuticas, de acordo com o 2º nível da ATC, a classe mais prescrita foi de antibacterianos (antimicrobianos) para uso sistêmico, dentre eles destacaram-se a prescrição de meropenem (19,9%), vancomicina (19,2%) e polimixina B (10,9%). Posteriormente foram os analgésicos representando 10,9% dos fármacos prescritos, destacando-se os opióides

(64,0%) sendo que o fentanil representou 32,4% destes, seguidos dos fármacos para terapia cardíaca (7,1%) onde a norepinefrina correspondeu a 53,4% das prescrições desta classe terapêutica. As classes mais prescritas estão descritas na tabela 4.6.

O perfil de medicamentos prescritos na CTI está asssociado a maior causa de admissão que é o choque séptico, onde tem a necessidade de antimicrobianos para uso sistêmico, a prescrição de fármacos vasoativos, e a analgesia e sedação.

Os antimicrobianos são uma das principais classes farmacoterapêuticas prescritas em UTI, principalmente a terapia empírica inicial de amplo espectro que reduz a mortalidade (SILVA; SILVA JR., 2015). O estudo realizado por Pereira (2017), que avaliou o consumo de antimicrobianos no hospital onde o presente estudo foi realizado, identificou que o CTI é responsável por 20% do consumo total de antimicrobianos direcionados do hospital, sendo o consumo duas vezes maior do que do segundo local que mais utiliza os antimicrobianos, a diferença de consumo foi maior quando avaliou o consumo direcionado do que o consumo empírico, isto porque no CTI o descalonamento ocorre com maior frequência do que nos outros setores do hospital.

O descalonamento está entre as estratégias sugeridas para reduzir o uso inadequado dos antimicrobianos, que pode favorecer as bactérias multirresistentes, risco de toxicidade, de interações medicamentosas e de diarreia por *Clostridium difficile*, juntamente com a avaliação do nível sérico dos antimicrobianos e avaliação do tempo de tratamento (SILVA; SILVA JR., 2015).

Os fármacos vasoativos são comumentes utilizadas em UTI devido à disfunção celular, ocasionada pelo choque séptico, para que assim seja possível o restabelecimento hemodinâmico do paciente melhorando o prognóstico e a sobrevida dos mesmos, entretanto devido o índice terapêutico estreito esses fármacos devem ser utilizados com a monitorização hemodinâmica dos pacientes (OSTINI, et al., 1998).

Os pacientes em UTI estão ansiosos, agitados, confusos, desconfortáveis e/ou com dor, desta forma os analgésicos e sedativos (psicolépticos) são amplamente utilizados para o conforto dos pacientes, além dos benefícios que o controle da dor proporciona para função pulmomar e consequentemente para o desmame ventilatório mais rápido. Ainda, existe a necessidade de sedação a longo prazo de pacientes com insuficiência múltipla de órgãos e instabilidade hemodinâmica. A sedação e analgesia devem ser avaliadas individualmente a cada paciente diante das suas necessidades, sendo a mínima possível para tolerarem os estímulos nocivos (MIRANDA; BERSOT; VILLELA, 2013).

Tabela 4.6 – Principais classes farmacoterapêuticas, de acordo com a *Anatomical Therapeutical Chemical Classification* (ATC), prescritas aos idosos incluídos no estudo.

Classificação ATC	Número de prescrições*, n (%)
Antibacterianos para uso sistêmico	156 (15,3)
Analgésicos	111 (10,9)
Terapia cardíaca	73 (7,1)
Psicolépticos	65 (6,4)
Agentes antitrombóticos	53 (5,2)
Fármacos para desordens ácidas	48 (4,7)
Medicamentos usados na diabetes	39 (3,8)
Disfunções gastrintestinais	38 (3,7)
Corticosteróides para uso sistêmico	33 (3,2)
Medicamentos para doença obstrutiva de vias aéreas	33 (3,2)
Suplementos Minerais	32 (3,1)
Anestésicos	30 (2,9)
Diuréticos	29 (2,8)
Relaxante muscular	27 (2,6)
Hormônios do hipotálamo e pituitária e análogos	24 (2,4)
Substitutos sanguíneos e solução de perfusão	23 (2,3)
Outros fármacos para Sistema Nervoso	23 (2,3)

*Do total de 1021 medicamentos prescritos

O escore médio de carga cognitiva anticolinérgica estimada entre os idosos foi de 3,0 (DP 1,8), apenas um paciente não utilizou medicamentos com carga anticolinérgica e 53,6% (n=22) apresentaram escore clinicamente relevante (*ACB scale* ≥ 3). Vinte e um medicamentos diferentes com ação anticolinérgica foram utilizados, o fentanil foi o medicamento mais consumido, seguido pela furosemida e hidrocortisona (Tabela 4.7). A avaliação da carga anticolinérgica nas prescrições dos pacientes idosos tem sido cada vez mais evidenciada diante da relevância comprovada para auxiliar na prática clínica na identificação de RAM que possa comprometer a evolução cognitiva e física do paciente idoso, para que intervenções para redução destes efeitos possam ser realizadas (PETROVIC; SOMERS; ONDER, 2016).

Tabela 4.7 – Medicamentos com ação anticolinérgica, de acordo com *Anticholinergic Cognitive Burden scale*, utilizados pelos idosos incluídos no estudo.

Medicamentos com ação anticolinérgica	Número de prescrições n (%)
Escore 1	
Fentanil	36 (24,8)
Furosemida	21 (14,5)
Hidrocortisona	21 (14,5)
Cloridrato de ranitidina	11 (7,6)
Haloperidol	06 (4,1)
Hidralazina	06 (4,1)
Morfina	06 (4,1)
Isossorbida	04 (2,8)
Prednisona	04 (2,8)
Captopril	03 (2,1)
Diazepam	03 (2,1)
Risperidona	03 (2,1)
Atenolol	02 (1,4)
Metropolol	01 (0,7)
Escore 2	
Carbamazepina	02 (1,4)
Petidina	01 (0,7)
Escore 3	
Fumarato de quetiapina	10 (6,9)
Clorpromazina	02 (1,4)
Cloridrato de amitriptilina	01 (0,7)
Paroxetina	01 (0,7)
Prometazina	01 (0,7)

Durante a permanência no CTI todos os medicamentos utilizados pelos pacientes foram avaliados de acordo com a classificação de medicamentos potencialmente inapropriados a idosos. Baseando-se no critério AGS Beers (Figura 4.1) em média os pacientes utilizaram 3,1 (DP 1,4) MPI, variando entre a prescrição de um a oito medicamentos, em relação ao critério STOPP (Figura 4.2 e Tabela 4.8) em média os pacientes utilizaram 3,3 (DP 1,6) MPI, variando entre a prescrição de um a nove medicamentos, em ambos os critérios apenas um paciente incluído no estudo não utilizou nenhum MPI.

Os critérios são desenvolvidos por grupo interdisciplinar de especialistas baseando-se em evidências científicas publicadas, com o objetivo de aprimorar a seleção de medicamentos para serem utilizados em idosos com o objetivo de reduzir as RAM. Os MPI são medicamentos que em muitos casos o risco supera o benefício, os critérios são para serem

utilizados como uma ferramenta clínica para melhorar a segurança do paciente idoso, essas ferramentas não tem por objetivo substituir ou desconsiderar o raciocínio clínico do profissional e as necessidades individuais dos pacientes. Ambos os critérios podem ser utilizados no âmbito ambulatorial assim como no âmbito hospitalar, como apresentado no estudo de Tosato e colaboradores (2014) que concluíram que o uso de MPI é comum em idosos hospitalizados e que a combinação do critério AGS Beers e critério STOPP podem identificar um maior número de prescrições de MPI (AMERICAN GERIATRICS SOCIETY, 2019).

Figura 4.1 – Distribuição dos 125 medicamentos potencialmente inapropriados, de acordo com o critério AGS Beers, prescritos aos pacientes incluídos no estudo durante a internação no centro de terapia intensiva.

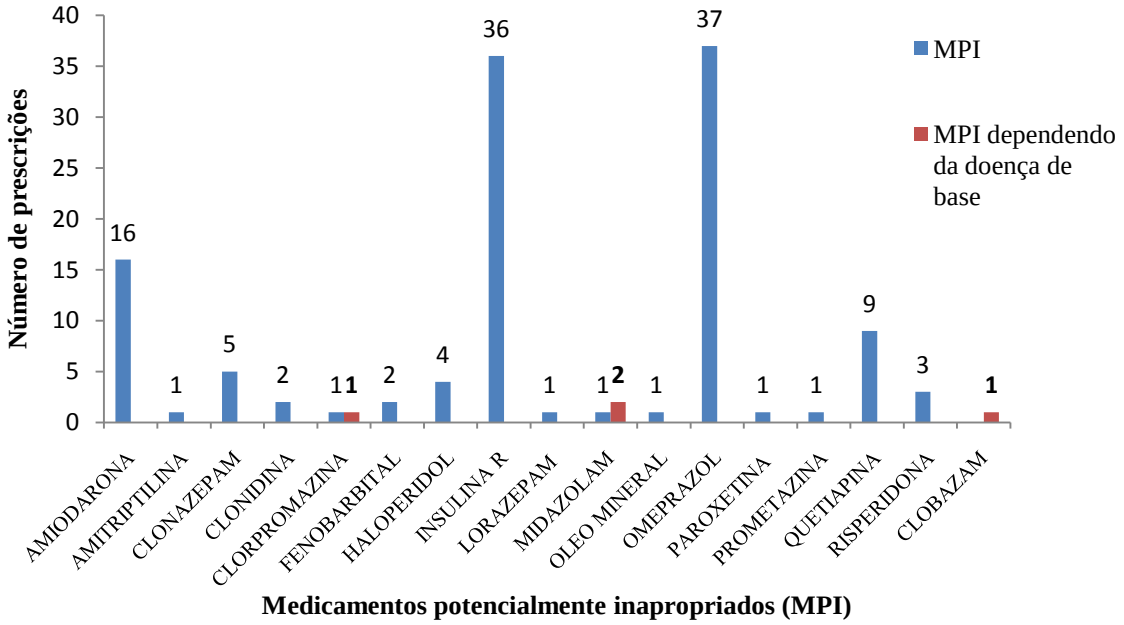


Figura 4.2 – Distribuição das seções dos 137 medicamentos potencialmente inapropriados, de acordo com o critério STOPP, prescritos aos pacientes incluídos no estudo durante a internação no centro de terapia intensiva.

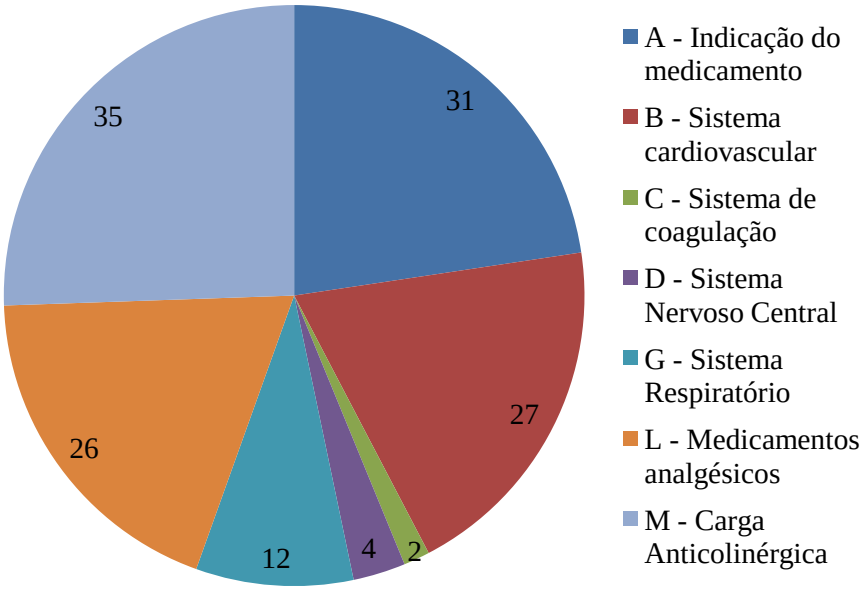


Tabela 4.8 – Medicamentos potencialmente inapropriados, de acordo com o critério STOPP, utilizados pelos idosos incluídos no estudo apresentados nas respectivas seções e critérios para categorização como potencialmente inapropriado (n=137).

Seção	Critério para uso como potencialmente inapropriado	n (%)
A - Indicação do medicamento	Classe de medicamento duplicada	31 (22,6)
B - Sistema cardiovascular	Amiodarona	16 (11,7)
	Clonidina	02 (1,5)
	Espironolactona	02 (1,5)
	Furosemida	04 (2,9)
	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina	03 (2,2)
C - Sistema de coagulação	Ácido acetilsalicílico > 160 mg	02 (1,5)
D - Sistema Nervoso Central	Anticolinérgico em demência (clorpromazina e quetiapina)	02 (1,5)
	Clorpromazina	01 (0,7)
	Prometazina	01 (0,7)
G - Sistema Respiratório	Uso de benzodiazepínico com PO_2<60 mmHg	12 (8,8)
L - Medicamentos analgésicos	Opióides sem laxantes	26 (19,0)
M - Carga Anticolinérgica	Dois ou mais medicamentos com propriedades anticolinérgicas	35 (25,6)

Entre as classes de medicamentos duplicadas prescritas aos pacientes encontra-se a prescrição de mais de um opióide, anestésico, benzodiazepínico, antiepiléptico e antipsicótico.

Entretanto, deve-se ressaltar que os critérios não substituem o julgamento clínico, visto que muitas associações são amplamente indicadas na literatura científica.

Neste estudo foi identificado um total de 672 interações medicamentosas (IM) classificadas como graves, que ocorreram em 97,5% (n=40) dos pacientes, sendo a média de 16,8 (DP 9,5) IM/paciente, o mínimo de 15 e máximo de 46 IM durante o período de internação no CTI. A média de IM mostrou-se superior a outros estudos realizados em UTI no Brasil, pois o presente estudo avaliou todas as prescrições dos pacientes durante o período de internação (MAZZOLA et al., 2011; SCRIGNOLI; TEIXEIRA; LEAL, 2016, VIEIRA et al., 2012). Tratou-se de 250 IM diferentes e as IM observadas em pelo menos cinco pacientes do estudo estão apresentadas na tabela 4.9.

O fentanil foi o medicamento com o maior número de IM identificadas, estando presente em cerca de 27,0% das interações (n=181) sendo destas 32 IM diferentes, a mais observada foi associação com midazolam, entretanto é uma interação utilizada como protocolo de sedação e analgesia (MIRANDA; BERSOT; VILLELA, 2013).

Ainda, a associação de alguns antibióticos é com objetivo de sinergismo, para o tratamento de bactérias multirresistentes e a interação de opióides ocorrem durante o período de desmame de sedação.

A elevada incidência de IM em UTI pode ser explicada pelo elevado número de medicamentos utilizados e pela complexidade da farmacoterapia que os pacientes estão expostos. Esta situação acaba fazendo com que muitas vezes sejam utilizados medicamentos que influenciam na farmacocinética e farmacodinâmica um do outro (PAPADOPOULOS; SMITHBURGER, 2010).

Tabela 4.9 – As Interações Medicamentosas observadas em pelo menos cinco prescrições de pacientes idosos, admitidos no centro de terapia intensiva.

Interações medicamentosas	Número de prescrições, n (%)
Fentanil x Midazolam	33 (4,9)
Bromoprida x Fentanil	24 (3,6)
Meropenem x Tramadol	20 (3,0)
Bromoprida x Midazolam	19 (2,8)
Bromoprida x Tramadol	19 (2,8)
Fentanil x Tramadol	18 (2,7)
Fentanil x Metadona	17 (2,5)
Amiodarona x Fentanil	16 (2,4)
Dipirona x Furosemida	13 (1,9)
Fentanil x Propofol	11 (1,6)
Amicacina x Vancomicina	09 (1,3)
Amiodarona x Hidrocortisona	09 (1,3)
Amiodarona x Tramadol	09 (1,3)
Amiodarona x Vasopressina	09 (1,3)
Dipirona x Enoxaparina	09 (1,3)
Metadona x Midazolam	09 (1,3)
Midazolam x Tramadol	09 (1,3)
Bromoprida x Metadona	08 (1,2)
Fentanil x Quetiapina	08 (1,2)
Amiodarona x Furosemida	07 (1,0)
Cloreto de potássio x Espironolactona	06 (0,9)
Dipirona x Ácido acetilsalicílico	06 (0,9)
Fentanil x Ondansetrona	06 (0,9)
Metadona x Quetiapina	06 (0,9)
Metadona x Ranitidina	06 (0,9)
Amicacina x Furosemida	05 (0,7)
Amiodarona x Metadona	05 (0,7)
Fentanil x Haloperidol	05 (0,7)
Fentanil x Ranitidina	05 (0,7)
Gentamicina x Polimixina B	05 (0,7)

4.3 Incidência e fatores de risco para Reações Adversas a Medicamentos

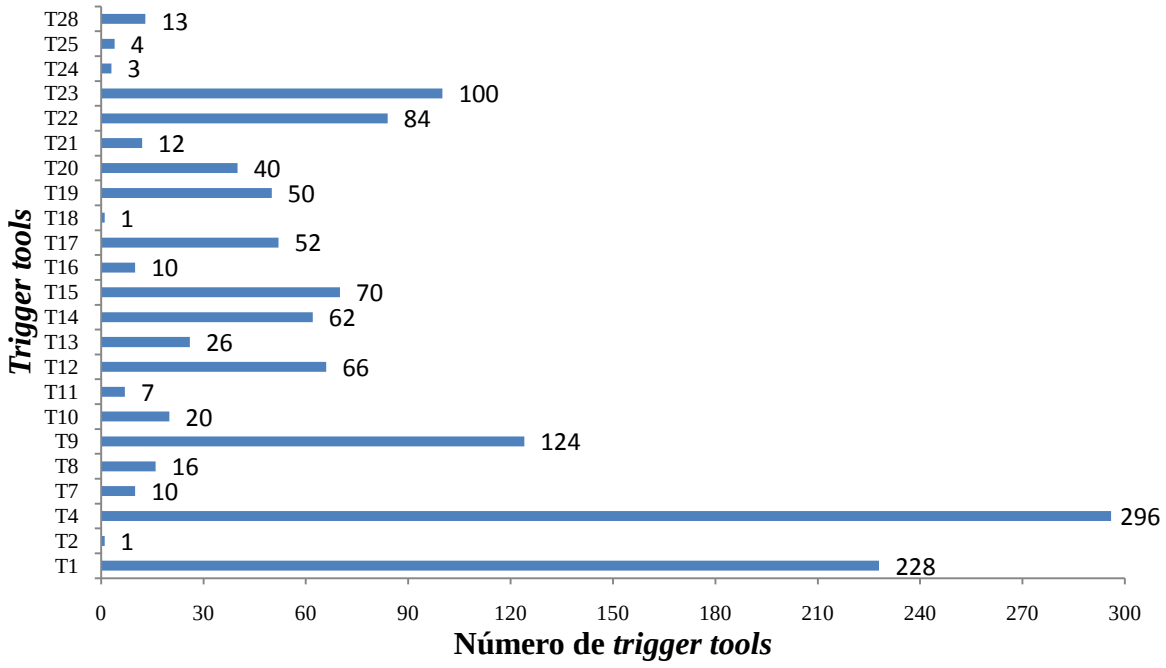
Por meio do monitoramento diário dos pacientes foi possível identificar nas prescrições médicas, exames laboratoriais e relatos em prontuário da equipe de saúde *trigger tools* que pudessem indicar possíveis RAM. Durante o estudo foram identificados 1295 *trigger tools*, uma mediana de 30/paciente (IIQ 28), sendo o mínimo de dois *trigger tools* e o máximo de 86/paciente.

Dos 28 *trigger tools* utilizados na busca ativa de RAM, 23 foram identificados pelo menos uma vez, sendo os de maior frequência: a prescrição de antieméticos (22,9%), a prescrição de antialérgicos (17,6%), a prescrição de cloreto de potássio (9,6%) e a realização de hemodiálise (7,7%) (Figura 4.3). Além disso, observa-se a ausência dos seguintes rastreadores: prescrição de flumazenil, naloxona e antidiarreicos, e a identificação de *rash* e delirium.

Entre os 1295 rastreadores identificados 97,0% (n=1255) estavam relacionados ao processo de doença, finalidade terapêutica ou então não levaram a uma RAM. Desta forma, 40 rastreadores auxiliaram na suspeita de 15 RAM.

Cerca de 3,0% dos *trigger tools* identificados trata-se de indicativo de uma RAM, embora este valor seja pequeno a busca ativa de RAM é considerada um método prático, eficiente e mostrou-se capaz em aumentar a identificação de RAM (ROZICH, HARADEN E REZAR, 2003). Muitos são os dados encontrados na literatura comparando a busca ativa com a notificação espontânea, Classen e colaboradores (2011) mostraram que aproximadamente 90,0% das RAM foram identificadas por meio de *trigger tools*, Rozich, Haraden e Rezar (2003) aumentaram em 50 vezes a detecção de RAM. O uso do *trigger tools* permite a análise de uma RAM, que previamente poderia ser ocultada na rotina o que aumenta a segurança dos pacientes (ROZICH, HARADEN E REZAR, 2003). Além disso, outros estudos realizados em UTI utilizaram os *trigger tools* na busca ativa de RAM (REIS; CASSIANI, 2011; SEYNAEVE et al., 2011; NILSSON et al., 2012)

Figura 4.3 – Distribuição dos 1295 *trigger tools* identificados durante a internação, no centro de terapia intensiva, dos pacientes incluídos no estudo (n=41).



T1-Antialérgicos; **T2**-Vitamina K;**T4**-Antiemético;**T7**-Poliestirenosulfonato de cálcio; **T8**-Gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio; **T9**-Cloreto de Potássio; **T10**-Tempo de protrombina superior a 100 segundos; **T11**-Valor de INR superior a 3,0; **T12**-TTPA > 1,5; **T13**-Glóbulos brancos inferior a 3.000 x 10^6/µL; **T14**-Plaquetas < 50.000 mm^3; **T15**-Queda de 4 pontos ou mais abrupta de hematócrito ou hemoglobina; **T16**-Nível sérico de glicose inferior a 50 mg/dL; **T17**-Aumento de 2 vezes do nível basal sérico de creatinina ou uréia ;**T18**-Cultura positiva de *Clostridium difficile*; **T19**-Nível sérico de potássio < 3.0 mmol/L; **T20**-Nível sérico de potássio > 5.5 mmol/L; **T21**-Nível de vancomicina superior a 26 µL/mL;**T22**-Transfusão de sangue, hemocomponentes e hemoderivados; **T23**-Hemodiálise; **T24**-Intubação/Reintubação; **T25**-Sedação, quedas, letargia;**T28**-Retirada abrupta do medicamento.

Para todas estas suspeitas de RAM foram preenchidos os algoritmos de avaliação da causalidade selecionados para serem utilizados no presente estudo. O preenchimento dos algoritmos teve como objetivo analisar a causalidade da suspeita de RAM (Tabela 4.10).

Tabela 4.10 – Classificação das suspeitas de reações adversas a medicamentos obtidas por meio dos algoritmos de avaliação da causalidade.

Causalidade	Algoritmo de causalidade de Naranjo		*WHO-UMC*		*Liverpool ADR causality assessment tool*	
	n	%	n	%	n	%
Definida	-	-	01	6,7	01	6,7
Provável	03	20,0	03	20,0	06	40,0
Possível	10	66,7	11	73,3	08	53,3
Duvidosa	02	13,3	-	-	-	-

WHO-UMC: Escala de análise da causalidade da RAM da OMS

A utilização de algoritmos de causalidade estruturados é importante em virtude do potencial de discordância entre os avaliadores para determinar à causalidade da RAM, deste modo a padronização da avaliação da causalidade fez com que atualmente estejam disponíveis vários instrumentos com esta finalidade. Apesar do Algoritmo de causalidade de Naranjo ser o mais frequentemente utilizado não existe nenhum algoritmo considerado o padrão ouro, cada um apresenta vantagens e desvantagens (KANE-GILL; DEVLIN, 2006; KANE-GILL et al., 2012).

A identificação de instrumentos que apresentem concordância em UTI se torna mais difícil devido os potenciais confundidores deste ambiente, a conclusão do estudo de Kane-Gill e colaboradores (2012) na comparação de algoritmos de causalidade para RAM dentro da terapia intensiva foi de utilizar mais de um algoritmo. Na avaliação de 10 algoritmos para causalidade de RAM em hospital público brasileiro, o algoritmo WHO-UMC foi considerado o mais consistente para a avaliação da causalidade (VARALLO et al., 2017). Ainda, o desenvolvimento do *Liverpool ADR causality assessment tool* (CAT) teve por objetivo preencher as lacunas deixadas com o uso do Algoritmo de causalidade de Naranjo na prática clínica (GALLAGHER et al., 2011).

Estes fatos foram as razões de utilização e escolha destes três instrumentos para a avaliação da causalidade da RAM, no presente estudo. Como mencionado no delinemaneto do estudo em caso de divergência entre os algoritmos, considerou-se a concordância entre pelo menos dois algoritmos. Além disso, realizou-se a avaliação da concordância entre os algoritmos por meio do coeficiente Cohen kappa e o algoritmo WHO-UMC e CAT obtiveram uma concordância moderada entre eles (p= 0,002) (Tabela 4.11).

Tabela 4.11 – Avaliação da concordância entre os algoritmos de avaliação da causalidade da reação adversa a medicamento, de acordo com o coeficiente Cohen kappa.

Algoritmos	Valor de kappa	Valor p	Interpretação da Concordância
Naranjo X WHO-UMC	0,43	0,02	Mínima
Naranjo X CAT	0,17	0,33	Fraca
WHO-UMC X CAT	0,62	0,002	Moderada

CAT: *Liverpool ADR causality assessment tool*; **WHO-UMC:** Escala de análise da causalidade da RAM da OMS.

De acordo com a análise de causalidade, as 15 suspeitas de RAM foram atribuídas como definida (n=01) ou provável (n=03) ou possível (n=11), sendo prevalentes as RAM do tipo A (80,0%) (Tabela 4.12).

Cerca de metade das RAM foram ocasionadas por antimicrobianos e opióides, duas classes de medicamentos consideradas de elevado potencial de danos, de acordo com a OMS (INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS, 2018).

As reações adversas ao uso da linezolida não foram possíveis de classificar quanto ao tipo, visto que em ambos os pacientes o medicamento estava sendo utilizado dentro da dose recomendada (600 mg a cada 12 horas), ou seja, as reações não estão relacionadas a dose; em poucos dias de tratamento (dois e oito), sendo o recomendado de 10 à 14 dias, ou seja, não é efeito cumulativo do medicamento; e apesar de não ter relação com o mecanismo de ação da linezolida é uma reação descrita, entretanto com um tempo mais prolongado de uso.

O único fato observado é que ambos os pacientes apresentavam disfunção renal, embora o ajuste de dose não seja recomendado na literatura para os pacientes com disfunção renal, esta reação adversa à linezolida mostra-se significativamente maior em pacientes com disfunção renal (MORAZA et al., 2015).

Ao avaliar a gravidade da RAM, de acordo com o *Institute for Healthcare Improvement* adaptado da proposta do *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*, podemos observar que 66,7% das RAM (n=10) foram avaliadas na categoria E, ou seja, contribuíram para um dano temporário onde intervenções foram necessárias como a prescrição de um medicamento para tratar o dano ou a suspensão do medicamento suspeito da RAM. As demais RAM (n=05) foram avaliadas na categoria F, ou seja, contribuíram para um dano ao paciente que pode ser responsável por prolongar a hospitalização, no caso à permanência no CTI, nestes casos foram necessárias intervenções entre elas a suspensão no uso do medicamento e a transfusão de sangue e/ou hemocomponentes e/ou hemoderivados. Não foram observados danos permanentes ou que fossem necessárias medidas para sustentar a vida ou que resultasse em óbito do paciente (Tabela 4.12).

O coeficiente de incidência de RAM detectada durante o período de estudo foi de 36,6 RAM/100 pacientes, uma freqüência de 26,8% dos pacientes do estudo desenvolveram pelo menos uma RAM. Não foi possível realizar a comparação da incidência deste estudo com outros que tenham exatamente o mesmo delineamento, visto que encontramos na literatura estudos de incidência de RAM em UTI sem tratar-se especificamente de idosos. Entretanto, ao comparar o presente estudo com os de RAM em UTI foi encontrada uma freqüência ligeiramente inferior a de outros estudos, 28,4% (JOSHUA; PADMINI; GUIDO, 2009), 33,3% (KANE-GILL et al., 2012) e 34,1% (REIS; CASSIANI, 2011)

Tabela 4.12 – Características das Reações Adversas a Medicamentos detectadas nos pacientes, admitidos no centro de terapia intensiva, incluídos no estudo.

***Trigger tools* indicativos da RAM**	**Descrição da RAM**	**Medicamento suspeito**	**Análise de causalidade da RAM**	**Tipo de RAM**	**Gravidade**
T4	Náusea e vômito	cloridrato de tramadol	Possível	A	E
T4 e T28	Náusea e vômito	cloridrato de tramadol	Possível	A	E
T25	Sedação e letargia	risperidona	Provável	A	E
T25	Sedação e letargia	risperidona	Possível	A	E
T15 e T28	Hemorragia digestiva	heparina	Possível	A	F
T14 e T28	Plaquetopenia	linezolida	Possível	*	F
T13 e T28	Leucopenia	linezolida	Provável	*	F
T18	Diarreia	meropenem, amicacina e vancomicina (uso prolongado)	Possível	C	E
T25	Sedação e letargia	lorazepam	Possível	A	E
T25	Sedação e letargia	hemifumarato de quetiapina	Possível	A	E
T4 e T28	Náusea e vômito	metadona	Possível	A	E
T13, T14 e T28	Leucopenia e plaquetopenia	lamotrigina	Provável	A	F
T4	Náusea e vômito	micafungina	Possível	A	E
T28	Plaquetopenia	micafungina	Definida	A	F
T19	Hipocalemia	furosemida	Possível	A	E

*não foi possível classificar**; RAM:** Reação Adversa a Medicamento**; T4-**Antiemético; **T13-**Glóbulos brancos inferior a 3.000 x 10^6/µL; **T14-**Plaquetas < 50.000 mm^3; **T15:** Queda de quatro pontos ou mais abrupta de hematócrito ou hemoglobina; **T18-**Cultura positiva de *Clostridium difficile*; **T19:** Nível sérico de potássio < 3,0 mmol/L; **T25-**Sedação, quedas, letargia; **T28-**Retirada abrupta do medicamento; **E:** Dano temporário ao paciente e a intervenção é necessária; **F:.** Dano temporário ao paciente e requer hospitalização inicial ou prolongamento

Diante dos resultados obtidos foram alocados para o grupo caso 11 pacientes e para o grupo controle 30 pacientes, pois apesar de apresentarem *trigger tools* não houve evidências de que estariam relacionados à RAM.

Ao avaliar a idade dos pacientes no grupo caso e controle não houve evidências de diferença entre os grupos (diferença média 1,85. IC 95% -3,76; 7,46. p=0,52). Em relação, as características sociodemográficas e antropométricas, apenas o fato do paciente apresentar IMC≥28 evidenciou associação com a ocorrência de RAM (Tabela 4.13). Ao analisar o valor de OR observa-se que o paciente com IMC ≥ 28 possui 5,42 vezes mais chance de apresentar RAM do que os pacientes com IMC < 28, entretanto este dado deve ser analisado com cautela, pois muitas situações são capazes de afetar o valor do IMC, como edema e desidratação, situações comumente encontradas nos pacientes em UTI, por este motivo acredita-se que isoladamente este dado não possa ser atribuído como um fator de risco, análises levando em consideração a condição do paciente no momento da estimativa do IMC seriam necessárias.

Tabela 4.13 – Características sociodemográficas e antropométricas dos grupos caso e controle (n=41).

Variáveis	Caso n=11		Controle n=30		OR	IC 95%
	n	%	n	%		
Sexo					2,88	0,55; 9,51
Masculino	04	36,4	17	56,7		
Feminino	07	63,6	13	43,3		
Tabagismo					2,86	0,60; 13,59
Sim	04	36,4	05	16,7		
Não	07	63,6	25	83,3		
Consumo de bebida alcoólica					0,97	0,91; 1,03
Sim	-	-	01	3,3		
Não	11	100	29	96,7		
Acima do peso[a]					5,42	1,11; 26,47
Sim	05	45,5	04	13,3		
Não	06	54,5	26	86,7		

[a] Índice de Massa Corporal ≥28

No presente estudo houve evidências de que o escore dos instrumentos *The GerontoNet ADR Risk Score* e BADRI foram maiores entre os pacientes do grupo caso que do grupo controle (Tabela 4.14). Ainda, o BADRI apresentou correlação com o número de RAM desenvolvidas pelos pacientes do grupo caso, ou seja, pacientes com escore maior apresentam

maior número de RAM (*r* = 0,51; p= 0,001), não houve evidência de correlação entre o *The GerontoNet ADR Risk Score* e o número de RAM (r = 0,28; p= 0,08).

Apesar do BADRI não ser desenvolvido para idosos hospitalizados especificamente em UTI, como mencionado anteriormente, diante dos resultados apresentados o mesmo pode ser uma ferramenta útil para auxiliar o farmacêutico clínico na UTI.

Tabela 4.14 – Diferença entre as médias de prognóstico dos pacientes e risco de desenvolver reação adversa a medicamento dos grupos caso e controle.

Instrumentos	**Caso n=11**		**Controle n=30**		***p* (IC95%)**
	Média (DP)	**Mín.-Max**	**Média (DP)**	**Mín-Máx**	
APACHE II					
Escore*	34,3 (7,0)	21-43	34,9 (8,1)	08-47	0,83(-4,78; 5,97)
Risco de óbito **(%)	77,8 (0,2)	38,9-94,7	76,8 (0,2)	16,3-96,9	0,55
SAPS 3					
Escore*	82,5 (10,3)	66-97	81,5 (16,6)	48-109	0,84(-11,93; 9,84)
Risco de óbito**(%)	85,1 (0,1)	62,5-96,1	78,7 (0,2)	20,5-98,4	0,87
The GerontoNet ADR Risk Score*	6,2 (1,4)	04-08	4,8 (2,0)	00-08	0,04 (0,05; 2,72)
BADRI*	3,2 (1,1)	02-05	1,9 (1,1)	00-04	0,002 (0,51; 2,06)

*t de Student; ** Mann-Whitney; APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*, BADRI: *Brighton Adverse Drug Reactions Risk.*

Ao analisar as variáveis obtidas do SAPS 3, por meio do teste Exato de Fisher, não houve evidência de que alguma delas pudesse estar associada à ocorrência de RAM (Tabela 4.15). No estudo realizado por Kane-Gill e colaboradores (2012), o fato da admissão do paciente não ser programada (urgente) e o tempo de hospitalização prévia a admissão no CTI apresentou associação com a ocorrência de RAM.

Tabela 4.15 – Variáveis do *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3) dos grupos caso e controle e a associação com a ocorrência de Reação Adversa a Medicamento

Variáveis	Caso n=11		Controle n=30		OR	IC 95%	*p*
	n	%	n	%			
Pré Hospitalização ao CTI					3,04	0,83; 14,83	0,15
< 14 dias	04	36,4	20	66,7			
≥14 dias	07	63,6	10	33,3			
Admissão no CTI					0,80	0,91; 1,03	0,17
Urgente	11	100,0	24	80,0			
Programada	-	-	06	20,0			
Choque séptico					3,94	0,73; 21,38	0,15
Sim	09	81,8	16	53,3			
Não	02	18,2	14	46,7			

No presente estudo não houve evidências de associação entre a disfunção hepática (OR= 0,65. IC 95% 0,07; 6,55. p= 0,59), a disfunção renal (OR= 1,54. IC 95% 0,15; 15,50. p= 0,59) e a realização de hemodiálise (OR= 1,8. IC 95% 0,45; 7,25. p= 0,49) e o fato dos idosos apresentarem RAM. Diferentemente, outros estudos apresentaram a disfunção renal como um fator de risco para RAM em UTI (JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009; KANE-GILL et al., 2012; SEYNAEVE et AL., 2011).

Ao analisar o número de diagnósticos dos pacientes do grupo caso e controle, não houve evidência de diferença entre os grupos (diferença média -0,30. IC 95% -2,24; 1,64. p=0,76). Da mesma forma, a gravidade dos pacientes, avaliada pelo SOFA, não influenciou a ocorrência de RAM em nenhum dos momentos, seja na admissão (diferença média 1,45. IC 95% -1,10; 3,99. p=0,26), durante a internação (diferença média 0,15. IC 95% -2,34; 2,63. p=0,91) e na conclusão da participação no estudo (diferença média -0,62. IC 95% -4,86; 3,63. p=0,77).

Com relação ao tempo de internação no CTI dos pacientes há evidências de que os pacientes que apresentaram RAM tiveram período de internação superior (diferença média 5,21. IC 95% 2,32; 8,10. p< 0,001), da mesma forma outros estudos também encontraram evidências de associação (JOSHUA; DEVI; GUIDO, 2009; KANE-GILL et al., 2012).

Não houve evidências de que os pacientes que foram a óbito tiveram maior ocorrência de RAM do que os pacientes que receberem alta para enfermaria e foram para cuidados paliativos (OR= 2,85. IC 95% 0,67; 12,10. p= 0,28).

Em relação às variáveis farmacoterapêuticas houve evidências de que o número de medicamentos utilizados durante a internação e o número de IM estejam associados à ocorrência de RAM (Tabela 4.16). O estudo realizado por Kane-Gill et al. (2012) e Camargo, Ferreira e Heineck (2006) não avaliaram as interações medicamentosas como um fator de risco para ocorrência de RAM em UTI, entretanto a avaliação do número de medicamentos utilizados durante a internação também indicou associação com a ocorrência de RAM. O número de medicamentos utilizados em UTI é um fator de risco apontado por vários estudos e sugere-se que intervenções clínicas sejam realizadas para minimizar o uso de medicamentos desnecessários como uma estratégia para o uso seguro de medicamentos em UTI (KANE-GILL et al., 2017). No presente estudo, apesar de as IM apresentarem evidências de associação com a ocorrência de RAM, nenhuma RAM identificada foi resultado de uma IM.

Embora o presente estudo não tenha encontrado evidência de associação entre o uso de MPI e a ocorrência de RAM (Tabela 4.16), entre os medicamentos classificados como potencialmente inapropriados, de acordo com o critério AGS Beers, verifica-se a presença de três medicamentos que foram responsáveis por reações adversas (lorazepam, quetiapina e risperidona). Em relação aos MPI, de acordo com o critério STOPP, há três situações que levaram a ocorrência de RAM são: classe de medicamento duplicada (cloridrato de tramadol e metadona), furosemida, o uso de dois ou mais medicamentos com propriedades anticolinérgicas (quetiapina e risperidona).

Em outros estudos os MPI foram apontados como fatores de risco para RAM em pacientes idosos no ambiente hospitalar e a prescrição destes medicamentos mostram-se comum, este fato tem fortalecido a utilização dos critérios de uso de MPI nos diferentes níveis de atenção a saúde e no manejo da farmacoterapia do paciente geriátrico. Entretanto, o uso destes critérios deve ser realizado com cautela considerando o local da internação do paciente e o risco *versus* benefício (PASSARELLI; JACOB FILHO, 2007; TOSATO et al., 2014; PETROVIC; SOMERS; ONDER, 2016).

Tabela 4.16 – Diferença entre as médias das variáveis farmacoterapêuticas dos grupos caso e controle.

Variáveis farmacoterapêuticas	Caso n=11		Controle n=30		IC 95%	*p*
	Média (DP)	Mín.-Max	Média (DP)	Mín-Máx		
Medicamentos durante a internação	29,1 (7,1)	19-40	23,3 (7,0)	11-40	-10,77; -0,75	0,03
Média de medicamentos/dia	12,1 (3,0)	8,2-17,1	10,3 (2,7)	6,0-15,5	-3,73; 0,20	0,07
Interações medicamentosas	22,5 (2,7)	05-46	14,1 (1,6)	00-27	2,23; 14,48	0,007
MPI critério AGS Beers	3,7 (0,6)	02-08	2,8 (0,3)	00-05	-2,22; 0,36	0,16
MPI critério STOOP	3,7 (0,6)	02-09	3,2 (0,3)	00-06	-0,78; 1,84	0,43
ACB scale	3,4 (2,2)	01-09	2,9 (1,7)	00-08	-0,80; 1,79	0,44

Ao comparar os resultados do nosso estudo com outros realizados em UTI deve-se considerar que os estudos de RAM utilizados para comparação não foram realizados exclusivamente com pacientes idosos. Ainda, o fato do presente estudo não detectar evidências de associação entre algumas variáveis, que já foram descritas na literatura como fatores de risco em UTI, e a ocorrência de RAM não quer dizer que a associação não exista, infelizmente o presente estudo não conseguiu detectá-las.

4.4 Limitações e contribuições do estudo

O número de pacientes incluídos no estudo foi a principal limitação, visto que impossibilitou a realização de análises estatísticas mais robustas, a amplitude do intervalo de confiança das análises estatísticas reflete o impacto do tamanho amostral.

Durante a realização da coleta de dados alguns fatores foram limitantes para a obtenção de um tamanho amostral maior, entre eles: o número de leitos do CTI (nove leitos); o critério de inclusão de pacientes com idade ≥ 60 anos; o tempo de internação dos pacientes consequentemente menor admissão de novos potenciais participantes para o estudo; a quantidade de dados avaliados diariamente para cada paciente, destacando o número de prescrições, conferência da administração dos medicamentos, verificação da evolução clínica do paciente realizada por toda a equipe multiprofissional, o que permitiu o acompanhamento

de até cinco pacientes ao mesmo tempo; a quantidade de *trigger tools* na busca ativa das RAM.

Os estudos publicados na literatura que detectaram fatores de risco para ocorrência de RAM em UTI apresentaram tamanho amostral superiores e/ou tempo de coleta de dados superior com a utilização de base de dados e/ou em alguns casos trataram-se de estudos multicêntricos e/ou uso de menor número de rastreadores para RAM.

O *Clinical Practice Guideline* sobre o uso seguro de medicamentos em UTI considera limitados os dados sobre os fatores de risco para RAM em pacientes em UTI, se de fato existem fatores adicionais ou diferentes comparados com os pacientes que não estão hospitalizados na UTI, e indicam a necessidade de estudos comparativos (KANE-GILL et al., 2017). Da mesma forma, foi possível observar durante a realização deste trabalho a ausência de estudos que avaliassem especificamente idosos em UTI, diante disso, mesmo com as limitações apresentadas, este estudo contribuiu para descrever o paciente idoso em UTI e entender a necessidade de realizar outros estudos dentro de um ambiente complexo e tão particular do ambiente hospitalar.

5 CONCLUSÕES

A análise dos dados obtidos no presente estudo permite as seguintes conclusões:

- O coeficiente de incidência de RAM entre os idosos hospitalizados no CTI, durante o período de realização do estudo foi de 36,6 RAM/100 pacientes, sendo que aproximadamente um terço dos pacientes apresentou pelo menos uma RAM;
- Durante o estudo foram identificados 1295 *trigger tools*, e cerca de 3,0% foram indicativos das RAM detectadas no presente estudo, considera-se uma ferramenta efetiva na busca ativa de RAM, pois 66,7% das reações não seriam identificadas se não fosse investigação desencadeada pelos *trigger tools*;
- De acordo com a análise de causalidade aproximadamente 75,0% das RAM foram atribuídas como possíveis e as reações do tipo A foram as mais prevalentes. Cerca de metade das RAM foram ocasionadas por antimicrobianos e opióides. Cerca de 67,0% das RAM ocasionaram danos temporários aos pacientes e foram necessárias intervenções como, a prescrição de medicamento para tratar a reação ou a suspensão do medicamento suspeito da RAM;
- Os instrumentos *The GerontoNet ADR Risk Score* e BADRI mostraram-se efetivos para estimar os idosos com maior risco de desenvolver RAM na UTI, principalmente o BADRI que também apresentou correlação com o número de RAM apresentadas;
- Embora os MPI não tenham apresentado evidências de associação com a ocorrência de RAM, cerca de 50% das reações ocorreram pelo uso de medicamentos classificados como potencialmente inapropriados aos idosos;

Em conclusão, diante da hipótese testada pelo presente estudo o tempo de internação no CTI e o número de medicamentos utilizados durante o período de internação foram as variáveis identificadas como responsáveis pela ocorrência de RAM em idosos internados em UTI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANGONESI, D.; SEVALHO, G. Atenção Farmacêutica: fundamentação conceitual e crítica para um modelo brasileiro. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 15, p. 3603-3614, 2010. Suplemento 3.

AMERICAN GERIATRICS SOCIETY (AGS). American Geriatrics Society 2019 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: the American Geriatrics Society 2019 Beers Criteria Update Expert Panel. **Journal of the American Geriatrics Society**. p.01–21, 2019.

ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA (AMIB). Comissão de Defesa do Exercício Profissional. **Regulamento técnico para funcionamento de unidades de terapia intensiva** - AMIB, de 24 de abril de 2009. [Internet]. Disponível em: <https://docplayer.com.br/5312071-Regulamento-tecnico-para-funcionamento-de unidades-de-terapia-intensiva-amib.html> Acesso em: 20 jul. 2018.

ANTHES, A. M. et al. Improving adverse drug event detection in critically ill patients through screening intensive care unit transfer summaries. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. v. 22, p. 510-516, 2013.

BEERS, M. H. et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing homes residents. **Archives of Internal Medicine.** v. 151, p. 1825-1832, 1991.

BUCHALLA, C. M.; CARDOSO, M. R. A. Principais desenhos de estudos epidemiológicos. In: José Mendes Aldrighi; Cássia Maria Buchalla; Maria Regina Alves Cardoso (Org.). **Epidemiologia dos agravos à saúde da mulher**. 1ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2005, v. 1, p. 09-25.

BRASIL, Lei n. 57, de 23 de setembro de 2003 (n. 3.561, de 1997, na Casa de Origem). Estatuto do Idoso. **Diário Oficial da União,** Brasília, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Avaliação de tecnologias em saúde:** ferramentas para gestão do SUS. Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guias de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos.** Brasília, DF: Editora do Ministério da Saúde, 2010.

BOUSTANI, M. et al. Impacto of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. **Journal of Aging and Health**. v. 4, n. 3, p. 311-320, 2008.

CANO, F. G., ROZENFELD, S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 25, p. 360-372, 2009. Supplement 3.

CAMARGO, A. L.; FERREIRA, M. B. C.; HEINECK, I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology.** v. 62, p. 143-149, 2006.

CLASSEN, D. C. et al. 'Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. **Health affairs**, v. 30, n. 4, p. 581-589, 2011.

CULLEN, D. et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. **Critical Care Medicine**. v. 25, n. 8, p. 1289-1297, 1997.

DRUGS.COM –on-line. Drug interactions checker. 2019. Copyright 2000-2019. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug_interactions.php?drug_list=2221-0,1074-0>. Acesso em: jan-fev. 2019

EDWARDS, I. R.; ARONSON, J. K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **The Lancet**. v. 356, p. 1255-1259, 2000.

EPIMED MONITOR INTENSIVE CARE UNIT DATABASE®. Características demográficas: distribuição das internações por faixa etária – dados atualizados até 28/02/2019. Disponível em: <http://www.utisbrasileiras.com.br/uti-adulto/caracteristicas-demograficas/#!/distribuicao-das-internacoes-por-faixa-etaria> Acesso em: 08 abr. 2019.

FARCAS, A.; BOJITA, M. Adverse drug reactions in clinical practice: a causality assessment of a case of drug-induced pancreatitis. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**. v.18, n. 3, p. 353-358, 2009.

FUNDAÇÃO DE APOIO AO ENSINO, PESQUISA E ASSISTÊNCIA. **Relatório de atividades 2017.** Disponível em: <http://www.faepa.br/RelatoriosAnuais/Listar>. Acesso em: 16 mar. 2019.

FREITAS, O. et al. O farmacêutico e a farmácia: Uma análise retrospectiva e prospectiva. **Infarma - Ciências Farmacêuticas.** v.14, n. 1/2. p.85-87, 2002.

GALLAGHER, P. et al. STOPP (Screening tool of older person's prescriptions) and START (Screening tool to alert doctors to right treatment) consensus validation. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**. v. 46, n. 2, p. 72-83, 2008.

GALLAGHER, R.M. et al. Development and Inter-Rater Reliability of the Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool. **PLoS ONE**. v. 6, n. 12, p. 1-8, 2011.

GOMES, G. K. A.; AQUINO, J. A.; SANTOS, T. B. E; BALDONI, A.O. Farmacoterapia na geriatria. In: OBRELI NETO, P. R.; BALDONI, A. O.; GUIDONI, C. M.; PEREIRA, L. R. L. (Orgs.) **Farmacoterapia: guia terapêutico de doenças mais prevalentes**. São Paulo: Pharmabooks, 2018. 2 v. p. 391-412.

GRIFFIN, F. A.; RESAR, R. K. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events**.** 2th ed. **IHI Innovation Series white paper**. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement, 2009. Disponível em: < www.IHI.org>. Acesso em: 08 jan. 2015.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. **Relatório de atividades do HCFMRP 2017**. Disponível em:<https://site.hcrp.usp.br/wpcontent/uploads/2017/09/RelatoriodeAtividades_HCRP2017.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2019.

IBM MICROMEDEX ® - On-line. Interações medicamentosas. 2019. Copyright 2019. Disponível em:<https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess?institution=77m2o43r4h56s^8h1s92lk^4adw7hcv^53dh7j^9ab3f3^013sdj&source=deepLink>. Acesso em: jan - fev. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2017**: breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2018. 28 p.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Características gerais dos domicílios e dos moradores 2017**. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/media/com_mediaibge/arquivos/86c0dd01f1cf800ec59fff4e059cdbdc.pdf>. Acesso em: 16 mar. 2019.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS (ISMP). **Desafio global de segurança do paciente medicação sem danos**. Boletim ISMP Brasil. v. 8, n. 1, p. 1-8, 2018.

JOSHUA, L.; DEVI, P.; GUIDO, S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety.** v. 18, p. 639-645, 2009.

LEBRÃO, M. L.; DUARTE, Y. A. **Saúde, bem-estar e envelhecimento – SABE – O projeto Sabe no município de São Paulo**: uma abordagem inicial. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2003. 255 p.

KANE, S. P. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) Calculator. ClinCalc: http://clincalc.com/icumortality/APACHEII.aspx. Updated October 24, 2015. Acesso em: 01 ago. 2016a.

KANE, S. P. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Calculator. ClinCalc: http://clincalc.com/icumortality/SOFA.aspx. Updated March 4, 2017. Acesso em: 01 ago. 2016b.

KANE-GILL, S. L.; DEVLIN, J. W. Adverse drug event reporting in the intensive care unit: a survey of current practices. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 40, p. 1267-1273, 2006.

KANE-GILL, S. L.; FORSBERG, E. A.; VERRICO, M. M.; HANDLER, S. M. Comparison of Three Pharmacovigilance Algorithms in the ICU Setting - A Retrospective and Prospective Evaluation of ADRs. **Drug Safety**. v. 35, n. 8, p. 645-653, 2012.

KANE-GILL, S. L. et al. Clinical practice guideline: safe medication use in the ICU. **Critical Care Medicine**. v. 45, n. 9, p. 877-915, 2017.

KEEGAN, M. T; SOARES, M. O que todo intensivista deveria saber sobre os sistemas de escore de prognóstico e mortalidade ajustada ao risco. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva.** v. 28, n.3, p. 264-269, 2016.

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO). **KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury**.Official Journal of the International Society of Nephrology. v. 2, n. 1, supplement 3, 2012. 141 p.

KNAUS, W. A. et al. APACHE II: a severity of disease classification system. **Critical Care Medicine**. v. 13, n. 10, p. 818-829, 1985.

KRAHENBUHL-MELCHER, A. et al. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. **Drug Safety**. v.30, n. 5, p. 379–407, 2007.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**; v. 33, p.159-174, 1977.

MAZZOLA, P. G. et al. Perfil e manejo de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições de UTI. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v. 2, n. 2, p. 15-19, 2011.

MCHUGH, M. L. Interrater reliability: the kappa statistic. **Biochemia Medica**. v. 22, n. 3, p. 276-282, 2012.

MENDES, E. V. **O cuidado das condições crônicas na atenção primária a saúde: o imperativo da consolidação da estratégia da saúde da família**. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde, 2012. 512 p.

MENEZES, E.B.B. Atenção farmacêutica em xeque. **Revista Pharmacia Brasileira**, v.22, p.28, 2000.

MEYBOOM, R. H.; EGBERTS, A. C. Comparing therapeutic benefit and risk. **Therapie**. V. 54, n. 1, p. 29-34. 1999.

MILLER, R. A. Pharmacy in review (presentation), 1968.

MIRANDA, M. L.; BERSOT, C. D. A.; VILLELA, N. R. Sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular na unidade de terapia intensiva. **Brazilian Journal of Health and Biomedical Sciences.** v. 12, n. 3, p. 102-109, 2013.

MORAZA, L. et al. Linezolid –induced haematological toxicity. **Farmacia Hospitalaria**. v. 39, n. 6, p. 320-332, 2015.

MORENO, R. P. et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. **Intensive Care Medicine**. v. 31, p. 1345-1355, 2005a.

MORENO, R. P. et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Electronic supplementary material. **Intensive Care Medicine**. v. 31, 2005b. 92 p.

NARANJO, C. A.et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical. Pharmacology & Therapeutics**. v. 30, n.2, p. 239-245, 1981.

NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION. **Index for categorizing medication errors**. 2001. Disponível em: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/indexBW2001-06-12.pdf>. Acesso em: 13 janeiro 2015.

NILSSON, L.; PIHL, A.; TAGSJO, M.; ERICSSON, E. Adverse events are common on the intensive care unit: results from a structured record review. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica.** v. 56, p. 959-965, 2012.

O'MAHONY, D. et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. **Age and Ageing**. v. 0, p. 01-06, 2014.

ONDER, G. et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older. **Archives of internal medicine.** v.170, n. 13, p. 1142-1148, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Pharmacovigilance Internationale: the role of hospital. **Report of a WHO meeting**. Geneva: OMS; 1969. (Technical Reports Series, 425).

_____. International drug monitoring: the role of national centers. **Report**. Geneva: OMS; 1972. (Technical Reports Series, 498).

_____. The uses of epidemiology in the study of the elderly. **Report**. Geneva: OMS; 1984. (Technical Reports Series, 706)

_____. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Disponível em: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf> Acesso em: 06 jan. 2015.

_____. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision – version 2016. Disponível em: <https://icd.who.int/browse10/2016/en> Acesso em: 01 jul. 2017.

_____. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD). Disponível em: < https://www.whocc.no/atc_ddd_index/> Acesso em: 01 jul. 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **A importância da farmacovigilância**. Brasília: OPAS; 2005.

OSTINI, F. M. et al. O uso de drogas vasoativas em terapia intensiva. **Medicina, Ribeirão Preto**. v. 31, p. 400-411, 1998.

PAPADOPOULOS, J.; SMITHBURGER, P. L. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: management and pharmacokinetic considerations. **Critical Care Medicine**. v. 38, p. 126-135, 2010. Supplement

PARK, S. et al. Evaluation of adverse drug reactions in medical intensive care units. **European Journal of Clinical Pharmacology.** v. 69, p. 119-131, 2013.

PASSOS, A. D. C.; RUFFINO-NETTO, A. Estudos caso-controle. In: FRANCO, L. J.; PASSOS, A. D. C. (Orgs.). **Fundamentos de Epidemiologia**. Barueri: Manole, 2005. p. 241-257.

PEREIRA, L. B. **Avaliação do consumo de antimicrobianos em um hospital de alta complexidade**. 2017. 122 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

PEREIRA, L. R. L. Da botica à clínica farmacêutica. In: SOARES, L. et al. (Orgs.) **Assistência farmacêutica no Brasil: política, gestão e clínica.** Atuação clínica do farmacêutico. Florianópolis: EdUFSC, 2016. 5 v. p. 91-113.

PEREIRA, L. R. L. A farmácia clínica. In: OBRELI NETO, P. R.; BALDONI, A. O.; GUIDONI, C. M.; PEREIRA, L. R. L. (Orgs.) **Farmacoterapia: guia terapêutico de doenças mais prevalentes** . São Paulo: Pharmabooks, 2018. 2 v. p. 455-465.

PETROVIC, M.; SOMERS, A.; ONDER, G. Optimization of geriatric pharmacotherapy: role of multifaceted cooperation in the hospital setting. **Drugs &Aging**. v. 33, n. 3, p. 179-188, 2016.

PILAU, R.; HEGELE, V.; HEINECK, I. Atuação do farmacêutico clínico em Unidade de Terapia Intensiva Adulto: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v. 5, n. 1, p. 19-24, 2014.

RAPID CRITICAL CARE CONSULT. Prestaciones médicas SCP. 2013. *Simplified Acute Physiology Score III.* Disponível em: <http://www.rccc.eu/ppc/indicadores/saps3.html> Acesso em: 01 ago. 2016.

REIS, A. M. M.; CASSIANI, S. H. B. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 67, p. 625-632, 2011.

ROZICH, J. D.; HARADEN, C. R.; RESAR, R. K. Adverse drug event trigger tool: a pratical methodology for measuring medication related harm. **Quality & safety in health care**. v. 12, p. 194-200, 2003.

RUDIS, M. I.; BRANDL, K. M. Position paper on critical care pharmacy services. Society of Critical Care Medicine and American College of Clinical Pharmacy Task Force on Critical Care Pharmacy Services. **Critical Care Medicine**. v. 28, n. 11, p. 3746-3750, 2000.

SCRIGNOLI, C. P.; TEIXEIRA, V. C. M. C; LEAL, D. C. P. Interações medicamentosas entre fármacos mais prescritos em unidade de terapia intensiva adulta. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 7, n. 2, p. 26-30, 2016.

SERA, L. C.; MCPHERSON, M. L. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. **Clinics in Geriatric Medicine**. v. 28, p. 273-286, 2012.

SEYNAEVE, S. et al. Adverse drug events in intensive care units: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. **American Journal of Critical Care.** v. 20, n. 6, p. 131-140, 2011.

SILVA, C. D.; SILVA JR., M. Estratégias para uso adequado de antibioticoterapia em unidade de terapia intensiva. **Einstein**. v. 13, n. 3, p. 448-453, 2015.

SILVA JR., J. M. et al. Aplicabilidade de escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais brasileiros. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v. 60, n. 1, p. 20-31, 2010.

TANGIISURAN, B. et al. Development and Validation of a Risk Model for Predicting Adverse Drug Reactions in Older People during Hospital Stay: Brighton Adverse Drug Reactions Risk (BADRI) Model. **PLoS ONE.** v. 9, n. 10, p. 1-9, 2014.

TORRES, T. Z. G. Amostragem. In: MEDRONHO, R. A. et al. (Orgs). **Epidemiologia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p. 283-307.

TOSATO, M. et al. Potentially inappropriate drug use among hospitalized older adults: results from the CRIME study. **Age and Ageing**. v. 43, p. 767-773, 2014.

VARALLO, F. R.; MASTROIANNI, P. Farmacovigilância: avaliação do risco/benefício para a promoção do uso seguro de medicamentos. In: _____ (Orgs.) **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013a. p. 13-26.

_____. Fundamentos teóricos em farmacovigilância e promoção do uso racional de medicamentos. In: _____ (Orgs.) **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013b. p. 27-45.

_____. Análise da causalidade ou do grau de imputibilidade das reações adversas a medicamentos. In: _____ (Orgs.) **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013c. p. 59-74.

_____. Métodos em farmacovigilância. In: _____ (Orgs.) **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013d. p. 47-57.

_____. Internações hospitalares e impacto economic dos eventos adversos a medicamentos. In: _____(Orgs.) **Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2013e. p. 75-83.

VARALLO, F. R. et al. Imputation of adverse drug reactions: causality assessment in hospitals. **PLoS ONE**. v. 12, n. 2, p. 01-10, 2017.

VICENT, J. L. et al. The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. **Intensive Care Medicine**. v. 22, p. 707-710, 1996.

VIEIRA, L. B. et al. Interações medicamentosas potenciais em pacientes de unidades de terapia intensiva. **Revista de ciências farmacêuticas básica e aplicada**. v. 33, n. 3, p. 401-408, 2012.

ZAKI, S. A. Adverse drug reaction and causality assessment scales. **Lung India**. v. 28, n. 2, p.152-153, 2011.

APÊNDICE

Apêndice A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Responsável legal)

Título do Projeto: **Avaliação de fatores de risco para o desenvolvimento de reações adversas a medicamentos em idosos internados em unidade de terapia intensiva: estudo caso-controle**
Orientador do Projeto: *Prof. Dr. Leonardo R. L. Pereira* Pesquisadora Responsável: *Fabiana Angelo Marques*

LEIA COM ATENÇÃO
A pessoa pela qual o senhor (a) é responsável está sendo convidado a fazer parte voluntariamente de uma pesquisa. Antes de dar seu consentimento como responsável legal do participante, por favor, leia o que está escrito a seguir e peça qualquer esclarecimento que julgar necessário para o seu entendimento.

OBJETIVO DA PESQUISA
Este estudo tem por objetivo avaliar a presença de possíveis efeitos indesejáveis relacionados ao uso de medicamentos, além de outros problemas que diminuam a segurança na utilização dos mesmos. A pesquisa pretende realizar uma investigação sobre os medicamentos que o paciente utiliza e identificar os fatores que podem levar a ocorrência destes efeitos indesejáveis relacionados ao uso de medicamentos durante a internação na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, visto que as reações adversas a medicamento apresentam elevada incidência no ambiente hospitalar, principalmente entre pacientes idosos.

PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS DURANTE A PESQUISA
Caso o senhor (a) autorize a pessoa, pela qual é responsável, a participar desta pesquisa, será realizada apenas a coleta de informações disponíveis em prontuário do paciente (eletrônico e físico), tais como: problemas de saúde, medicamentos utilizados, dados sobre seu estado de saúde, dados socioeconômicos e demográficos, resultados de exames e efeitos inesperados durante o período de internação do paciente na Unidade de Terapia Intensiva, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Não será modificado nenhum procedimento realizado pelos médicos e/ou demais profissionais de saúde.

RISCOS E DESCONFORTOS
Os riscos envolvidos com a pesquisa são mínimos, tais como perda do sigilo das informações do prontuário médico, contudo o pesquisador assume a responsabilidade e se compromete com o total sigilo das informações. Esta pesquisa não oferece riscos adicionais e não alterará a rotina de tratamento e atendimento a saúde.

CUSTOS
A participação na pesquisa não irá gerar nenhum custo ou compensação financeira ao paciente ou ao senhor (a).

LIBERDADE DE PARTICIPAÇÃO OU RETIRADA DO CONSENTIMENTO
A participação neste estudo é totalmente voluntária. Se o senhor (a) não autorizar o paciente a participar, isto não causará qualquer situação desconfortável ou prejuízo na forma como ele recebe o tratamento. Além disto, o senhor (a) a qualquer momento poderá não autorizar o paciente a participar desse estudo ou mesmo desistir da permissão, desde que comunique a pesquisadora ou o Comitê de Ética em Pesquisa, sem qualquer custo e prejuízo à sua pessoa, ao paciente ou a continuidade do tratamento dele na instituição.

PRIVACIDADE E ACESSO DOS DADOS
O senhor (a) terá a garantia do sigilo dos dados do paciente o que assegura a privacidade dele quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Os resultados do estudo serão publicados em revistas e/ou congressos científicos, mas em hipótese alguma será exposto o nome dos participantes e a identidade do paciente permanecerá anônima. Ao término do estudo você poderá receber por e-mail o resultado final da pesquisa (não será enviado os resultados individuais), mantendo-se o devido sigilo dos dados fornecidos, desde que informe seu endereço eletrônico no espaço abaixo reservado para este fim. Serão cumpridas as regulamentações da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

DIREITO AS INFORMAÇÕES E PESSOAS PARA CONTATO
Para responder a qualquer pergunta e eventuais esclarecimentos relativos ao estudo, o senhor (a) pode entrar em contato com os pesquisadores Fabiana Angelo Marques e Leonardo Regis Leira Pereira no Departamento de

Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, pelo telefone (16) 3315-0254. Para responder dúvidas sobre os direitos do paciente como voluntário que participa de uma pesquisa, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, pelo telefone (16) 3315- 4213 ou 3315-4216.

CONSENSO INFORMADO

Este consenso informado contém importantes informações que lhe permite decidir se deseja autorizar a participação do paciente neste estudo. É necessário haver a sua concordância para que o paciente seja incluído na pesquisa, e sua desistência implicará na exclusão dos dados fornecidos.

Pode ser que este documento denominado TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entenda. Por favor, peça à responsável pela pesquisa para explicar qualquer palavra ou qualquer informação que o senhor (a) não entenda claramente. Qualquer dúvida relativa à permissão ou a pesquisa poderá ser esclarecida a qualquer momento (antes, durante ou após a participação do paciente na coleta dos dados).

Eu_____RG: _____, Grau de parentesco (pai, tutor, cuidador etc.):_____ e-mail _____ autorizo a abordagem do sujeito de pesquisa a participar do estudo da pesquisadora Fabiana Angelo Marques, sob orientação do Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira (FCFRP – USP).

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA:

Eu li e compreendi a informação apresentada neste documento e tive a oportunidade para fazer perguntas ao investigador responsável pelo presente estudo e todas as minhas perguntas foram respondidas. Entendo que eu sou livre para autorizar ou não a participação do paciente, e que posso interromper a qualquer momento a autorização sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito. Eu receberei uma via assinada e datada deste documento.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do responsável legal:_____

Fabiana Angelo Marques
Farmacêutica - Pesquisadora Responsável

Para maiores esclarecimentos, entrar em contato com:

Fabiana Angelo Marques: *Tel:(16) 3315-0254 / (17) 98144-0711. E-mail: fabianamarques@usp.br.*
Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica - CPAFF
Avenida do Café, s/n, CEP: 14030-070. Monte Alegre - Ribeirão Preto/SP.

Comitê de Ética em Pesquisa da FCFRP-USP: *Tel: (16) 3315-4213 ou (16) 3315-4216.*
E-mail:cep@fcfrp.usp.br.
Avenida do Café, s/n, CEP: 14040-903. Monte Alegre - Ribeirão Preto/SP.

ANEXOS

Anexo A – Ofício de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. CEP/FCFRP nº. 045/2015
kms

Ribeirão Preto, 24 de agosto de 2015.

À pós-graduanda
Fabiana Angelo Marques
Orientador: Prof. Dr. Leonardo Regis Leira Pereira
FCFRP/USP

Prezados Pesquisadores,

Informamos que o projeto de pesquisa intitulado "**AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM IDOSOS INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: ESTUDO CASO-CONTROLE.**", apresentado por Vossa Senhoria a este Comitê, Protocolo **CEP/FCFRP nº. 382** foi aprovado *ad referendum* do Comitê de Ética em Pesquisa em 25/06/2015 e referendado na 145ª reunião ordinária, realizada em 21/08/2015.

Lembramos que, de acordo com a Resolução 466/2012, item IV.5, letra d, o TCLE deverá "ser elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela(s) pessoa(s) por ele delegada(s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha. Em ambas as vias deverão constar o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local".

Informamos que deverá ser encaminhado ao CEP o relatório final da pesquisa em formulário próprio deste Comitê, bem como comunicada qualquer alteração, intercorrência ou interrupção do mesmo, tais como eventos adversos e eventuais modificações no protocolo ou nos membros da equipe, através da interposição de emenda na Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

PROFª. DRª. CLENI MARA MARZOCCHI MACHADO
Coordenadora do CEP/FCFRP

Avenida do Café S/N - Monte Alegre – CEP 14040-903 – Ribeirão Preto – SP
Comitê de Ética em Pesquisa – cep@fcfrp.usp.br
Fone: (16) 3315-4213 ou 3315-4216 – Fax: (16) 3315-4892

Anexo B – Aprovação da instituição coparticipante do projeto

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

HC FMRP-USP RIBEIRÃO PRETO

Ribeirão Preto, 10 de Agosto de 2015

Projeto de pesquisa: "AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM IDOSOS INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA: ESTUDO CASOCONTROLE."

Pesquisador responsável: Fabiana Angelo Marques

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP

"O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas co-responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar".

Ciente e de acordo:

Drª Marcia Guimarães Villanova
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - HCFMRP-USP

Prof. Dr. Eduardo Barbosa Coelho
Coordenador Técnico Científico da Unidade de Pesquisa Clínica – HCFMRP-USP

Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil/CONEP nº 5440
(016) 3602-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

Anexo C - Algoritmo de Causalidade de Naranjo

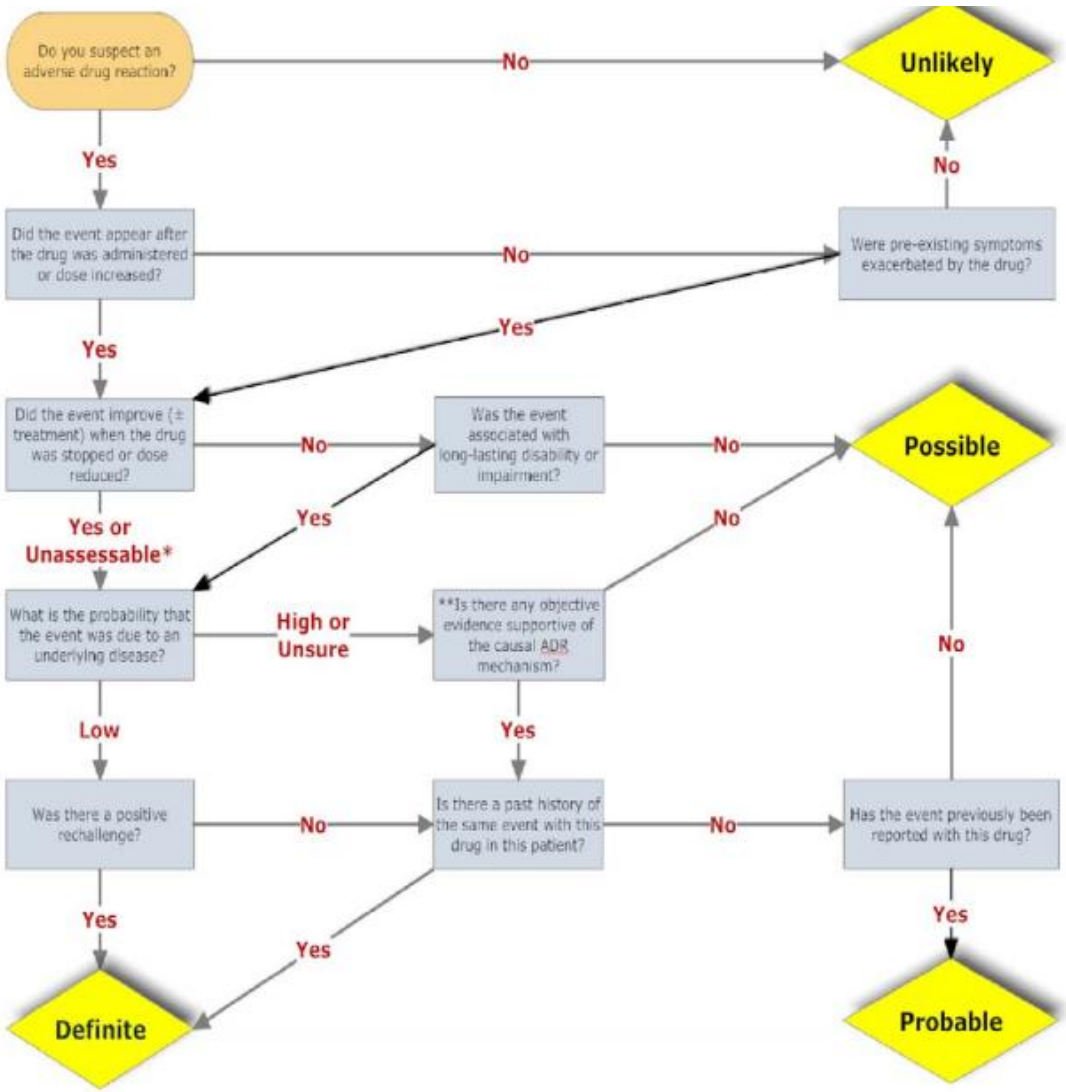
Classificação da Causalidade				
Questões	**Sim**	**Não**	**Desconhecido**	**Soma**
1. Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	**+ 1**	**0**	**0**	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	**+ 2**	**- 1**	**0**	
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	**+ 1**	**0**	**0**	
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	**+ 2**	**-1**	**0**	
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	**- 1**	**+2**	**0**	
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	**- 1**	**+1**	**0**	
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	**+ 1**	**0**	**0**	
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	**+ 1**	**0**	**0**	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo	**+ 1**	**0**	**0**	
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	**+ 1**	**0**	**0**	

Somatório	**Causalidade**
9 ou +	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou -	Duvidosa

Anexo D- Escala de análise da causalidade da RAM da OMS

Causalidade	Características
Definida	Reação com razoável sequencia cronológica a partir da administração do medicamento ou obtenção de níveis séricos ou tissulares e resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito. É confirmada pela melhora ao se suspender o medicamento e pelo reaparecimento ao se repetir a exposição.
Provável	Reação com razoável sequencia cronológica a partir da administração do medicamento ou obtenção de níveis séricos ou tissulares e resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito. Não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente.
Possível	Reação com razoável sequencia cronológica a partir da administração do medicamento ou obtenção de níveis séricos ou tissulares e resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito podendo, entretanto, ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou outras terapêuticas concomitantes.
Condicional	Reação com razoável sequencia cronológica a partir da administração do medicamento ou obtenção de níveis séricos ou tissulares e não resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito não podendo, entretanto ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas.
Duvidosa	Qualquer reação que não segue os critérios acima.

Anexo E – Liverpool ADR causality assessment tool



*Unassessable refers to situations where the medicine is administered on one occasion (e.g. Vaccine), the patient receives intermittent therapy (e.g. Chemotherapy), or is on medication which cannot be stopped (e.g. Immunosuppressants)

** Examples of objective evidence: positive laboratory investigations of the causal ADR mechanism (not those merely confirming the adverse reaction), supra-therapeutic drug levels, good evidence of dose-dependent relationship with toxicity in the patient