



ALINE TEOTONIO RODRIGUES

**“ANÁLISE DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM
PRESCRIÇÕES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS – HC UNICAMP: IMPORTÂNCIA DA
FARMÁCIA CLÍNICA EM TERAPIA INTENSIVA”**

***“DRUG INTERACTION ANALYSIS IN MEDICAL PRESCRIPTIONS
AT THE INTENSIVE CARE UNIT (ICU) FROM HOSPITAL DAS
CLÍNICAS (HC, UNICAMP): RELEVANCE OF CLINICAL
PHARMACY IN INTENSIVE CARE UNIT (ICU)”***

Campinas

2013



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

ALINE TEOTONIO RODRIGUES

**“ANÁLISE DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM
PRESCRIÇÕES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS – HC UNICAMP: IMPORTÂNCIA DA
FARMÁCIA CLÍNICA EM TERAPIA INTENSIVA”**

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Priscila Gava Mazzola

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas para obtenção de título de Mestre em Ciências Médicas, área de concentração em Ciências Biomédicas.

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA
DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA ALINE TEOTONIO
RODRIGUES E ORIENTADA PELA PROF(a). DR(a). PRISCILA
GAVA MAZZOLA.**

Assinatura do Orientador

Campinas

2013

iii

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

R618a Rodrigues, Aline Teotonio, 1984-
Análise de interações medicamentosas em
prescrições de unidade de terapia intensiva do Hospital
das Clínicas - HC Unicamp : importância da farmácia
clínica em terapia intensiva / Aline Teotonio Rodrigues. --
Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Priscila Gava Mazzola.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Interações de medicamentos. 2. Cuidados
críticos. 3. Uso de medicamentos. I. Mazzola, Priscila
Gava, 1979-. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Drug interaction analysis in medical prescriptions at the Intensive Care Unit (ICU) from Hospital das Clínicas (HC, Unicamp): Relevance of Clinical Pharmacy in Intensive Care Unit (ICU).

Palavras-chave em inglês:

Drug interactions

Critical care

Drug utilization

Área de concentração: Ciências Biomédicas

Titulação: Mestra em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Priscila Gava Mazzola [Orientador]

Célia Regina Garlipp

Diogo Pilger

Data da defesa: 05-02-2013

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ALINE TEOTONIO RODRIGUES

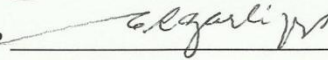
Orientador (a) PROF(A). DR(A). PRISCILA GAVA MAZZOLA

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). PRISCILA GAVA MAZZOLA



2. PROF(A). DR(A). CÉLIA REGINA GARLIPP



3. PROF(A). DR(A). DIOGO PILGER



Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas

Data: 05/02/2013

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, meus primeiros mestres, Alice e Edicler, que em sua simplicidade e intuição ensinaram-me as bases fundamentais para qualquer aprendizado, como caráter, honra e bondade... Mostrando com seu exemplo a importante diferença entre conhecimento e sabedoria.

AGRADECIMENTOS

À minha família, que constitui minha verdadeira força motriz, minha rede de segurança e proteção, que me dá a coragem para nunca desistir de lutar por meus sonhos. Porque sem ela este trabalho não seria possível, eu não faria metade do que já fiz, e nada teria a mesma graça e magia.

Aos meus amigos, por serem meu descanso na loucura. Pelo crescimento e aprendizado que cada um me proporciona. Entre eles agradeço em especial a Aline Cruz e Larissa Saito, pelo carinho, pela paciência e companheirismo diários durante esses dois anos de trabalho, em que se tornaram minhas irmãs de coração. À Claudia Serafim, por ter se tornado uma grande irmã de caminhada e ao Diego Teixeira, pelo apoio, paciência, atenção e por me ajudar com meu computador tantas vezes, colaborando indiretamente para este trabalho.

Agradeço ainda aos meus primeiros alunos, Daniela, Karina, Lucas e Rodrigo, por me ajudarem a ter certeza de que dar aulas é a escolha profissional que me fará acordar sempre com alegria para trabalhar.

Às alunas e amigas queridas do grupo de pesquisa em Atenção Farmacêutica e Farmácia Clínica da UNICAMP e à Janaina Arten, por tornarem todos os nossos trabalhos possíveis e sempre mais divertidos.

A toda a equipe da UTI adulto do HC-UNICAMP, por sua colaboração, receptividade e carinho. Em especial ao Dr. Antonio Luis Eiras Falcão, por ter possibilitado que este projeto se realizasse e por fazer deste desafio uma experiência inigualável de aprendizado e crescimento.

Às farmacêuticas, aos técnicos, estagiários e demais profissionais do serviço de farmácia do HC-UNICAMP, por seu apoio e companheirismo durante a

realização desta pesquisa e à Mécia de Marialva, por sua colaboração fundamental para este trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Patrícia Moriel, por seu exemplo profissional e pessoal, por seu carinho, por sua generosidade em contribuir com este projeto e principalmente, por sua amizade tão preciosa, nestes quatro anos de convivência.

Aos estatísticos da Câmara de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, por sua fundamental contribuição para este trabalho.

Ao CNPQ e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Fapesp por seu apoio financeiro na forma de bolsa de mestrado.

Aos professores que compõe a banca examinadora deste trabalho, por seu tempo, atenção e dedicação. Em especial à Prof^a. Dr^a. Célia Regina Garlipp, por seu carinho em me acompanhar desde meu trabalho de conclusão de curso.

E finalmente, à Prof^a. Dr^a. Priscila Gava Mazzola. Por ser meu exemplo de “mestra”, de educadora, de pesquisadora, de mãe... Por confiar em mim nos últimos quatro anos, acreditando quando eu desacreditava, descomplicando quando eu complicava, fazendo do nosso trabalho algo fluido e motivador. Por ter sido fundamental nas minhas escolhas profissionais... Por sua amizade, seu companheirismo, sua orientação e, sobretudo, por seu carinho, eu agradeço e sempre agradecerei por estar em minha vida.

“Se uma rosa de amor tu guardaste
bem no teu coração;
Se a um Deus supremo e justo
endereçaste, tua humilde oração;
Se com a taça erguida,
cantaste, um dia, teu louvor à vida;
Tu não viveste em vão...”

Omar Kayyan

RESUMO

A incidência de interações medicamentosas em prescrições de unidades de terapia intensiva (UTI) é conhecidamente superior ao número de interações observado em outros setores hospitalares. O nível de complexidade tecnológica desta unidade, o elevado número de medicamentos a que os pacientes estão expostos e as dificuldades inerentes aos cuidados críticos são fatores que evidenciam a necessidade de elaborada avaliação da farmacoterapia utilizada em medicina intensiva. A atuação do farmacêutico clínico, composta entre outros fatores, pelo rastreamento e detecção de interações medicamentosas potenciais teóricas (IMPT), pode ser vista como uma colaboração importante para a qualidade do serviço e mais uma contribuição para a segurança no uso dos medicamentos em UTI. Este estudo baseia-se na avaliação de uma amostragem de prescrições médicas de UTI e tem por objetivo avaliar a incidência de IMPT em prescrições feitas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital da rede pública de saúde (Hospital de Clínicas – UNICAMP), quantificá-las e classificá-las quanto ao seu grau de severidade, traçando com isso um perfil das IMPT presentes nas prescrições deste setor. No período de janeiro a dezembro de 2011 foram avaliadas prescrições de 369 pacientes, todos maiores de 18 anos, média de idade de $57,03 \pm 14,62$, internados por mais de 24 horas na UTI adulto. Foram prescritos no período avaliado 205 diferentes tipos de medicamentos, média de $13,04 \pm 4,26$ por prescrição. Entre as prescrições avaliadas 89% apresentaram interações medicamentosas potenciais teóricas, obtendo-se uma média por prescrição de $5,00 \pm 5,06$. Os 405 tipos de IMPT observadas nas prescrições foram classificadas, utilizando a base de dados Micromedex[®], destacando-se a prevalência das IMPT moderadas e graves, presentes em 74% e 67% das prescrições, respectivamente. Além dos dados relativos ao perfil farmacoterapêutico da UTI em estudo, foi observada ainda na pesquisa correlação estatisticamente significativa entre as IMPT e tempo de internação em UTI dos pacientes e o número de medicamentos prescritos. Os resultados encontrados contribuem para o delineamento do perfil de risco relativo às IMPT em terapia intensiva, demonstrando que há uma elevada incidência de interações medicamentosas potenciais moderadas em prescrições de UTI. Ressalta-se com ele a necessidade de atuação do farmacêutico clínico nesta área, a fim de contribuir com a equipe multidisciplinar na redução de riscos provenientes da terapia medicamentosa.

Palavras Chave: Interações de Medicamentos, Cuidados Críticos, Uso de Medicamentos

ABSTRACT

Abstract

The incidence of drug interactions in prescriptions of intensive care units (ICU) is known to exceed the number of interactions than the observed in other hospital settings. The level of technological complexity of this unit, the elevated number of drugs to which patients are exposed and the difficulties inherent in critical care are factors that highlight the need for elaborated evaluation of pharmacotherapy used in intensive care medicine. The role of the clinical pharmacist, composed among other factors, by tracking and detection of theoretical potential drug interactions (TPDI), can be seen as an important contribution to the quality of service and as another security barrier to the use of medication in the ICU. This study is based on the evaluation of a sample of medical prescriptions of ICU and aims to assess the existence of theoretical potential drug interactions in prescriptions made in the Intensive Care Unit (ICU) of a public health hospital (Clinic Hospital - UNICAMP), to quantify and classify them as to their degree of severity, tracing with it a profile of present TPDI in this setting. From January to December 2011, prescriptions of 369 patients were evaluated, all over 18 years old, mean age of 57.03 ± 14.62 , hospitalized for more than 24 hours in adult ICU. Two hundred five different types of drugs were prescribed in the study period, average of 13.04 ± 4.26 per prescription. Among the evaluated prescriptions, 89% presented theoretical potential drug interactions, resulting in an average of 5.00 ± 5.06 per prescription. The 405 types of observed TPDI in the prescriptions were classified using database Micromedex®, highlighting the prevalence of moderate and severe TPDI present in 74% and 67% of prescriptions, respectively. In addition to the data on pharmacotherapeutic profile of ICU under study, it was observed in the survey statistically significant correlation between TPDI and duration of hospital stay in the ICU and the number of prescription drugs. The results contribute to design the relative risk profile of TPDI in intensive care, showing that there is a high incidence of moderate potential drug interactions in prescriptions of ICU. The results emphasized the need for performance of the clinical pharmacist in this area, in order to contribute to the multidisciplinary team to reduce risks from drug therapy.

Keywords: Drug Interactions, Critical Care, Drug Utilization.

Lista de Siglas e Abreviaturas

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCP.....	<i>American College of Clinical Pharmacy</i>
AMIB.....	Associação de Medicina Intensiva Brasileira
ANVISA.....	Agencia Nacional de Vigilância Sanitária
CEP.....	Comitê de Ética em Pesquisa
CYP450.....	Citocromo P50
ESCP.....	<i>European Society of Clinical Pharmacy</i>
HC.....	Hospital de Clínicas
IMPT.....	Interação Medicamentosa Potencial Teórica
IOM.....	<i>Institute of Medicine</i>
SCCM.....	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SUS.....	Sistema Único de Saúde
UTI.....	Unidade de Terapia Intensiva
RDC.....	Resolução da Diretoria Colegiada

Lista de Tabelas e Figuras

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Classificação de Severidade de Interações Medicamentosas.....	59
Tabela 2: Dados Demográficos do grupo de estudo.	67
Tabela 3: Medicamentos relacionados a parâmetros de monitoramento prioritário em terapia intensiva.	68
Figura 1 – Medicamentos prevalentes no estudo e suas frequências no total de prescrições analisadas.	70
Tabela 4: Distribuição quantitativa, total e por classe, das IMPT observadas no estudo.	71
Figura 2 – Tipos de IMPT prevalentes no estudo e sua frequência no total de prescrições analisadas.	72
Figura 3: Número de IMPT Contraindicadas observadas nas prescrições do estudo.	73
Figura 4: Dez tipos de IMPT Importantes prevalentes nas prescrições do estudo.	73
Figura 5: Dez tipos de IMPT Moderadas prevalentes nas prescrições do estudo.	74
Tabela 5: Características e frequência (%) das IMPT Contraindicadas, Importantes e Moderadas prevalentes nas prescrições estudadas.	75
Figura 6: Medicamentos mais frequentemente envolvidos em IMPT presentes nas prescrições do estudo, separadas por classe de severidade.	76
Figura 7: Tendência de aumento significativo para o total de IMPT observadas ao longo dos 4 trimestres de estudo (P=0.008).	77
Figura 8: Tendência de aumento significativo para o total de IMPT Importantes observadas ao longo dos 4 trimestres de estudo (P=0.013).	78

Figura 9: Tendência de aumento significativo para o total de IMPT Moderadas observadas ao longo dos 4 trimestres de estudo (P=0.026).	78
Figura 10: Variação da frequência de IMPT contraindicadas, envolvendo o medicamento metoclopramida, ao longo dos trimestres de estudo.....	79
Figura 11: Frequência de prescrição do medicamento metoclopramida ao longo dos trimestres de estudo.	79
Tabela 6: Correlação do número de IMPT, total e por classe, com a idade dos pacientes, seu tempo de internação e o número de medicamentos prescritos.	80
Figura 12: Correlação significativa entre o número de medicamentos por prescrição e o número de IMPT observadas (p<0,001).	81

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	vii
AGRADECIMENTOS.....	ix
EPÍGRAFE.....	xi
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xvii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xxi
LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	xxiii
1- INTRODUÇÃO	27
1.1 FARMÁCIA CLÍNICA	29
1.2 FARMÁCIA CLÍNICA EM TERAPIA INTENSIVA.....	34
1.3 QUALIDADE E SEGURANÇA EM TERAPIA INTENSIVA.....	37
1.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UTI	43
2- OBJETIVOS	49
2.1 OBJETIVOS GERAIS	51
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51
3- MÉTODOS	53
3.1 PROSPECTO GERAL	55
3.2 SUJEITOS.....	55
3.2.1 Critérios de Inclusão	56
3.2.2 Critérios de Exclusão.....	56
3.3 METODOLOGIA.....	56
3.3.1 Classificação de Severidade e Caracterização das Interações	58
3.4 FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	61

4- RESULTADOS	65
4.1 PERFIL DEMOGRÁFICO	67
4.2 PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO DA UTI ESTUDADA.....	68
4.3 PERFIL DESCRITIVO DAS IMPT OBSERVADAS	70
4.4 ANÁLISE DE TENDÊNCIA DE IMPT ENTRE TRIMESTRES	77
4.5 CORRELAÇÃO DAS IMPT COM TEMPO DE INTERNAÇÃO E NÚMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS	80
5- DISCUSSÃO	83
5.1 PERFIL DEMOGRÁFICO E FARMACOTERAPÊUTICO DA UTI EM ESTUDO.....	85
5.2 PERFIL QUANTITATIVO E DESCRITIVO DAS IMPT OBSERVADAS	88
5.3 VARIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE IMPT AO LONGO DOS TRIMESTRES DE ESTUDO	92
5.4 CORRELAÇÃO DAS IMPT COM TEMPO DE INTERNAÇÃO E NÚMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS	95
5.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	95
5- CONCLUSÕES	97
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101
7- ANEXOS	113
8.1. ANEXO I – PARECER CEP	115

1- INTRODUÇÃO

1.1 FARMÁCIA CLÍNICA

Farmácia Clínica é a ciência da saúde cuja responsabilidade é assegurar que o uso de medicamentos seja seguro e apropriado, promovendo saúde, bem estar e prevenção de doenças. O farmacêutico clínico configura-se como um profissional especializado, plenamente capaz de realizar coletas de dados clínicos e científicos e estabelecer interações multiprofissionais(1).

Esta definição de Farmácia Clínica, publicada pelo *American College of Clinical Pharmacy* em 2008, reflete as características dessa área da profissão farmacêutica no atual contexto de saúde humanizada, com prioridade estabelecida na segurança e na qualidade dos serviços oferecidos ao paciente. A Farmácia Clínica é um conceito relativamente novo, que teve maior definição na década de 70, quando diante das transformações tecnológicas e sociais, a profissão farmacêutica iniciou um processo de retomada de valores, tendendo à realocação deste profissional como membro da equipe de saúde (1-3). As principais associações internacionais de farmácia clínica datam sua fundação neste período, tanto o *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP), principal órgão americano responsável pela formação de farmacêuticos clínicos, quanto a *European Society of Clinical Pharmacy* (ESCP), associação europeia que objetiva a divulgação e o desenvolvimento da área na Europa, datam suas fundações em 1979 (2, 4).

Há um importante marco na história da farmácia na década de 90, com o desenvolvimento da Atenção Farmacêutica e sua influência sobre a Farmácia Clínica, estabelecendo o contexto filosófico de ambas com a atenção focada no bem estar do paciente, sua segurança e qualidade de vida. As duas áreas

passaram a ser conhecidas pela atuação do profissional farmacêutico no cuidado ao paciente, compartilhando a responsabilidade por garantir a segurança e a efetividade da terapia medicamentosa, assumindo papel fundamental nas equipes multidisciplinares de saúde (2, 5, 6). Apesar disso, há ainda muito a ser feito quanto às definições dessas áreas, existem lacunas que deverão ser sanadas com o tempo e com a participação dos profissionais e associações envolvidos em seu desenvolvimento. Como exemplo desta problemática podemos citar a discussão em torno dos conceitos de Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica, que muitas vezes dissociam estas duas áreas, desconsiderando que sua origem e filosofia são comuns e complementares. Tais instabilidades são inerentes ao tempo de desenvolvimento das áreas, ambas relativamente novas, à necessidade de consensos entre associações profissionais e de definição das atividades práticas de cada uma (7).

O termo *Pharmaceutical Care* (traduzido no Brasil como Atenção Farmacêutica) teve destaque na literatura científica em 1990, descrito por Hepler e Strand, como “*a provisão responsável do tratamento farmacológico com o objetivo de alcançar resultados satisfatórios na saúde, melhorando a qualidade de vida do paciente*” (5). Desde esta data houve um promissor crescimento nestas duas áreas, sendo hoje notável o interesse de instituições públicas e privadas pela implementação de ações de farmácia clínica e de atenção farmacêutica em seus serviços de saúde (2, 6-8).

O reflexo da necessidade atual de desenvolvimento da área clínica está no fato de que dentro dos sistemas de saúde o profissional farmacêutico tem um

papel chave nas ações de qualidade e segurança da terapia medicamentosa fornecida aos pacientes. Ele representa uma das contribuições para a segurança no uso dos medicamentos, podendo identificar, corrigir ou reduzir possíveis riscos associados à terapêutica (9-11). Diversos estudos demonstraram diminuição significativa do número de erros de medicação em instituições nas quais farmacêuticos realizaram intervenções junto ao corpo clínico. Estes estudos reforçam a ideia de que a intervenção farmacêutica, ao reduzir o número de eventos adversos, aumenta a qualidade assistencial e diminui custos hospitalares (11-17).

O *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP) estima que, para cada US\$ 1,00 investido em um profissional farmacêutico, a instituição de saúde ganha US\$ 16,70, em intervenções de farmacoeconomia (18). Após a publicação de duas revisões sobre a economia envolvida com o desenvolvimento da farmácia clínica nas últimas décadas (a primeira publicação fez referência ao período de 1988-1995, enquanto a segunda referiu-se ao período de 1996-2000) a associação americana conseguiu demonstrar o caráter farmacoeconômico positivo inerente a essa área e ainda a correlação principal entre as intervenções farmacêuticas e a prevenção de eventos adversos a medicamentos gerando economia às instituições de saúde (18, 19). Outros estudos demonstram que a economia obtida pela implementação de serviços de farmácia clínica é real e significativa para os orçamentos hospitalares (14, 20, 21). Uma revisão sobre o tema, publicada por Rijdt e colaboradores, em 2008, discute tais evidências e

ainda a necessidade de novas pesquisas, com metodologias mais robustas para aumentar a confiabilidade dos resultados encontrados (22).

A produção científica relacionada à Farmácia Clínica cresceu significativamente nos últimos anos, o que demonstra o crescimento rápido da área. Grande parte dessas publicações apresenta limitações em suas metodologias, o que é facilmente justificável pelo pouco tempo de desenvolvimento da área (22). Cabe dizer que tais pesquisas possuem alta relevância científica e representam registros fundamentais para o constante aperfeiçoamento e atualização dos profissionais e para o desenvolvimento de desenhos de estudo mais elaborados. Destacando-se ainda o farmacêutico clínico como profissional largamente associado à pesquisa e à coleta de dados científicos de qualidade (23).

A importância da farmácia clínica para os serviços de saúde, contribuindo na prevenção de erros de medicação e eventos adversos evitáveis, reduzindo custos e assegurando metas de qualidade e segurança no uso dos medicamentos está descrita em diversas publicações, reforçando a necessidade de desenvolvimento da área para que se obtenha resultados cada vez melhores na humanização da saúde (8, 11, 24). Por ser considerada uma área ainda em construção, a Farmácia Clínica tem tido destaque nos países da América do Norte e da Europa, mas é pouco implementada em países emergentes, como o Brasil (2-4, 6, 24). Sendo urgente sua solidificação e desenvolvimento nessas regiões, justamente por representar uma contribuição significativa para a atualização e

qualificação dos sistemas de saúde locais, proporcionando maior qualidade aos serviços e melhores resultados farmacoeconômicos (3).

Atualmente, o Brasil conta com o maior sistema de saúde pública do mundo, sendo que as últimas décadas representaram grandes avanços em sua construção e na solidificação de suas diretrizes. Apesar disso, a Farmácia Clínica no Sistema Único de Saúde/SUS é ainda incipiente, necessitando de esforços conjuntos para seu desenvolvimento. A publicação do decreto 7508, de 28 de junho de 2011, que regulamenta a Lei 8080/90, animou os conselhos da classe farmacêutica, por representar uma possibilidade real de incentivo à implementação da Farmácia Clínica no SUS nos próximos anos (25). Uma importante contribuição para a construção de uma nova visão dos serviços de assistência farmacêutica e farmácia hospitalar no Brasil vem da publicação do livro “As redes de atenção à saúde”, no qual Eugênio Vilaça Mendes, professor, sanitaria e um dos idealizadores do SUS, ressalta que a Farmácia Clínica é um dos dois grandes componentes do sistema de assistência farmacêutica, figurando ao lado da logística dos medicamentos como um dos pontos fundamentais a ser observado na solidificação dos sistemas de assistência farmacêutica e na construção das redes de atenção à saúde. Esta publicação norteia as discussões referentes ao cumprimento dos princípios e diretrizes do SUS e acena como uma promissora evidência de que a Farmácia Clínica deve constar na pauta das futuras mudanças no sistema de saúde brasileiro (3).

Destaca-se ainda o fato de que os princípios e diretrizes do sistema de saúde brasileiro já dialogam abertamente sobre a centralização do cuidado no

paciente. Os conceitos trazidos pelo SUS apresentam-se como um terreno promissor para o desenvolvimento de modelos de Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica que pautem-se em seus princípios originais, voltados para a visão holística do paciente e para os compromissos éticos e sociais do profissional de saúde (5). Desta forma, desenha-se uma perspectiva animadora para a farmácia no Brasil, sendo necessário salientar que é por meio de contribuições acadêmicas e profissionais, registrando e publicando os resultados obtidos por cada modelo de ação desenvolvido na área, é que podemos contribuir para que ela se torne realidade.

1.2 FARMÁCIA CLÍNICA EM TERAPIA INTENSIVA

Nas últimas décadas a Farmácia Clínica desenvolveu-se positivamente, passando a ser vista como uma área que prepara profissionais farmacêuticos para assumir seu papel como membro indispensável das equipes multidisciplinares de cuidados e atenção aos pacientes. Em 1980 teve início o processo de especialização de farmacêuticos clínicos em cuidados críticos, capacitando tais profissionais para trabalhar nas equipes multidisciplinares de terapia intensiva (26, 27). A solidificação desta especialização ocorreu em 1989, com a criação do departamento de Farmácia Clínica e Farmacologia na *Society of Critical Care Medicine* (SCCM), a maior organização internacional de cuidados críticos, reconhecendo o profissional farmacêutico como membro essencial da equipe multidisciplinar de cuidado intensivo (26, 27).

A prática da Farmácia Clínica em terapia intensiva teve uma evolução significativamente rápida desde a década de 80, com o profissional farmacêutico passando a compor as equipes intensivistas da maior parte dos hospitais americanos e de boa parte das instituições europeias, tendo seu caráter como agente de prevenção de eventos adversos a medicamentos e de erros de medicação reconhecido em diversas publicações (11, 24, 27, 28). Para delinear protocolos de qualidade para os serviços de Farmácia Clínica o ACCP e a SCCM publicaram, em 2000, um artigo de posicionamento sobre os serviços farmacêuticos em cuidados críticos, definindo com ele os níveis de atenção e o papel do farmacêutico no cuidado de pacientes críticos (26). Destaca-se o fato de que nesta publicação e em várias outras, posteriores, encontra-se o título “*critical care pharmacist*”, que pode ser traduzido como “farmacêutico de cuidados críticos”, ou, mais adequadamente, como “farmacêutico intensivista”, o que estabelece este profissional como um membro efetivo das equipes de cuidados críticos, reconhecendo sua especialização em terapia intensiva (11-13, 15, 26, 27).

A padronização das ações de Farmácia Clínica em Unidades de Terapia Intensiva varia de acordo com o nível de atenção e as características de cada instituição (26). Foram então estabelecidos três níveis de atividades para o farmacêutico intensivista, definindo como “Fundamentais” as atividades diretamente ligadas ao acompanhamento da farmacoterapia e da segurança do paciente com relação ao seu tratamento. Como atividades “Desejáveis” encontram-se aquelas ligadas à ação do farmacêutico junto à equipe e ao acompanhamento clínico dos pacientes, como participação das reuniões

multidisciplinares, visitas beira leito, treinamentos de novos membros e atualizações em farmacologia e farmacoterapia, entre outras ações que proporcionam maior integração e excelência à equipe e ao cuidado do paciente crítico. Nesta escala, surgem como metas de aperfeiçoamento dos serviços as atividades “Ideais” ou de “Excelência”, em que o farmacêutico intensivista figura como um agente de implementação e desenvolvimento de ações de melhoria da qualidade, investigação de eventos adversos e avaliações farmacoeconômicas, além de membro ativo na escolha das terapias administradas e nas decisões da equipe clínica. É assim atribuído ao farmacêutico intensivista um perfil proativo e participativo, definindo-o como um profissional clínico, administrativo, educador e pesquisador valoroso na equipe de terapia intensiva (26).

Ao longo dos anos este perfil foi sendo reafirmado em sucessivas publicações internacionais, salientando a evolução do profissional farmacêutico como um membro essencial da equipe de terapia intensiva (27). Reafirmando sua importância para a qualidade dos serviços e para a economia advinda de suas ações em Cuidados Críticos (11, 15, 27). Nesse contexto destaca-se o crescente interesse das comissões de acreditação hospitalar internacionais em promover estratégias que garantam a segurança e a qualidade no uso de medicamentos e a diminuição dos erros de medicação. Tendo em pauta a segurança e o monitoramento dos medicamentos em ambiente hospitalar como uma das metas de qualidade, estas comissões sugerem a implementação de serviços de farmácia mais voltados para o cuidado do paciente (29-31). Seguindo estas premissas e visando a qualidade dos serviços e a acreditação internacional, algumas

instituições brasileiras de excelência iniciaram, nos últimos anos, o processo de implementação das atividades de Farmácia Clínica em terapia intensiva no Brasil. Sendo que esta atividade inicia-se na área pública agregando esforços de hospitais universitários e suas respectivas forças acadêmicas, resultando em importantes registros de implementação e avaliação das estruturas atuais para o real desenvolvimento da área (32-34).

Em 2008, foi criado o Departamento de Farmácia da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, com o objetivo de oferecer educação continuada no exercício da Farmácia Clínica em UTI e reconhecendo a importância da participação deste profissional na equipe multidisciplinar de terapia intensiva (35). Esta tendência foi confirmada em seguida, com o lançamento pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) da RDC 7 de 2010, que dispõe sobre as condições gerais de atendimento em UTI e visa garantir, entre outras, a assistência farmacêutica à beira leito (36).

1.3 QUALIDADE E SEGURANÇA EM TERAPIA INTENSIVA

Atualmente há uma crescente valorização de programas e iniciativas em saúde que promovem a prevenção de danos e a melhoria da qualidade dos serviços oferecidos a pacientes hospitalizados. Esta tendência global passa invariavelmente pela discussão de medidas que visam diminuir a ocorrência de eventos adversos a medicamentos e falhas na terapia medicamentosa (37). É sabido que o índice de pacientes que apresentam algum evento adverso a

medicamento durante sua internação pode ser associado a um aumento no tempo de internação, assim como morbidade e mortalidade (38). Esta discussão teve início há mais de uma década, mas ainda são muitos os pontos a serem definidos para se garantir a qualidade dos cuidados em saúde e a segurança da terapêutica.

Pode-se definir evento adverso como qualquer complicação indesejada decorrente do cuidado prestado ao paciente, não relacionada à evolução natural de seu estado clínico e sua doença de base. Eventos adversos a medicamentos são aqueles associados à medicação utilizada pelo paciente e são considerados evitáveis quando decorrentes de erros de medicação (39). Um erro de medicação é qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, conduz ao uso inadequado de medicamento, ele pode ou não lesar o paciente e independe da posse do medicamento se encontrar sob o controle de profissionais de saúde ou do usuário. O erro pode estar relacionado à prática profissional, produtos usados na área de saúde, procedimentos, problemas de comunicação (prescrição, rótulos, embalagens, nomes, entre outros), preparação, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso de medicamentos (37, 39).

Em 2000, dados publicados nos Estados Unidos pelo *Institute of Medicine* (IOM) sob o título “*To err is human: building a safer health system*”, apontavam os eventos adversos evitáveis como uma das principais causas de morte no país (40). O impacto desta publicação foi amplo e significativo para propulsionar as mudanças necessárias na forma como os erros em serviços de saúde são encarados, desencadeando desde então, de forma decisiva, uma mobilização de profissionais e instituições de saúde para ações de promoção da segurança nos

cuidados aos pacientes (41). A principal discussão levantada por esta publicação foi a de que cometer erros é uma condição humana, ressaltando a necessidade de modificar o sistema de trabalho dos profissionais da saúde, incluindo a criação de barreiras ou sistemas de segurança que bloqueiem ou inibam o erro humano. Assim, tal mudança de paradigma configura-se como o fator principal para as transformações necessárias aos sistemas de saúde (40, 41).

Garantir a segurança do paciente é reduzir os riscos de danos desnecessários relacionados à saúde ao mínimo considerado aceitável para as circunstâncias em que ele se encontra (42). Desta forma, estabelecer o perfil de riscos envolvidos com a permanência do paciente em unidades de saúde pode contribuir para a redução de erros e de eventos adversos evitáveis, ampliando a segurança do paciente (42-46). É importante esclarecer que erros podem ser descritos como falhas na realização da ação, não obtendo os resultados planejados, ou aplicação de planejamento inadequado. Enquanto são classificados como eventos adversos a medicamentos evitáveis aqueles danos causados por um medicamento ou pela falta dele, que são aceitos pela comunidade como evitáveis nas circunstâncias em que ocorreram (37, 42). Cabe lembrar que o problema aqui discutido é clínico e econômico, já que há ainda um incremento nos custos com a saúde quando na presença de eventos adversos. Em 1997 Bates e colaboradores estimaram um custo adicional anual associado aos pacientes hospitalizados com eventos adversos a medicamentos evitáveis de US \$ 2,8 milhões para um hospital de ensino de 700 leitos (20). A relevância dos custos com erros de medicação e eventos adversos foi confirmada por diversos

outros estudos, que estimam os gastos referentes a erros e eventos adversos com despesas significativas e evitáveis para as instituições de saúde (14, 18, 38).

O número de eventos adversos a medicamentos encontrados em uma Unidade de Terapia Intensiva é conhecidamente superior ao observado em outros setores hospitalares. Esse número está diretamente relacionado à variedade de medicamentos necessários para o tratamento de pacientes críticos, o que aumenta a necessidade de barreiras de segurança e programas de rastreamento de eventos adversos nessas unidades (44). Kane-Gil e colaboradores avaliaram alguns dos fatores que predispõe este ambiente à ocorrência de eventos adversos, por meio de um estudo caso-controle retrospectivo, realizado em 2012. O estudo citado lista 29 fatores que podem estar associados à presença de eventos adversos, avaliando a relação dos mesmos com os eventos observados na amostragem de casos selecionados. Sua conclusão destaca a relação entre o risco de eventos adversos com fatores relacionados à gravidade do estado clínico dos pacientes e aos medicamentos utilizados em UTI. Além disso, confirma a necessidade de monitoramento contínuo de prescrições com elevado número de medicamentos e esquemas complexos de tratamento (12).

O elevado número de eventos adversos e erros de medicação em ambiente intensivo é largamente documentado em literatura, reconhecendo-se os riscos inerentes a esse ambiente e a delicada relação risco benefício que se estabelece na maioria das decisões desta área (14, 43, 47). Desta forma, as Unidades de Terapia Intensiva têm destaque entre as demais unidades hospitalares quando se trata de medidas de estabelecimento de barreiras de segurança e garantia da

qualidade. São diversas as estratégias para garantir a segurança do paciente crítico, a começar por educação continuada da equipe e treinamentos referentes à segurança do paciente, que têm demonstrado em estudos recentes bons resultados na diminuição de erros de prescrição e ocorrência de eventos adversos (48, 49). O desenvolvimento de protocolos, monitoramentos e *check lists*, para padronização de terapias e procedimentos da equipe demonstrou-se também como uma ação importante na redução de erros (50-52). Outra ação conhecidamente eficaz é a utilização de sistemas computadorizados de prescrição, preferencialmente, aqueles que forneçam alertas para erros e para a presença de interações medicamentosas (53-55). Todas essas ações passam invariavelmente por uma mudança na abordagem de segurança do paciente, destacando-se a necessidade de ações conjuntas e sistemáticas, envolvendo toda a equipe multidisciplinar de cuidados intensivos (41, 47).

A visão de que a responsabilidade pela qualidade do serviço e pela segurança do paciente crítico não está centralizada em um só profissional, mas sim na equipe intensivista é o primeiro passo para assegurar a diminuição dos erros e eventos adversos evitáveis (40, 47, 50). O fator humano é preponderante na discussão da qualidade dos serviços em saúde, destacando-se a crescente conscientização de que são medidas coletivas e a elaboração de planos de ação eficazes que conseguirão fornecer real melhoria à segurança dos pacientes (40). Chama a atenção o fato de que mudanças técnicas sem a integração e o treinamento das equipes não oferecem os resultados esperados. Como exemplo, podemos citar a constatação de que apenas a implementação de sistemas

computadorizados de prescrição e a emissão de alertas não são suficientes para a melhoria da qualidade dos serviços, sendo necessária a atuação do farmacêutico em colaboração com o profissional prescritor para a avaliação da relevância clínica de cada alerta e a discussão das estratégias de segurança do paciente (12, 55, 56). Neste contexto, a ação do farmacêutico intensivista como um membro ativo da equipe de cuidados intensivos demonstrou-se como uma excelente estratégia para diminuição de eventos adversos evitáveis (11, 16, 17).

Entre as atividades do farmacêutico clínico em Unidades de Terapia Intensiva destacam-se a avaliação das prescrições e a presença nas discussões de casos clínicos em visitas beira leito, o que possibilita uma diminuição significativa no número de ocorrências de eventos adversos evitáveis como demonstrado em estudo realizado por Leape e colaboradores, em 1999 (17). Além de possibilitar um melhor controle das interações medicamentosas potenciais como demonstrado por Rivkin e Yin, em estudo que aponta diminuição estatisticamente relevante de interações medicamentosas evitáveis em prescrições de UTI após as intervenções realizadas por um farmacêutico clínico (16). Dessa forma, as ações do farmacêutico intensivista oferecem real melhoria à qualidade dos cuidados ao paciente, promovendo qualidade de vida, segurança no uso dos medicamentos e economia para as instituições de saúde, como evidenciam os estudos farmacoeconômicos publicados recentemente sobre o tema (11, 22).

1.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM UTI

É sabido que, pela alta complexidade do ambiente e pelo número elevado de medicamentos que a maioria dos pacientes críticos necessita, suas prescrições estão também mais predispostas a apresentar interações medicamentosas, fato atrelado a fatores como o número de medicamentos ministrados, a complexidade dos esquemas terapêuticos e suas vias de administração, a gravidade do estado clínico do paciente, entre outros (44, 50, 57). A prevenção de eventos adversos causados por interações e o manejo de interações potenciais são atividades classificadas como fundamentais na prática da Farmácia Clínica em UTI, o que justifica o elevado número de publicações sobre o tema (11, 16, 26, 57).

Define-se interação medicamentosa como uma resposta farmacológica ou clínica à administração de dois ou mais fármacos, que seja diferente da resposta desencadeada por esses fármacos quando utilizados individualmente (58). Elas são classificadas como interações farmacocinéticas quando um fármaco altera a velocidade ou a extensão de absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de outro fármaco, resultando na maioria das vezes em alterações na concentração de um dos medicamentos envolvidos. Enquanto que interações farmacodinâmicas são caracterizadas por sua relação com os mecanismos de ação dos fármacos envolvidos, geralmente alterando a capacidade de interação de um medicamento com o seu sítio de ação (59). O conhecimento das principais características farmacológicas das interações medicamentosas auxilia em seu manejo clínico. O acesso a bases de dados com informações detalhadas sobre seu mecanismo de ação, classificação de severidade, orientações de manejo e riscos envolvidos,

figura como um dos elementos fundamentais para a prevenção de eventos adversos causados pela presença de interações em prescrições (55, 57, 60).

Na prática clínica as interações medicamentosas podem representar sérios problemas, podendo além de causar eventos adversos graves, resultar em ineficácia da terapia medicamentosa. Destacam-se nesse contexto as interações mediadas pelo citocromo P450 (CYP450), interações entre medicamentos que são metabolizados via CYP450 (substratos) e aqueles que são capazes de inibir ou induzir as enzimas deste sistema (61, 62). Entre os medicamentos metabolizados por esta via encontram-se midazolam, tacrolimus, ciclosporina, fenitoína, entre outros, todos largamente utilizados em terapia intensiva, enquanto no grupo de indutores e inibidores de CYP450 encontram-se medicamentos como a amiodarona, o fluconazol e a carbamazepina, entre outros medicamentos igualmente utilizados em UTI (57, 62, 63). O quadro descrito evidencia a necessidade de identificação e prevenção de interações medicamentosas em terapia intensiva.

A literatura internacional e nacional possui estudos que corroboram para o delineamento de um perfil referente à presença de interações medicamentosas potenciais em UTI, seus riscos e as condutas ideais para seu manejo clínico (33, 55, 57). A maioria dessas publicações foca-se na presença de interações potenciais de relevância clínica e em métodos para evitar que estas resultem em eventos adversos a medicamentos. Um aparente consenso entre estes estudos é o fato de que a presença de farmacêuticos clínicos nas equipes multidisciplinares

pode diminuir tanto a incidência de eventos adversos quanto a presença de interações potenciais em prescrições (12, 16).

Nesta linha de pesquisa, alguns trabalhos contribuíram com dados que evidenciam a existência de uma relação significativa entre os eventos adversos e a presença de interações medicamentosas, um estudo desenvolvido no Chile em 2009 apontou em seus resultados que 23% dos eventos adversos clinicamente significativos observados na UTI em estudo durante o período de pesquisa estavam relacionados a interações medicamentosas (64). Neste contexto, evidenciou-se também a necessidade de ações de educação continuada ligadas à presença de interações e ao uso de sistemas computadorizados para detecção das mesmas, o que pode resultar em satisfatória diminuição no número de prescrições apresentando interações potenciais. Destaca-se aqui a colaboração necessária entre a implementação da prescrição eletrônica, com sistemas de alerta de interações, com a avaliação crítica desses alertas pelo farmacêutico intensivista. A obtenção de resultados ideais quanto à prevenção de interações alia os sistemas de alerta com a avaliação do profissional farmacêutico, evitando que a equipe clínica seja exposta à “fadiga de alertas”, expressão usada para representar o elevado número de interações que são sinalizadas pelos sistemas, mas que não são clinicamente relevantes (53-55, 65, 66).

O elevado número de interações medicamentosas potenciais encontradas em prescrições de Unidades de Terapia Intensiva é apontado por diversos estudos nacionais e internacionais, observando-se uma pequena variação quando são comparados os resultados destes trabalhos (64, 67, 68). Um recente estudo norte

americano, demonstrou que 46,3% das prescrições da UTI estudada apresentavam interações potenciais (67), enquanto para os estudos nacionais este número é levemente maior, sendo observada prevalência de 67% no estudo de Hammes e colaboradores, em 2008 e 70% de presença de interações potenciais em prescrições de UTI no estudo conduzido por Reis e colaboradores em 2011(33, 69).

Dois outros recentes estudos brasileiros colaboram com estas informações, o primeiro, realizado por Lima e colaboradores, aponta em seus resultados que 72,5% dos pacientes do grupo de estudo (total 102) apresentaram interações medicamentosas potenciais (70). O segundo, realizado com o apoio da Universidade Federal da Bahia, correlaciona diretamente o aumento no tempo de internação em UTI com a presença de interações medicamentosas potenciais, citando o prolongamento no período de internação em UTI como um evento adverso à presença de interações potenciais em prescrição (34). Embora seja evidente a relação entre tempo de internação, número de medicamentos e outros fatores clínicos com a presença de interações potenciais, ainda não é plenamente conhecida a relação entre as interações potenciais presentes em prescrições e a incidência de ocorrências clínicas ligadas a elas. Deixando margem para estudos futuros relativos a essa lacuna do conhecimento relativo aos efeitos das interações potenciais na prática clínica (64, 71).

A utilização da expressão “Interações Medicamentosas Potenciais Teóricas” (IMPT) descreve interações entre medicamentos presentes na prescrição médica, que podem ou não ter ocorrido, já conhecidas e documentadas

em literatura. Essa expressão foi baseada no conceito de “Interação Farmacológica Potencial”, definida em literatura como a possibilidade de um fármaco alterar a intensidade dos efeitos farmacológicos de outro fármaco administrado concomitantemente (59).

Cabe ainda destacar o reduzido número de estudos nacionais sobre este tema e a necessidade de delineamento de um perfil local das interações potenciais presentes em prescrições de UTI. A gama de medicamentos utilizada em terapia intensiva é extremamente ampla e variável entre os países. Como exemplo, podemos citar a dipirona sódica, medicamento largamente utilizado em hospitais nacionais e que não é mais comercializado nos Estados Unidos e em alguns países da Europa. Temos ainda um número elevado de medicamentos que entram anualmente no mercado internacional e que não são utilizados contemporaneamente nos hospitais brasileiros. Desta forma, fica evidente a necessidade de estudos nacionais que contribuam para a definição das principais interações presentes em terapia intensiva e para a construção de estratégias de manejo das mesmas. Com a Farmácia Clínica ainda em desenvolvimento no Brasil, é imprescindível o registro de atividades que possam auxiliar no desenvolvimento de modelos de atuação do farmacêutico clínico na rede pública de saúde. Isso é possível através de projetos relativamente simples, mas desenvolvidos integralmente na estrutura oferecida pelo SUS, oferecendo um prospecto geral das dificuldades encontradas e das possibilidades vislumbradas.

2- OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo deste estudo é determinar a incidência de interações medicamentosas potenciais teóricas em prescrições feitas na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de um hospital universitário da rede pública de saúde, quantificá-las e classificá-las quanto ao seu grau de severidade, traçando com isso um perfil das prescrições deste setor, seus riscos e indicações de manejo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Traçar o perfil farmacoterapêutico em terapia intensiva.
- Identificar as interações medicamentosas potenciais teóricas prevalentes em prescrições de UTI.
- Caracterizar as IMPT prevalentes no estudo, estabelecendo as condutas de manejo para cada tipo de interação.

Objetivos

3- MÉTODOS

3.1 PROSPECTO GERAL

Trata-se de um estudo misto, com características de estudo observacional, transversal, mas com coleta de dados prospectiva realizada de janeiro a dezembro de 2011 na UTI Geral adulto do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Por motivos éticos e profissionais, foram realizadas intervenções pontuais, na forma de alertas verbais à equipe médica, quando identificadas em prescrições vigentes interações potenciais consideradas clinicamente relevantes (classificação de severidade de moderada a contraindicada). Tais intervenções possibilitaram uma avaliação secundária da validade deste tipo de alerta para a discussão de IMPT junto a equipes intensivistas. O projeto de pesquisa recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas, com número de protocolo 1128/2010 e CAAE: 0882.0.146.000-10, parecer anexo (Anexo 1).

3.2 SUJEITOS

O grupo de estudo foi composto por pacientes internados na UTI adulto do HC-UNICAMP durante o período de coleta de dados para a pesquisa. A UTI em questão é de caráter geral, atendendo a pacientes potencialmente graves ou com desequilíbrio de um ou mais sistemas orgânicos em decorrência de cirurgias de alta complexidade, infecções graves e outros quadros clínicos que necessitam de suporte intensivo de vida.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Foram critérios de inclusão no estudo a internação na UTI adulto do HC por mais de 24 horas, possuir 18 anos ou mais e ter prescrições vigentes com 2 medicamentos ou mais (no período de coleta de dados).

3.2.2 Critérios de Exclusão

Foram critérios de exclusão para este trabalho: ser menor de 18 anos, ter prescrições vigentes com menos de 2 medicamentos (no período de coleta de dados) e tempo de internação na UTI adulto do HC inferior a 24h.

3.3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo realizado de janeiro a dezembro de 2011, na Unidade de Terapia Intensiva Geral de adultos do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC-UNICAMP), um hospital terciário, com 403 leitos, referência na região e pertencente à rede pública de saúde. Este trabalho contou com duas ações simultâneas: a análise de prescrições médicas e as visitas beira leito realizadas em conjunto com a equipe multidisciplinar desta unidade.

A ausência de pesquisas semelhantes em literatura e a escolha por desenvolver um estudo que contribuísse para o desenvolvimento de modelos de atuação do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva de hospitais

públicos fizeram com que se optasse por um desenho de estudo particular. Destaca-se assim a adequação da pesquisa aos padrões do serviço de farmácia junto ao qual ela foi desenvolvida. O presente desenho de estudo foi determinado com o objetivo de não alterar o sistema de trabalho vigente, sendo adaptado para se encaixar aos serviços e fornecer um perfil descritivo da farmacoterapia utilizada e sua relação com as IMPT em UTI. Nesse contexto, a coleta das prescrições foi feita de forma não randomizada, amostragem por conveniência.

Cada paciente teve apenas uma prescrição analisada pela pesquisadora, que as selecionava ao acaso junto às prescrições vigentes nos dias de coleta de dados. As prescrições da UTI foram coletadas na farmácia central de dispensação do HC e não foram triadas por data de internação, sendo que o banco de dados da pesquisa contou com prescrições de diferentes estágios de internação em UTI (dia um de internação, dia 15, dia 45, etc.). A coleta foi realizada sempre no período da manhã, uma vez por semana, respeitando o limite máximo de 10 prescrições por dia de coleta. Os dias e horários de coleta foram determinados pela pesquisadora para coincidir com sua participação nas visitas multidisciplinares à beira leito realizadas pela equipe intensivista. Esta escolha possibilitou uma busca imediata por evidências de ocorrência das interações potenciais observadas em prescrição, além da participação nas discussões dos casos clínicos e a emissão de alertas verbais referentes às interações consideradas como relevantes clinicamente. O número máximo de 10 prescrições por dia de coleta foi determinado para possibilitar a análise destas em tempo hábil para emissão dos alertas necessários imediatamente após a avaliação e

classificação das IMPT. Todas estas tarefas foram realizadas por uma única farmacêutica (pesquisadora), sendo a mesma responsável pela participação nas visitas beira leito e tabulação dos dados da pesquisa.

Após análise das correlações de variáveis desejadas (número de IMPT, número de medicamentos prescritos, idade e tempo de internação dos pacientes) e de dados preliminares de um estudo piloto, foi possível calcular estatisticamente o tamanho amostral necessário para a pesquisa. O estudo piloto foi realizado nos três primeiros meses de pesquisa e permitiu estimar o número de pacientes internados na UTI, o número de prescrições e de IMPT prováveis para um ano de coleta de dados. Dessa forma, por meio de cálculo estatístico, obteve-se um n amostral mínimo de 76 pacientes para cada três meses de coleta de dados, estruturando-se o trabalho de comparação dos dados obtidos ao longo dos meses de coleta, trimestre a trimestre.

3.3.1 Classificação de Severidade e Caracterização das Interações

A busca de Interações Medicamentosas nas prescrições foi feita utilizando a base de dados Micromedex[®] (Thomson Reuters 2011) (72). A escolha por esta base de dados foi feita mediante sua disponibilidade na rede virtual da universidade e seu reconhecimento internacional como uma das ferramentas online que possui maior número de monografias de medicamentos e informações sobre interações medicamentosas (73). Essa base de dados já foi utilizada em diversos estudos nacionais e internacionais sobre interações medicamentosas em

UTI, o que a caracteriza como uma boa escolha para a proposta desta pesquisa (33, 49, 74). Ainda de acordo com as informações contidas no Micromedex[®], as IMPT encontradas nas prescrições analisadas foram classificadas quanto à severidade de seus possíveis danos ao paciente. A tabela 1 apresenta de forma resumida esta classificação de severidade de interações, que deve ser levada em consideração na avaliação da relevância clínica de cada interação potencial observada. Além da consulta às bases de dados é importante ressaltar a importância da avaliação criteriosa de cada interação, relacionando suas características e riscos ao quadro clínico do paciente (58, 64, 72).

Tabela 1: Classificação de Severidade de Interações Medicamentosas

Severidade (Classe)	Características da Classe*
Contraindicada	Os medicamentos são contraindicados para uso concomitante.
Importante	A interação pode representar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves.
Moderada	A interação pode resultar em exacerbação do problema de saúde do paciente e/ou requerer uma alteração no tratamento.
Secundária	A interação resultaria em efeitos clínicos limitados. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou gravidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não requerem uma alteração importante no tratamento.

*Textos retirados integralmente da base de dados Micromedex[®](72).

As interações potenciais classificadas como contraindicadas, importantes e moderadas, prevalentes nas prescrições analisadas, foram caracterizadas quanto a outras informações presentes na base de dados utilizada. Foram elas:

1) Documentação:

- a. *excelente*, quando estudos controlados estabeleceram claramente a existência da interação;
- b. *boa*, quando a documentação sugere fortemente que a interação existe, mas há falta de estudos controlados que comprovem;
- c. *razoável*, quando a documentação disponível é pobre, mas considerações farmacológicas levam clínicos a suspeitar que a interação existe, ou a documentação é boa para droga farmacologicamente similar;
- d. *improvável*, quando a documentação é pobre e falta base farmacológica.

2) Mecanismo da interação.

3) Possíveis consequências das interações.

4) Sugestões de procedimentos relativos à interação.

Esta caracterização possibilita uma análise mais detalhada das interações e de sua relevância clínica, sendo necessária para o desenvolvimento de estratégias de manejo dos riscos envolvendo interações potenciais em UTI.

Além da análise das interações em si, foi possível correlacionar a presença das IMPT a outros parâmetros, sendo eles: período de internação em UTI, número

de medicamentos prescritos, idade, sexo e óbitos em UTI. Isso foi possível por meio do acesso ao banco de dados clínicos dos pacientes da UTI.

Baseando-se em informações como o mecanismo da interação e possíveis consequências da ocorrência das mesmas para o paciente, foi feita uma tentativa de rastrear a ocorrência das interações classificadas como *contraindicadas* e *importantes*, presentes nas prescrições do estudo. Este rastreamento foi realizado de duas formas diferentes, no momento da visita beira leito, por meio de discussão dos casos clínicos com a equipe multidisciplinar, onde foi possível obter informações sobre o quadro geral do paciente e através da correlação das informações coletadas com o banco de dados da UTI.

Todos os dados dos pacientes do estudo obedeceram a um padrão de organização por número de matrícula hospitalar, sem serem registrados os nomes dos pacientes, visando o sigilo sobre todas as informações obtidas e a preservação de sua identidade. Em futuras publicações fica também assegurada a confidencialidade dos dados, sendo que estes sempre se pautarão nos resultados clínicos e nas análises estatísticas de resultados, não se referindo a informações pessoais dos pacientes.

3.4 FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas (sexo, interações, etc.), com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas (idade, número de medicamentos, etc.).

Para comparar as variáveis categóricas entre os grupos foi utilizado o teste qui-quadrado ou exato de Fisher, ambos calculam o valor de p testando a hipótese nula de que as frequências encontradas são iguais. A escolha entre os dois testes foi determinada pelo tamanho das amostras analisadas, sendo que o teste de Fisher é o mais recomendado para amostras pequenas (75).

Foram utilizados testes estatísticos não-paramétricos para a análise dos dados ordinais. A comparação das variáveis numéricas entre 2 grupos foi feita utilizando o teste de Mann-Whitney, devido à ausência de distribuição Normal das variáveis. O teste de Mann-Whitney é considerado a alternativa para o teste t mais comumente usada para amostras independentes, nele todos os cálculos são feitos com “postos” (faixas de valores) e não com valores reais, diante da grande variação de distribuição na amostra. Para analisar a correlação entre as variáveis (se as alterações sofridas por uma das variáveis refletem em alterações para a outra) foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman (r_s), indicado para dados ordinais em correlações não-paramétricas, indicando por meio do valor de r_s o grau de associação entre duas variáveis (75).

Para estudar a evolução da presença das interações entre os trimestres foi utilizado o teste de tendência de Cochran-Armitage, que oferece resultados semelhantes aos de hipótese nula em modelos lineares (76). Para analisar a evolução do número de interações entre os trimestres foi utilizado o teste de tendência de Jonckheere-Terpstra, teste não paramétrico utilizado quando se quer avaliar hipóteses alternativas ordenadas (77), como é o caso da possível variação

das IMPT ao longo dos trimestres. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $P < 0.05$.

Para análise estatística foi utilizado o programa computacional *The SAS System for Windows (Statistical Analysis System)*, versão 9.2. SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA.

4- RESULTADOS

4.1 PERFIL DEMOGRÁFICO

Durante o período de janeiro a dezembro de 2011 foram analisadas prescrições de 369 pacientes (1 prescrição por paciente), todos com período de permanência igual ou superior a 24h na Unidade de Terapia Intensiva de adultos do HC – UNICAMP. O grupo de estudo representa aproximadamente 37% da população que passou pela UTI neste período, que conta com 24 leitos e atende em torno de mil pacientes por ano. Trata-se de um grupo heterogêneo, de uma UTI geral, com idades entre 18 e 90 anos e motivos para internação em UTI entre casos clínicos agudos, pós operatórios de alta complexidade, como transplantes e cirurgias cardíacas e neurológicas e infecções graves, tendo em comum o estado clínico crítico, que exige cuidados intensivos e suporte de vida. A tabela 2 representa o perfil demográfico do grupo de estudo.

Tabela 2: Dados Demográficos do grupo de estudo.

Características	Valores
Número de Pacientes	369
Idade em anos (média ± desvio padrão)	57,03±14,62
Homens	205 (55%)
Mulheres	164 (44%)
Número total de medicamentos prescritos	205
Medicamentos por prescrição (média ± desvio padrão)	13,04 ± 4,26
Dias de Internação na UTI adulto (média ± desvio padrão)	13,34 ± 16,49

4.2 PERFIL FARMACOTERAPÊUTICO DA UTI ESTUDADA

Entre os medicamentos mais prescritos em uma Unidade de Terapia Intensiva encontram-se aqueles associados a protocolos padrão desta área, tais como: sedação; analgesia; profilaxia de úlcera de estresse; profilaxia de tromboembolismo e controle da glicemia. A (tabela 3) e a (figura 1) auxiliam na ilustração do perfil farmacoterapêutico da UTI estudada, demonstrando a porcentagem de prescrições em que cada medicamento foi observado, destacando a correlação com os protocolos citados (78). A (figura 1) apresenta os 10 medicamentos mais prescritos no período de estudo, ou seja, aqueles que estavam presentes em no mínimo 30% das prescrições analisadas. A classificação terapêutica utilizada para a tabela 3 é a baseada na ação farmacológica de cada medicamento, disponível na base de dados utilizada para o estudo e nas respectivas bulas dos medicamentos (72). Essa escolha foi feita para que se pudesse relacionar a frequência de prescrição dos medicamentos aos protocolos de UTI, que também agrupam os medicamentos por seu uso terapêutico.

Tabela 3: Medicamentos relacionados a parâmetros de monitoramento prioritário em terapia intensiva.

Parâmetro	Medicamento	Frequência no estudo	Classe Terapêutica
Analgesia	dipirona	90%	Anti-inflamatório não esteroide
	ácido acetilsalicílico	20%	
	paracetamol	7%	
	paracetamol/codeína	2%	
	prometazina	1%	
	morfina	46%	Analgésico opióide
	fentanila	13%	
	tramadol	12%	
	meperidina	1%	
	nalbufina	1%	
Sedação	midazolam	16%	Benzodiazepínico
	diazepam	7%	Antipsicótico
	haloperidol	4%	
	clorpromazina	2%	
	etomidato	1%	Hipnótico
Controle da Glicemia	insulina humana regular	87%	Hipoglicemiantes
	insulinaisófana (NPH)	4%	
Profilaxia de úlcera de estresse	omeprazol	37%	Inibidor de secreção gástrica
	ranitidina	45%	
Profilaxia de tromboembolismo	enoxaparina	38%	Anticoagulantes
	heparina	9%	

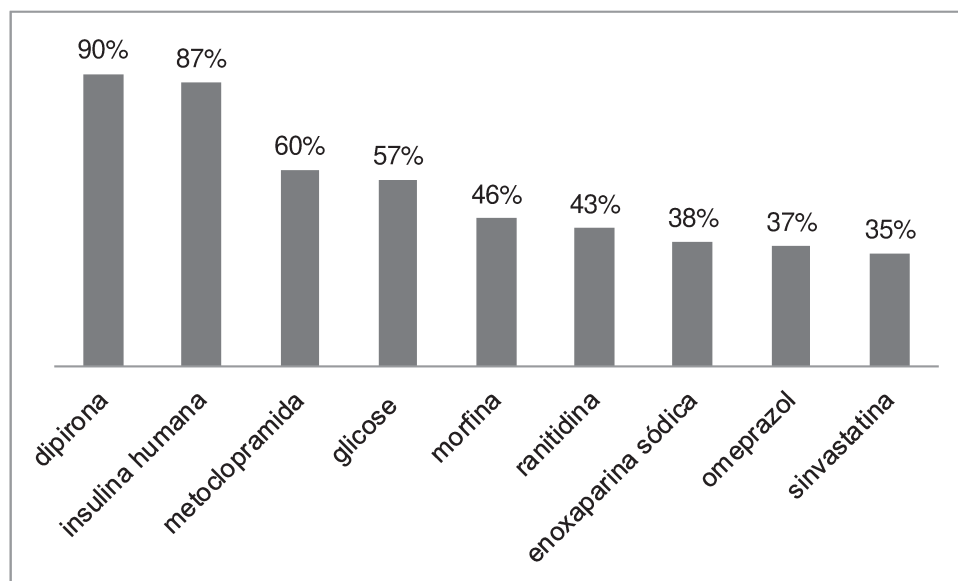


Figura 1 – Medicamentos prevalentes no estudo e suas frequências no total de prescrições analisadas.

4.3 PERFIL DESCRITIVO DAS IMPT OBSERVADAS

Todas as informações referentes às prescrições analisadas foram transpostas para uma planilha do programa Microsoft Excel®, atualizada constantemente durante o estudo, com informações sobre as interações, por meio de consultas frequentes à base de dados Micromedex® (72). Ao final da coleta de dados a planilha foi atualizada e corrigida, contando com informações de 240 medicamentos e um total de 1850 tipos de interações relacionadas a estes medicamentos, o que possibilitou a quantificação das IMPT presentes nas prescrições.

Durante o período de estudo foram identificadas em prescrição, quantificadas e classificadas, 1844 interações medicamentosas potenciais teóricas

presentes em prescrições, distribuídas entre 405 tipos de combinações entre medicamentos prescritos, a tabela a seguir caracteriza o perfil quantitativo das IMPT observadas nas prescrições analisadas (Tabela 4).

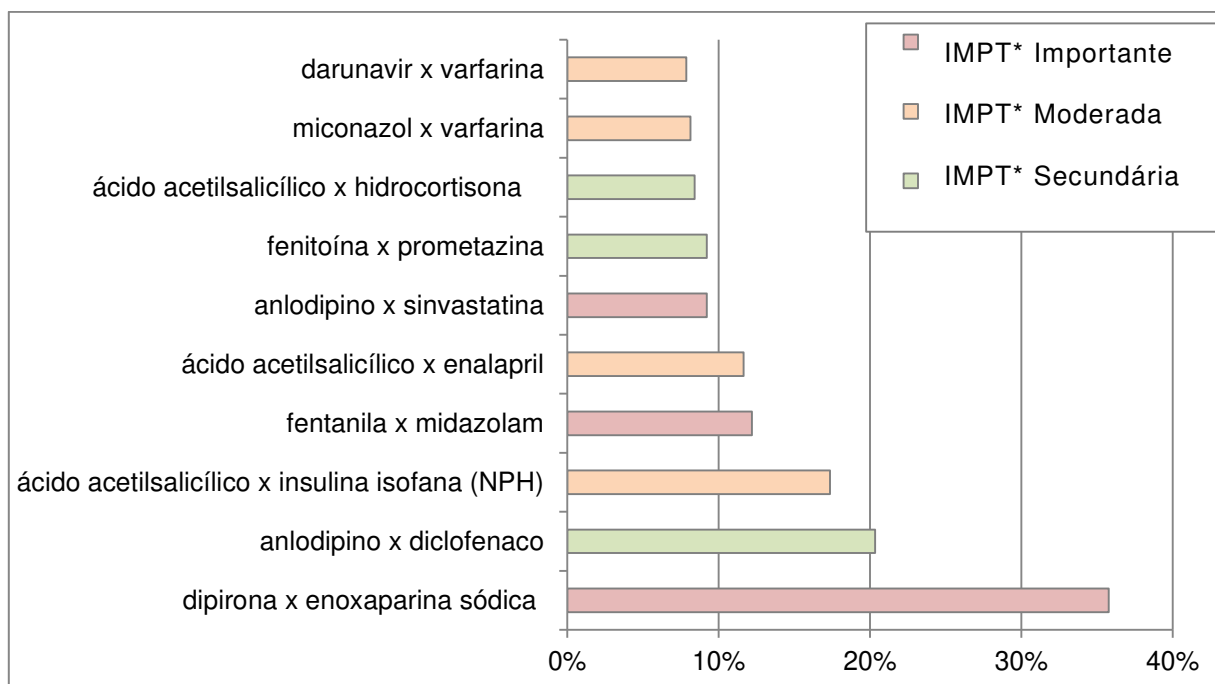
Tabela 4: Distribuição quantitativa, total e por classe, das IMPT observadas no estudo.

Interações Medicamentosas Potenciais Teóricas (IMPT)	Valores
Tipos de IMPT	405
Total de IMPT em prescrição	1844
Média de IMPT por prescrição*	5,00 ± 5,06
Tipos de IMPT Contraindicadas	12
Total de IMPT Contraindicadas em prescrição	34
Média de IMPT Contraindicadas por prescrição	0,09 ± 0,38
Tipos de IMPT Importantes	130
Total de IMPT Importantes em prescrição	567
Média de IMPT Importantes por prescrição	1,54 ± 2,13
Tipos de IMPT Moderadas	225
Total de IMPT Moderadas em prescrição	987
Média de IMPT Moderadas por prescrição	2,64 ± 2,98
Tipos de IMPT Secundárias	38
Total de IMPT Secundárias em prescrição	256
Média de IMPT Secundárias por prescrição	0,69 ± 0,95

*Média ± Desvio Padrão

Entre as prescrições analisadas, 89% apresentavam pelo menos uma IMPT, destacando-se a prevalência das IMPT moderadas e importantes, presentes em 74% e 67% das prescrições, respectivamente. A Figura 2 apresenta a relação de porcentagem de prescrições em que foram observadas as 10

interações medicamentosas potenciais teóricas mais presentes no período de análise de dados.



IMPT* Interações Medicamentosas Potenciais Teóricas

Figura 2 – Tipos de IMPT prevalentes no estudo e sua frequência no total de prescrições analisadas.

Com relação à severidade das interações, foi observado no estudo um número reduzido de interações potenciais classificadas como contraindicadas, representando 7% das IMPT observadas nas prescrições analisadas. Destacando-se a presença do medicamento metoclopramida como o mais envolvido em IMPT dessa classe de severidade, estando presente em 6 dos 12 tipos de interações contraindicadas. A Figura 3 destaca a presença da metoclopramida entre a maioria das IMPT contraindicadas observadas no estudo.

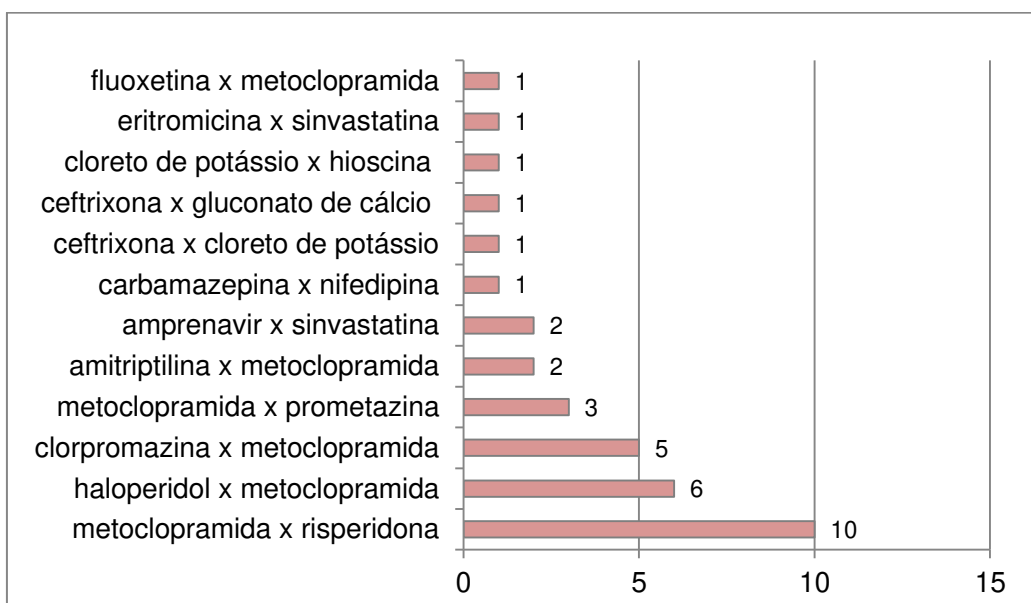


Figura 3: Número de IMPT Contraindicadas observadas nas prescrições do estudo.

As Figuras 4 e 5 apresentam a distribuição das principais IMPT importantes e moderadas mais frequentes nas prescrições analisadas.

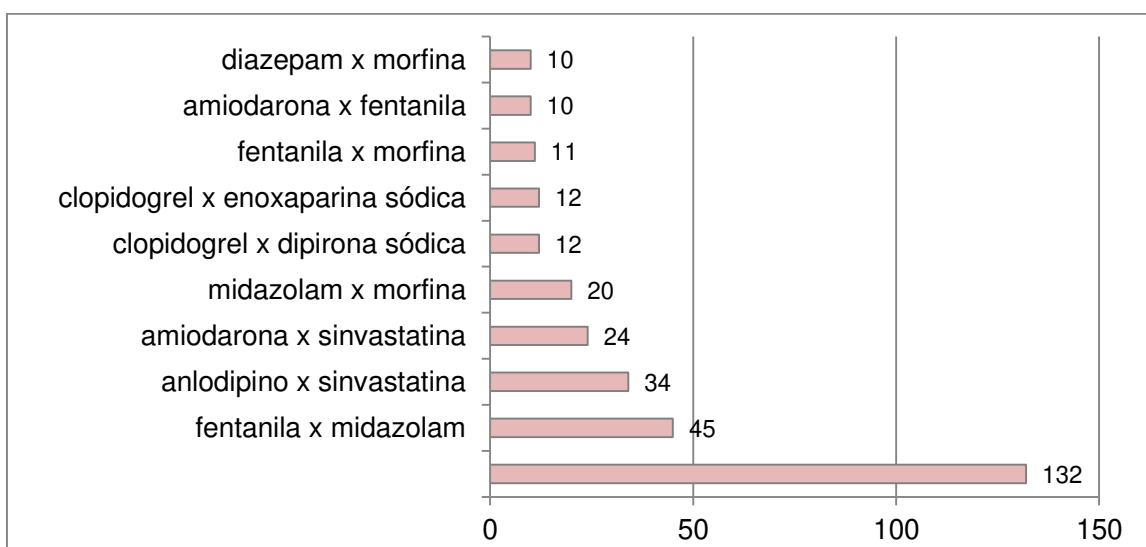


Figura 4: Dez tipos de IMPT Importantes prevalentes nas prescrições do estudo.

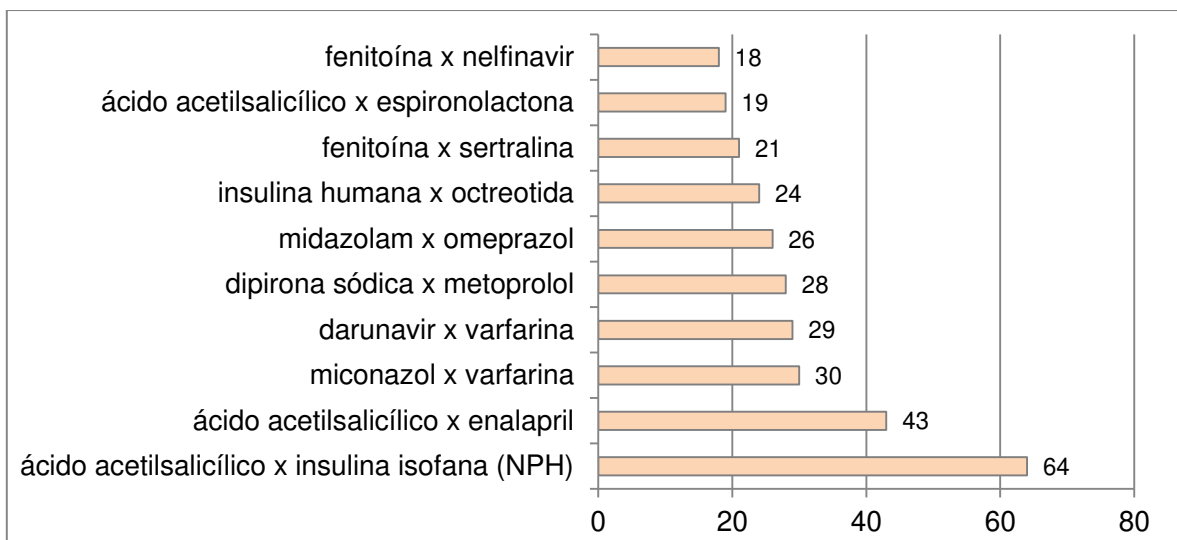


Figura 5: Dez tipos de IMPT Moderadas prevalentes nas prescrições do estudo.

A tabela a seguir, (tabela 5) lista as principais características das 10 IMPT de relevância clínica, frequentemente observadas no estudo. Estas interações são classificadas como contraindicadas, importantes e moderadas, de acordo com sua severidade. A tabela 5 ilustra a relação de conhecimentos necessários para o manejo clínico dessas interações, contendo informações quanto a medicamentos envolvidos, classificação de severidade, orientação de manejo, provável mecanismo de ação, risco potencial envolvido com a presença da interação, a frequência em prescrição observada no estudo e a documentação encontrada em literatura da área.

Tabela 5: Características e frequência (% no estudo) das IMPT Contraindicadas, Importantes e Moderadas, prevalentes nas prescrições estudadas.

IMPT	%	Classe*	Risco	Orientação	Provável Mecanismo	Documentação/ Comprovação
metoclopramida x risperidona	3	Contraindicada	Sintomas extrapiramidais ou SNM**	Monitoramento, com suspensão da metoclopramida e protocolo para SNM**, diante de sintomas extrapiramidais	Desconhecido	Razoável/ Provável
dipirona x enoxaparina	36	Importante	Sangramento	Suspensão da dipirona ou monitoramento dos sintomas	Diminuição da coagulação	Não classificada/ Provável
fentanila x midazolam	12	Importante	Depressão Respiratória	Monitoramento e ajuste de doses, se necessário	Depressão do Sistema nervoso central	Boa
anlodipino x sinvastatina	9	Importante	Miopatia e rabdomiólise	Ajuste de dose da sinvastatina, não excedendo 20 mg/dia	Desconhecido	Boa
midazolam x morfina	7	Importante	Depressão Respiratória	Monitoramento e ajuste de doses, se necessário	Depressão do Sistema nervoso central	Boa
clopidogrel x dipirona	5	Importante	Sangramento	Monitoramento	Diminuição da coagulação	Não classificada/ Provável
ácido acetilsalicílico x insulina NPH	17	Moderada	Hipoglicemia	Monitoramento da glicose sanguínea e troca do AAS, se necessário	Aumento da resposta à insulina	Razoável
ácido acetilsalicílico x enalapril	12	Moderada	Diminuição da eficácia do enalapril	Avaliação de risco/benefício do uso concomitante dos medicamentos	Inibição da síntese de prostaglandinas	Excelente
miconazol x varfarina	3	Moderada***	Sangramento	Se possível trocar o antifúngico, ou monitorar atentamente os sintomas	Interferência na síntese de vitamina K	Boa
darunavir x varfarina	3	Moderada	Alteração na concentração de varfarina	Monitoramento dos parâmetros de coagulação e se necessário, ajuste de dose da varfarina	Desconhecido	Excelente
dipirona x metoprolol	3	Moderada	Interferência no controle da pressão arterial	Monitoramento e se necessário, ajuste de dose do metoprolol	Diminuição da produção de prostaglandinas renais	Não classificada/ Provável

*Classificação de severidade e demais informações disponíveis na base de dados Micromedex®⁷².

** SNM = Síndrome Neuroléptica Maligna⁵⁹.

*** Esta classificação pertence à versão de 1.0 da base de dados utilizada, sendo que na versão atual, 2.0, esta interação passou a ser classificada como Importante.

Dentre os 205 medicamentos prescritos, 161 deles, em combinação com os outros fármacos prescritos, apresentaram ao menos 1 IMPT. Os resultados indicaram 143 medicamentos envolvidos em até 10 tipos de interações, 11 envolvidos em mais de 10 e menos de 15 tipos de IMPT observadas e uma pequena parcela de medicamentos (7), envolvidos em mais de 15 tipos de interações. A figura abaixo apresenta os medicamentos que estiveram presentes em mais de 15 tipos diferentes de IMPT observadas no estudo, nela ilustra-se a distribuição de IMPT por grau de severidade em que cada medicamento está envolvido, destacando-se a prevalência de interações moderadas e importantes.

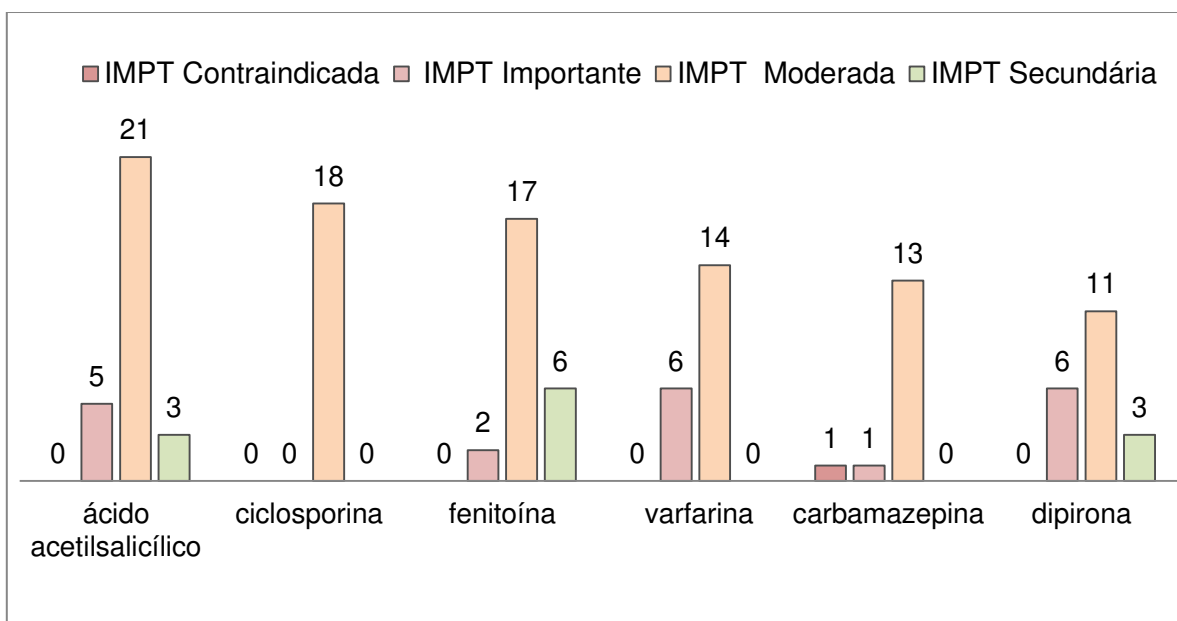


Figura 6: Medicamentos mais frequentemente envolvidos em IMPT presentes nas prescrições do estudo, separadas por classe de severidade.

4.4 ANÁLISE DE TENDÊNCIA DE IMPT ENTRE TRIMESTRES

Para estudar a evolução da presença das interações medicamentosas entre os 4 trimestres foi utilizado o teste de tendência de Cochran-Armitage. Esta análise indicou que não houve tendência significativa de presença de interações medicamentosas entre os 4 trimestres. Enquanto para analisar a evolução do número de interações medicamentosas entre os 4 trimestres foi utilizado o teste de tendência de Jonckheere-Terpstra. Este teste indicou que houve tendência significativa do número de interações medicamentosas entre os 4 trimestres para total, graves e moderadas (aumento significativo ao longo dos trimestres). Os gráficos a seguir (Figuras 7, 8 e 9) apresentam estes resultados. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $P < 0.05$.

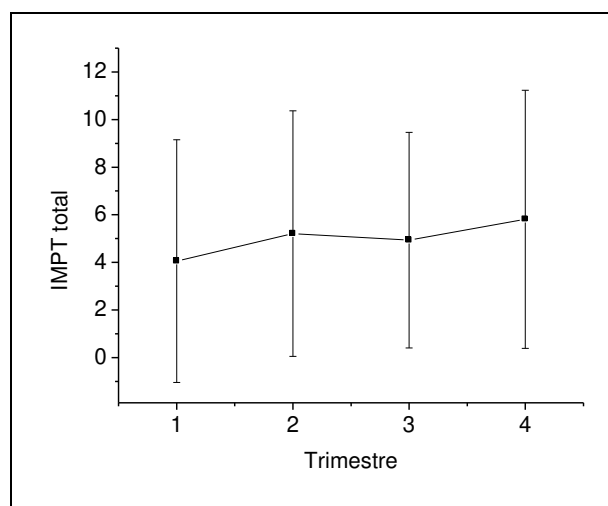


Figura 7: Tendência de aumento significativo para o total de IMPT observadas ao longo dos 4 trimestres de estudo ($P=0.008$).

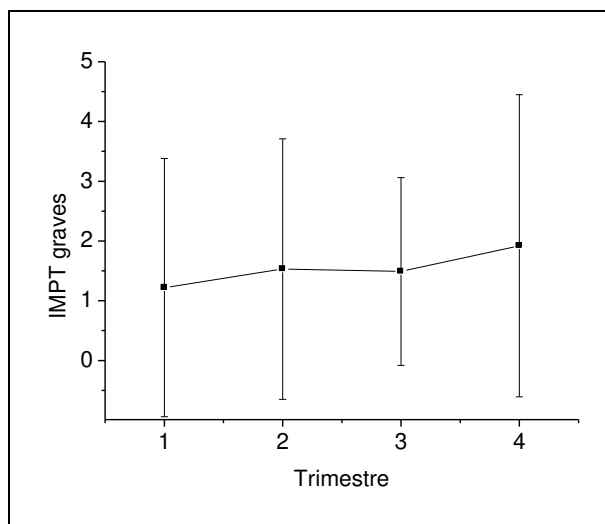


Figura 8: Tendência de aumento significativo para o total de IMPT Graves (Importantes) observadas ao longo dos 4 trimestres de estudo ($P=0.013$).

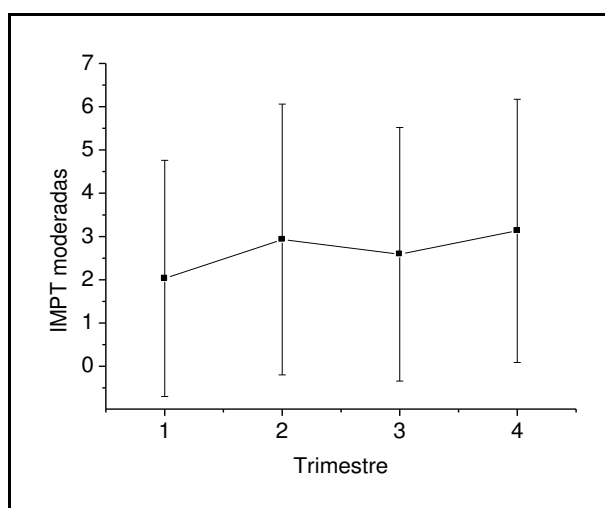
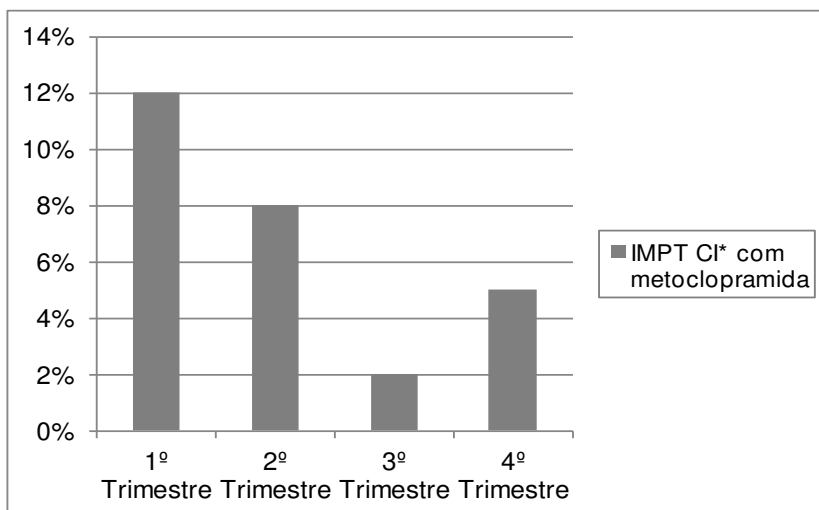


Figura 9: Tendência de aumento significativo para o total de IMPT moderadas observadas ao longo dos 4 trimestres de estudo ($P=0.026$).

As interações medicamentosas mais prevalentes na pesquisa não apresentaram variação significativa estatisticamente relevante ao longo dos trimestres de estudo. No entanto, cabe apontar a variação da frequência de IMPT contraindicadas envolvendo o medicamento metoclopramida, como demonstra o

gráfico abaixo (Figura 10). Foi observada diminuição percentual da frequência de prescrição da metoclopramida ao longo do estudo, como ilustra a figura 11.



*IMPT CI=Interação Medicamentosa Potencial Teórica Contraindicada

Figura 10: Variação da frequência de IMPT contraindicadas, envolvendo o medicamento metoclopramida, ao longo dos trimestres de estudo.

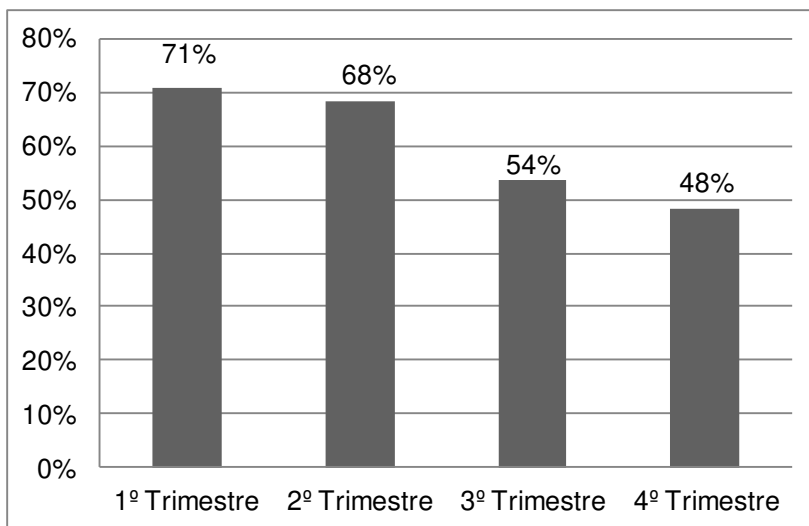


Figura 11: Frequência de prescrição do medicamento metoclopramida ao longo dos trimestres de estudo.

4.5 CORRELAÇÃO DAS IMPT COM TEMPO DE INTERNAÇÃO E NÚMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS

A partir dos resultados encontrados foi realizada análise estatística para a avaliação da correlação entre o número de IMPT encontradas e o número de medicamentos prescritos, o mesmo foi avaliado para o tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva (dias de UTI) e para a idade dos pacientes. Para analisar a correlação entre as variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. A partir desta análise foi observada correlação positiva (relação proporcional entre as alterações de cada variável) estatisticamente relevante entre o número de IMPT totais e Importantes e os dias de internação, como demonstrado na tabela abaixo (tabela 6).

Tabela 6: Correlação do número de IMPT, total e por classe, com a idade dos pacientes, seu tempo de internação e o número de medicamentos prescritos.

	Com IMPT (329)**	IMPT Contra indicadas (25)**	IMPT Importantes (248)**	IMPT Moderadas (272)**	IMPT Secundárias (166)**
Idade	r= -0,05794 P= 0,2669	-0,05378 0,3029	0,06804 0,1922	-0,07861 0,1317	-0,01384 0,7910
Dias de UTI	<u>0,15584</u> 0,0027	0,04978 0,3403	<u>0,29210</u> < 0001	0,06733 0,1969	0,01750 0,7377
Número de medicamentos	<u>0,50587</u> < 0001	<u>0,22820</u> < 0001	<u>0,46845</u> < 0001	<u>0,42081</u> < 0001	<u>0,22048</u> < 0001

* r=coeficiente de correlação de Spearman; P=Valor-P; n=número de sujeitos (n=369).

** número de prescrições contendo ao menos uma IMPT da classe indicada.

Também pode-se observar na tabela 6 que não houve correlação estatisticamente significativa entre as IMPT e a idade dos pacientes. Ainda na

tabela 6 destaca-se a correlação positiva entre o número de IMPT totais e por classe com o número de medicamentos, como ilustra a figura abaixo (Figura 12).

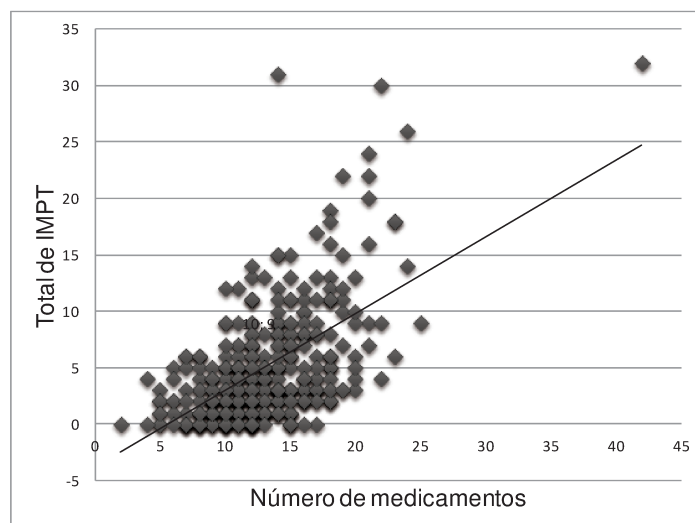


Figura 12: Correlação significativa entre o número de medicamentos por prescrição e o número de IMPT observadas ($p < 0,001$).

Durante a análise dos dados do estudo foram observados achados estatísticos de menor relevância, que serão citados como achados estatísticos menores. Por meio de análise comparativa utilizando o teste Qui-quadrado, foi observada a maior frequência de óbitos entre os pacientes do grupo que apresentou IMPT moderadas em suas prescrições, do que no grupo que não apresentou IMPT moderadas em suas prescrições ($p = 0,033$). O mesmo teste indicou maior frequência de óbitos no grupo de pacientes que não apresentaram IMPT secundárias em suas prescrições quando comparados aos que apresentaram esta classe de interações em prescrição ($p = 0,015$). O teste de Mann-Whitney indicou ainda maior número de medicamentos prescritos e de dias de internação em UTI para o grupo de pacientes que vieram a óbito ($p < 0,001$).

Resultados

Ainda podemos citar a análise comparativa entre os sexos, para frequência de IMPT e para as demais variáveis numéricas. Foi encontrada pelo teste de Qui-quadrado maior frequência de IMPT totais ($p = 0,036$) e Importantes ($p = 0,023$), no grupo de pacientes do sexo masculino, o que foi confirmado pelo teste de Mann-Whitney que demonstra a correlação numéricas destes valores, com $p = 0,049$ para o total de IMPT e $p = 0,016$ para IMPT Importantes. Este achado pode estar relacionado a outro também apontado pelo teste de Mann-Whitney, que indica maior número de medicamentos prescritos para o grupo do sexo masculino ($p = 0,016$).

5- DISCUSSÃO

5.1 PERFIL DEMOGRÁFICO E FARMACOTERAPÊUTICO DA UTI EM ESTUDO

O perfil demográfico do grupo de estudo demonstrou grande similaridade entre a UTI estudada e outras unidades nacionais e internacionais. A média de idade encontrada na presente pesquisa ($57,0 \pm 14,6$) foi próxima à observada em estudo nacional descritivo ($60,5 \pm 19,2$), realizado em 4 UTI de Londrina/Paraná (79). Esta correspondência também se deu com a média de idade apresentada por dois estudos internacionais, o primeiro, realizado pela Universidade de Pittsburgh, retrospectivo, contando com um banco de dados relativo a 1101 pacientes, apresentou média de $59,4 \pm 17,5$ anos (12); enquanto o segundo, realizado em Mumbai, prospectivo, contando com 728 pacientes, observou duas médias de $57,3 \pm 15,2$ e $49,0 \pm 15,8$ anos (80). A prevalência do sexo masculino nas internações em UTI foi também apontada pelos 3 estudos citados, com pequenas variações de porcentagem, mas identificando-se sempre que os pacientes do sexo masculino representavam acima de 53% do grupo de estudo. Outros dados comparáveis entre os estudos citados foram o tempo de internação em dias de UTI, e o número de medicamentos por prescrição (12, 79, 80).

Quanto ao tempo de internação houve maior variação entre as médias, sendo que a mais próxima da encontrada neste estudo ($13,3 \pm 16,5$) foi de $14,2 \pm 19,6$, encontrada no estudo americano, seguida pela média de $16,9 \pm 22,4$ dias, observada em uma das 4 UTI estudadas em Londrina (12, 79). As médias de tempo de internação variaram nos estudos de $6,2 \pm 3,3$, no estudo indiano, a $40,6 \pm 38,5$ dias, em uma das unidades do estudo realizado no Paraná, o que indica que este parâmetro pode variar significativamente por conta das características

particulares de cada Unidade de Terapia Intensiva, reconhecendo-se que a média encontrada no presente estudo não foi excessiva quando comparada aos demais estudos (12, 79, 80).

Com relação ao número de medicamentos por prescrição, o resultado encontrado neste estudo ($13,0 \pm 4,3$ medicamentos por prescrição), foi próximo ao encontrado no estudo de Joshua ($11,6 \pm 2,1$ e $13,0 \pm 2,6$). Os estudos de Pittsburgh e de Londrina não apresentavam este dado, impossibilitando sua comparação com o resultado aqui apresentado (12, 79, 80). Em contrapartida, o estudo brasileiro, realizado por Reis e colaboradores, envolvendo 299 pacientes críticos de uma UTI mineira indicou uma média de 12 medicamentos por paciente, administrados no período de 24 horas, informação que contribui para a dedução de que a média de medicamentos por prescrição em uma UTI é efetivamente elevada e pouco variável entre as Unidades de Terapia Intensiva nacionais e internacionais, figurando como uma das características inerentes a essas unidades hospitalares (33, 47).

O perfil farmacoterapêutico descrito no estudo demonstra a prevalência das classes terapêuticas associadas aos protocolos padronizados para UTI. Cabe lembrar que os medicamentos utilizados na rede pública de saúde seguem listas padronizadas. Destaca-se a correlação da frequência desses medicamentos em prescrição com os *guidelines* internacionais que promovem verificação contínua de sete parâmetros clínicos imprescindíveis para a qualidade do cuidado e a segurança do paciente crítico, conhecidos pela sigla em inglês *Fast Hug*. A sigla *Fast Hug* constitui um método mnemônico para garantir o contínuo monitoramento

dos pacientes quanto a: Dieta (*Feeding*); Analgesia (*Analgesia*), Sedação (*Sedation*); Prevenção de tromboembolismo (*Thomboembolic prevention*); Decúbito elevado (*Head of the bed elevated*), Profilaxia de úlcera de estresse (*Stress Ulcer prophylaxis*) e Controle da glicemia (*Glucose Control*) (78). São adotadas medidas farmacoterapêuticas para garantir a manutenção ideal de cinco desses parâmetros, observando-se os aspectos clínicos dos pacientes e a necessidade de terapia medicamentosa. A tabela 2 relaciona a porcentagem de prescrição de medicamentos diretamente associados à manutenção desses parâmetros, onde se observa a elevada frequência de prescrição para tais medicamentos. Este dado demonstra a adesão da UTI estudada aos protocolos internacionais que recomendam a implementação da avaliação diária dos parâmetros descritos pelo *Fast Hug*. Este resultado é extremamente satisfatório para uma UTI pertencente à rede pública de saúde, demonstrando o esforço da equipe para cumprir protocolos de extrema importância, como as profilaxias de tromboembolismo e úlcera de estresse. Com medidas como essas visa-se evitar que o paciente apresente complicações evitáveis, como aquelas causadas por ausência de controle da glicemia ou por sedação inadequada (78, 81).

A elevada frequência do analgésico dipirona nas prescrições se deve ainda a uma prática médica comum em prescrições hospitalares, a prescrição “se necessário”, em que o medicamento é disponibilizado em prescrição para que a equipe administre apenas se necessário, neste caso, se o paciente apresentar dor ou febre.

Esta prática aumenta a frequência em prescrição de alguns medicamentos, como a dipirona, o que contribui para o elevado número de interações medicamentosas potenciais teóricas observadas com este medicamento. Apesar disso, esse tipo de prescrição consiste em deixar disponível à equipe médica e de enfermagem o medicamento, para acelerar o fluxo de atendimento ao paciente, cabendo salientar que muitas vezes a administração do medicamento não chega a acontecer.

5.2 PERFIL QUANTITATIVO E DESCRITIVO DAS IMPT OBSERVADAS

Os resultados obtidos neste estudo permitem avaliar os potenciais riscos envolvendo prescrições de terapia intensiva. Sabe-se que, pela alta complexidade do ambiente e pelo número elevado de drogas que o paciente crítico necessita, suas prescrições são mais predispostas a apresentar interações medicamentosas potenciais teóricas. Os pacientes críticos também se encontram mais expostos à ocorrência de eventos adversos a medicamentos, fato atrelado a fatores como o número de medicamentos ministrados, a complexidade dos esquemas terapêuticos e suas vias de administração, a gravidade do estado clínico do paciente, entre outros (12, 44).

Com uma parcela de 89,1% das prescrições apresentando ao menos uma IMPT, fica evidente a necessidade de avaliação e acompanhamento das prescrições sem negligenciar os riscos das interações potenciais. O elevado número de interações medicamentosas potenciais teóricas observadas nos

resultados vem contribuir para a informação presente em outros estudos, que apontam para este fato comum às prescrições de terapia intensiva (9, 12). Apesar de esta informação ser relevante e alarmante, por reforçar o potencial risco inerente às interações medicamentosas teóricas, cabe destacar que este número inclui todas as classes de IMPT, desde as de severidade contraindicada até as secundárias (sem relevância clínica). Este estudo teve por objetivo traçar o perfil geral das IMPT encontradas em prescrições de UTI, por conta disso, levou em conta todas as interações observadas, sem distinção de relevância clínica. Além desse contexto, é importante salientar que foram quantificadas e classificadas todas as interações observadas em prescrição, o que implica que os medicamentos foram prescritos, mas não necessariamente administrados aos pacientes.

O gráfico apresentado na Figura 2 traz uma informação já apontada pelo número de tipos de IMPT encontradas no estudo, trata-se da grande dispersão das interações encontradas por diferentes tipos de IMPT, ou seja, a variação de interações foi elevada, destacando-se um grupo pequeno, 46 tipos, presentes em mais de 10 prescrições, enquanto 185 tipos foram encontrados apenas em uma prescrição cada.

Entre as IMPT mais frequentes no estudo há a presença de interações das 4 classes de severidade, como apresentado na Figura 2, que ilustra as 10 interações prevalentes nas prescrições analisadas. Nessa figura observa-se que a IMPT mais frequente foi de classificação de severidade Importante, tal interação, entre dipirona e enoxaparina, pede em sua orientação de manejo clínico que a

dipirona seja suspensa quando possível, ou que seja mantida mediante monitoramento contínuo de possíveis episódios de sangramento (72, 82).

Apesar disso, pouco se sabe sobre a incidência real desta interação, sendo necessária avaliação criteriosa caso a caso para estabelecer a relação risco benefício de suspensão ou de manutenção de terapia medicamentosa com monitoramento contínuo. Esse exemplo é seguido pela maioria das orientações de manejo, que visam sempre a avaliação do risco benefício envolvendo a terapia medicamentosa e a saúde do paciente. Além disso, cabe lembrar que muitas vezes a dipirona é prescrita sob a condição “se necessário”, o que indica que muitas vezes ela não é necessariamente administrada concomitantemente com os medicamentos com os quais apresentaria interações teóricas.

Dentro desse contexto, todas as interações de severidade contraindicada, importante ou moderada foram notificadas à equipe médica responsável pelas prescrições, o que chamamos aqui de intervenções pontuais por alertas verbais. A postura adotada pela equipe diante dos alertas referentes à IMPT envolvendo a dipirona foi de monitoramento dos sintomas, destacando o caráter “se necessário” de boa parte das prescrições e a baixa incidência dessas IMPT na prática clínica.

É importante ressaltar a frequência de IMPT classificadas como moderadas, diante das quais na maioria dos casos o farmacêutico clínico juntamente com a equipe multidisciplinar lança o alerta de interação potencial, mas diante da gravidade de cada caso estabelece-se a decisão conjunta de manutenção ou alteração da terapia. Nos casos de alteração de concentração plasmática causados por interações dessa classe há a vantagem de, para alguns fármacos,

poder se verificar sua concentração sérica através de exames clínicos e assim observar se a interação está efetivamente ocorrendo ou não. Essa classe de interações é a mais prevalente entre as interações medicamentosas e consequentemente figura entre as mais frequentes na maioria dos estudos que avaliam as interações presentes em prescrições de UTI (33, 73).

Um dos achados de elevada relevância clínica no estudo foi a observação de um pequeno número de interações de classificação contraindicada, destacando-se a presença do medicamento metoclopramida na maioria delas. Tais interações chamam a atenção pela gravidade de suas possíveis consequências, como no caso da interação entre metoclopramida e agentes neurolépticos, em que se eleva o risco de ocorrência de uma síndrome rara, que pode ser fatal, conhecida como Síndrome Neuroléptica Maligna (59). Diante desse risco, a presença de interações dessa classe de severidade deve ser evitada, devendo-se monitorar os sintomas e conhecer o protocolo de tratamento de Síndrome Neuroléptica Maligna caso essa combinação seja inevitável (72).

Destaca-se o fato de os medicamentos mais frequentes nas prescrições encontrarem-se também entre aqueles que possuem interações medicamentosas potenciais teóricas prevalentes, como é o caso da dipirona, presente na interação mais frequente nas prescrições analisadas, assim como em interações com um número elevado de outros medicamentos, e também como um dos medicamentos mais prescritos. É necessário ressaltar aqui o fato de que a real incidência destas interações não é documentada satisfatoriamente, há poucos estudos que se referem à incidência de eventos adversos resultantes de IMPT e diante disso,

muitas das orientações de manejo clínico voltam-se para o conhecimento dos mecanismos de ação e dos possíveis efeitos das interações, visando monitorização efetiva para solucionar rapidamente possíveis ocorrências (16, 55, 64).

5.3 VARIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE IMPT AO LONGO DOS TRIMESTRES DE ESTUDO

Diante do resultado das análises estatísticas que apontaram uma tendência a aumento do número de IMPT ao longo dos trimestres é possível afirmar que o desenvolvimento da pesquisa e os alertas verbais de interação lançados junto à equipe não foram efetivos para promover a redução do número de IMPT ao longo de um ano. Destaca-se o fato de que o aumento estatístico observado pode estar correlacionado à sazonalidade ou às mudanças ocorridas na equipe ao longo do período de coleta de dados, já que trata-se de um hospital escola, com alta rotatividade de residentes prescritores.

Cabe aqui salientar que a UTI em estudo conta com uma equipe de profissionais altamente qualificados e colaborativos, que apresentou boa adesão aos protocolos da pesquisa e elevada receptividade à presença do farmacêutico clínico como parte da equipe multidisciplinar de terapia intensiva. Desta forma, é possível que a ineficácia dos alertas verbais para a redução das IMPT ao longo do período de estudo indique que são necessárias estratégias sistemáticas para obter uma resposta significativa junto à equipe. A instalação de *software* de sinalização

de interações, o bloqueio da prescrição eletrônica na presença de interações importantes e contra indicadas e a intervenção farmacêutica diária durante as reuniões multidisciplinares em UTI mostraram-se estratégias mais eficientes na redução de IMPT e de eventos adversos evitáveis (45, 56, 66). Cabe ressaltar que o número de IMPT pode não ter diminuído, entre outros fatores, pelo fato de que a maioria das interações sinalizadas durante o estudo requer apenas monitoramento contínuo de sinais e sintomas, o que já é feito em ambiente intensivo, em poucos casos requerendo a suspensão dos medicamentos envolvidos (72).

Apesar dos resultados encontrados para as interações contraindicadas não apresentarem variação estatisticamente significativa ao longo dos trimestres, por seu reduzido número diante do universo amostral, é possível observar a tendência numérica de diminuição das IMPT contraindicadas envolvendo a metoclopramida nos primeiros nove meses do estudo. Esse dado pode ser correlacionado com a queda na prescrição de metoclopramida ao longo do ano e com a mudança na forma de prescrição deste medicamento após os alertas referentes às interações contraindicadas. Ao fim do primeiro trimestre do estudo, em razão de um evento acadêmico com apresentação dos dados preliminares deste trabalho, foi realizada uma reunião com toda a equipe multidisciplinar e discussão dos resultados parciais do trabalho. Após o lançamento dos primeiros alertas de IMPT e da realização desta reunião, os médicos preceptores e assistentes passaram a orientar sua equipe para a prescrição cautelosa da metoclopramida na presença de agentes neurolépticos. Uma prática bastante comum, prescrição “se necessário” ou “náusea e vômito”, passou a ser

desaconselhada, o que possivelmente contribuiu para a queda vista no número de prescrições com metoclopramida ao longo do período de estudo.

É necessário acrescentar que a presença de estudos como este, em que o farmacêutico clínico elucida riscos e benefícios da terapia medicamentosa representa uma importante ação na mudança de protocolos clínicos e medidas de rastreamento de eventos adversos a medicamentos e otimização da farmacoterapia. Por meio de discussões de protocolos, avaliação de prescrições e de visitas beira leito é possível identificar a ocorrência de interações reais mais facilmente a partir do conhecimento das interações potenciais de cada prescrição. Com relação a esta possibilidade ressalta-se ainda que durante o decorrer do estudo foram observadas poucas interações reais, havendo evidências mais sólidas apenas para um caso.

Este trabalho oferece uma contribuição significativa para a definição do padrão de prevalência das IMPT nas prescrições da UTI estudada, podendo auxiliar na elaboração de estratégias locais de prevenção de interações e desenvolvimento de intervenções farmacêuticas específicas para o quadro apresentado. Seus resultados trazem diversas evidências que coincidem com outras publicações da área, como a prevalência de interações moderadas em prescrições de UTI e a correlação entre o número de medicamentos prescritos e tempo de internação com a presença de IMPT em prescrições. Descrevendo os padrões observados ele contribui para o delineamento de um perfil de interações potenciais prevalentes em unidades de terapia intensiva brasileiras e demonstra a necessidade de ações sistemáticas para sua prevenção.

5.4 CORRELAÇÃO DAS IMPT COM TEMPO DE INTERNAÇÃO E NÚMERO DE MEDICAMENTOS PRESCRITOS

A correlação estatisticamente significativa entre o número de IMPT e o tempo de internação em UTI observada neste estudo colabora com a confirmação desta relação, já sinalizada por estudos anteriores, que apontam a tendência clara para aumento nos dias de internação em UTI para pacientes que apresentam IMPT em suas prescrições (33, 34).

A relação entre número de medicamentos prescritos e o número de IMPT presentes em prescrição também é um fato já conhecido em literatura (33). Os resultados encontrados neste estudo colaboram para a solidificação dessas informações, demonstrando que em estudos de diferentes desenhos e com tamanhos amostrais variados a mesma correlação é observada. Tal correlação chama a atenção para o risco inerente às prescrições extensas, envolvendo uma elevada gama de medicamentos (33, 64).

Os achados estatísticos menores apresentam dados que podem ser de utilidade futura, mas que no presente estudo não podem ser acertadamente correlacionados com as IMPT observadas.

5.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

É necessário citar como limitações do estudo o desenho alternativo utilizado e a conseqüente dificuldade de reprodutibilidade da pesquisa e generalização dos resultados encontrados. Cabe aqui elucidar que a escolha por desenvolver um

estudo que contribua para o desenvolvimento de modelos de atuação do farmacêutico clínico em unidades de terapia intensiva de hospitais públicos e a consequente necessidade de adequar a pesquisa aos padrões do serviço vigente fez com que se optasse por um desenho de estudo com menor poder estatístico. Além disso, como limitações do estudo podemos citar a utilização de apenas uma base de dados para a classificação das interações medicamentosas e ainda a dificuldade de obtenção de informações completas nos prontuários e a inviabilidade de um acompanhamento contínuo do grupo de estudo para avaliação da incidência de ocorrências clínicas relacionadas às IMPT. Para futuros estudos sugere-se a delimitação de um grupo de estudo menor e mais homogêneo, que possa ser acompanhado por ações contínuas de Farmácia Clínica. Além disso, sugere-se o acréscimo de informações obtidas por outras bases de dados na avaliação das interações.

5- CONCLUSÕES

Conclusões

Este trabalho põe em evidência o elevado número de IMPT em prescrições de UTI e ressalta a relevância de pesquisas nessa área, visando ampliar o conhecimento sobre os riscos e benefícios envolvendo interações medicamentosas, seu manejo clínico e sua real incidência em ambiente hospitalar. Nele foram quantificadas e classificadas as IMPT observadas, destacando-se a prevalência de interações moderadas e importantes, elaborando um prospecto inicial sobre as características destas interações em UTI.

Conclusões

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Coll Clinical P. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816-7.
2. Elenbaas RM, Worthen DB. Transformation of a profession: an overview of the 20th century. *Pharm Hist*. 2009;51(4):151-82.
3. Mendes EV. *As Redes de Atenção à Saúde*. 2º ed. Brasília/DF: Organização Pan-Americana da Saúde – Representação Brasil; 2011. 549.
4. European Society of Clinical Pharmacy. Available from: <http://www.escpweb.org/cms/home>.
5. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1990;47(3):533-43.
6. Van Mil JWF, Schulz M, Tromp TFJ. Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching, and research: a review. *Pharmacy World & Science*. 2004;26(6):303-11.
7. Hepler CD. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. *Pharmacotherapy*. 2004;24(11):1491-8.
8. Kaboli P, Hoth A, McClimon B, Schnipper J. Clinical pharmacists and inpatient medical care - A systematic review. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(9):955-64.
9. Arques-Armoiry E, Cabelguenne D, Stamm C, Janoly-Dumenil A, Grosset-Grange I, Vantard N, et al. Most frequent drug-related events detected by pharmacists during prescription analysis in a University Hospital. *Revue De Medecine Interne*. 2010;31(12):804-11.
10. Nunes P, Pereira B, Nominato J, de Albuquerque E, da Silva L, de Castro I, et al. Pharmaceutical intervention and prevention of drug related problems. *Revista Brasileira De Ciencias Farmaceuticas*. 2008;44(4):691-9.

11. Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Medicine*. 2003;29(5):691-8.
12. Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, Rothschild JM. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):823-8.
13. Kopp B, Mrgan M, Erstad B, Duby J. Cost implications of and potential adverse events prevented by interventions of a critical care pharmacist. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007;64(23):2483-7.
14. Kane-Gill S, Rea RS, Verrico MM, Weber RJ. Adverse-drug-event rates for high-cost and high-use drugs in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(19):1876-81.
15. Patel NP, Brandt CP, Yowler CJ. A prospective study of the impact of a critical care pharmacist assigned as a member of the multidisciplinary burn care team. *Journal of Burn Care & Research*. 2006;27(3):310-3.
16. Rivkin A, Yin HJ. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. *Journal of Critical Care*. 2011;26(1):6.
17. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 1999;282(3):267-70.
18. Schumock GT, Meek PD, Ploetz PA, Vermeulen LC. Economic evaluations of clinical pharmacy services--1988-1995. The Publications Committee of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 1996;16(6):1188-208.
19. Schumock GT, Butler MG, Meek PD, Vermeulen LC, Arondekar BV, Bauman JL, et al. Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services: 1996-2000. *Pharmacotherapy*. 2003;23(1):113-32.

20. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA. 1997;277(4):307-11.
21. Zaidi STR, Hassan Y, Postma MJ, Ng SH. Impact of pharmacist recommendations on the cost of drug therapy in ICU patients at a Malaysian hospital. Pharmacy World & Science. 2003;25(6):299-302.
22. De Rijdt T, Willems L, Simoens S. Economic effects of clinical pharmacy interventions: A literature review. American Journal of Health-System Pharmacy. 2008;65(12):1161-72.
23. Bayat M, Davis L, Knoell D, Korth-Bradley J, Munger M, Shaefer M, et al. The clinical pharmacist as principal investigator. Pharmacotherapy. 2000;20(5):599-608.
24. Chisholm-Burns M, Lee J, Spivey C, Slack M, Herrier R, Hall-Lipsy E, et al. US Pharmacists' Effect as Team Members on Patient Care Systematic Review and Meta-Analyses. Medical Care. 2010;48(10):923-33.
25. Brasil, Ministério da Saúde, Governo Federal. Decreto nº 7508, de 28 de junho de 2011. Brazil. 2011.
26. Rudis MI, Brandl KM, Soc Critical Care Med Amer Coll C. Position paper on critical care pharmacy services. Critical Care Medicine. 2000;28(11):3746-50.
27. Horn E, Jacobi J. The critical care clinical pharmacist: Evolution of an essential team member. Critical Care Medicine. 2006;34(3):S46-S51.
28. Viktil K, Blix H. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2008;102(3):275-80.
29. Tousignaut DR. Joint Commission on Accreditation of Hospitals' 1977 standards for pharmaceutical services. Am J Hosp Pharm. 1977;34(9):943-50.

30. The Joint Commission. Joint Commission - Accreditation 2013. Available from: http://www.jointcommission.org/accreditation/accreditation_main.aspx.
31. Haslett TM, Kay BG, Weissfellner H. Documenting concurrent clinical pharmacy interventions. *Hosp Pharm*. 1990;25(4):351-5, 9.
32. Moura CS, Prado NM, Belo NO, Acurcio FA. Evaluation of drug-drug interaction screening software combined with pharmacist intervention. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2012;34(4):547-52.
33. Reis AMM, Cassiani SHB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics*. 2011;66(1):9-15.
34. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential Drug-Drug Interactions Associated with Prolonged Stays in the Intensive Care Unit A Retrospective Cohort Study. *Clinical Drug Investigation*. 2011;31(5):309-16.
35. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Available from: <http://www.amib.org.br/>.
36. Brasil, Ministério da Saúde, Governo Federal. Resolução-RDC nº 7, de 24 de fevereiro de 2010. 2010.
37. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm*. 1998;55(2):165-6.
38. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277(4):301-6.
39. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274(1):29-34.

40. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, America CQHC, Medicine I. To Err Is Human: Building a Safer Health System: National Academies Press; 2000.
41. Leape LL, Berwick DM. Five years after To Err Is Human: what have we learned? JAMA. 2005;293(19):2384-90.
42. Runciman W, Hibbert P, Thomson R, Van Der Schaaf T, Sherman H, Lewalle P. Towards an International Classification for Patient Safety: key concepts and terms. Int J Qual Health Care. 2009;21(1):18-26.
43. Benkirane RR, Abouqal R, R-Abouqal R, Haimeur CC, S Ech Cherif El Kettani SS, Azzouzi AA, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in intensive care units: a prospective multicenter study. J Patient Saf. 2009;5(1):16-22.
44. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. Crit Care Med. 1997;25(8):1289-97.
45. Kopp B, Erstad B, Allen M, Theodorou A, Priestley G. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: Direct observation approach for detection. Critical Care Medicine. 2006;34(2):415-25.
46. McDowell SE, Ferner HS, Ferner RE. The pathophysiology of medication errors: how and where they arise. Br J Clin Pharmacol. 2009;67(6):605-13.
47. Stockwell DC, Slonim AD. Quality and safety in the intensive care unit. J Intensive Care Med. 2006;21(4):199-210.
48. Thomas AN, Boxall EM, Laha SK, Day AJ, Grundy D. An educational and audit tool to reduce prescribing error in intensive care. Qual Saf Health Care. 2008;17(5):360-3.
49. Faria LMP, Cassiani SHD. Medication interaction: knowledge of nurses in intensive care units. Acta Paulista De Enfermagem. 2011;24(2):264-70.

50. Kane-Gill SL, Jacobi J, Rothschild JM. Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care. *Crit Care Med*. 2010;38(6 Suppl):S83-9.
51. Wilmer A, Louie K, Dodek P, Wong H, Ayas N. Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2010;19(5):e7.
52. Kane-Gill SL, Bellamy CJ, Verrico MM, Handler SM, Weber RJ. Evaluating the positive predictive values of antidote signals to detect potential adverse drug reactions (ADRs) in the medical intensive care unit (ICU). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(12):1185-91.
53. Paterno MD, Maviglia SM, Gorman PN, Seger DL, Yoshida E, Seger AC, et al. Tiering drug-drug interaction alerts by severity increases compliance rates. *J Am Med Inform Assoc*. 2009;16(1):40-6.
54. Wright A, Feblowitz J, Phansalkar S, Liu JL, Wilcox A, Keohane CA, et al. Preventability of adverse drug events involving multiple drugs using publicly available clinical decision support tools. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2012;69(3):221-7.
55. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Identification of drug interactions in hospitals - computerized screening vs. bedside recording. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2008;33(2):131-9.
56. Moura CS, Prado NM, Santos LA, Tavares LS, Bomfim JO, Porto PN, et al. Evaluation of Drug-Drug Interaction Screening Software Associated with Pharmacist Intervention. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011;20:S201-S2.
57. Papadopoulos J, Smithburger PL. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: Management and pharmacokinetic considerations. *Critical Care Medicine*. 2010;38:S126-S35.
58. David S Tatro PD. *Drug Interaction Facts 2013: The Authority on Drug Interactions*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

59. Brunton L, Chabner BA, Knollmann B. Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition (SET2): McGraw-Hill; 2010.
60. Duan JZ, Jackson AJ, Zhao P. Bioavailability Considerations in Evaluating Drug-Drug Interactions Using the Population Pharmacokinetic Approach. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;51(7):1087-100.
61. Mouly S, Meune C, Bergmann J-F. Mini-series: I. Basic science. Uncertainty and inaccuracy of predicting CYP-mediated in vivo drug interactions in the ICU from in vitro models: focus on CYP3A4. *Intensive Care Medicine*. 2009;35(3):417-29.
62. Spriet I, Meersseman W, de Hoon J, von Winckelmann S, Wilmer A, Willems L. Mini-series: II. Clinical aspects. Clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU. *Intensive Care Medicine*. 2009;35(4):603-12.
63. Mannheimer B, Eliasson E. Drug-drug interactions that reduce the formation of pharmacologically active metabolites: a poorly understood problem in clinical practice. *Journal of Internal Medicine*. 2010;268(6):540-8.
64. Plaza J, Alamo M, Torres P, Fuentes A, Lopez F. Drug interactions and adverse events induced by drugs used in an intensive care unit. *Revista Medica De Chile*. 2010;138(4):452-60.
65. Smithburger PL, Buckley MS, Bejian S, Burenheide K, Kane-Gill SL. A critical evaluation of clinical decision support for the detection of drug-drug interactions. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2011;10(6):871-82.
66. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Benedict NJ, Falcione BA, Seybert AL. Grading the Severity of Drug-Drug Interactions in the Intensive Care Unit: A Comparison Between Clinician Assessment and Proprietary Database Severity Rankings. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010;44(11):1718-24.
67. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract*. 2012;20(6):402-8.

68. Hasan SS, Lim KN, Anwar M, Sathvik BS, Ahmadi K, Yuan AW, et al. Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. *Singapore Med J.* 2012;53(8):526-31.
69. Hammes JA, Pfuetzenreiter F, Silveira Fd, Koenig Á, Westphal GA. Prevalência de potenciais interações medicamentosas droga-droga em unidades de terapia intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva [Internet].* 2008; (4):[349-54 pp.].
70. Lima REF, Cassiani SHB. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Revista Latino-Americana De Enfermagem.* 2009;17(2):222-7.
71. Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and Contributors to Potential Drug-Drug Interactions in Hospitalized Patients. *Journal of Clinical Pharmacology.* 2011;51(7):1043-50.
72. Micromedex® Healthcare Series [Internet]. Thomson Reuters. 2011.
73. Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, Beer JH. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. *Pharm World Sci.* 2008;30(4):367-74.
74. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-Drug Interactions in Cardiac and Cardiothoracic Intensive Care Units An Analysis of Patients in an Academic Medical Centre in the US. *Drug Safety.* 2010;33(10):879-88.
75. Filho UD. *Introdução à bioestatística: para simples mortais*: Negócio Editora; 1999.
76. Agresti A. *Categorical Data Analysis*: Wiley; 2002.
77. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 10: further nonparametric methods. *Crit Care.* 2004;8(3):196-9.
78. Vincent J. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Critical Care Medicine.* 2005;33(6):1225-9.

79. Freitas ER. Profile and severity of the patients of intensive care units: prospective application of the APACHE II index. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2010;18(3):317-23.
80. Joshua L, Devi P, Guido S. Adverse drug reactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(7):639-45.
81. Mascia MF, Koch M, Medicis JJ. Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med*. 2000;28(7):2300-6.
82. Barletta JF, Cooper B, Ohlinger MJ. Adverse drug events associated with disorders of coagulation. *Critical Care Medicine*. 2010;38:S198-S218.

Referências Bibliográficas

7- ANEXOS

8.1. ANEXO I – PARECER CEP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 23/11/10
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 1128/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0882.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ANÁLISE DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PRESCRIÇÕES DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - HC UNICAMP IMPORTÂNCIA DA FARMÁCIA CLÍNICA EM TERAPIA INTENSIVA”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Aline Teotonio Rodrigues

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/11/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 23/11/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Avaliar a existência de interações medicamentosas potenciais em prescrições feitas na UTI do HC - Unicamp, classificá-las e, quando necessário, intervir junto à equipe médica para evitá-las. Avaliar o impacto do acompanhamento farmacoterapêutico diminuindo a frequência de ocorrência de interações potenciais, promovendo o uso racional de medicamentos, o que deve ocasionar melhoria nos resultados farmacoterapêuticos dos pacientes, contribuindo também para a avaliação da necessidade do desenvolvimento de modelos de inclusão da Farmácia Clínica em Terapia Intensiva em hospitais públicos nacionais.

III - SUMÁRIO

O projeto é um projeto de Mestrado. Visa estudar a ocorrência de Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) em UTI e avaliar se a presença do farmacêutico clínico reduz sua frequência. Será desenvolvido mediante a participação do pesquisador, como farmacêutico clínico, nas rondas efetuadas pela equipe médica e na coleta das prescrições medicamentosas feitas aos pacientes da UTI. Caso na coleta e análise das prescrições seja encontrado algum problema e se faça necessária alguma intervenção, será emitido um alerta por escrito ao corpo clínico encarregado do caso em questão.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto está bem detalhado, com introdução, objetivos, hipóteses, sujeitos e métodos, critérios de inclusão e exclusão, forma de análise dos resultados e plano de trabalho bem definidos. Solicita-se dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, já que serão utilizados apenas os dados coletados nas rondas, nas prescrições e aqueles constantes dos prontuários médicos dos pacientes.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -



V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 23 de novembro de 2010.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP

