

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA

Wagner Decotte Viana

IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA PROBLEMAS
RELACIONADOS A MEDICAMENTOS E PRIORIDADE DE
ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM INFECTOLOGIA
DO RIO DE JANEIRO

Rio de Janeiro

2020

Wagner Decotte Viana

**IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA PROBLEMAS
RELACIONADOS A MEDICAMENTOS E PRIORIDADE DE
ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM INFECTOLOGIA
DO RIO DE JANEIRO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de mestre.

Orientadores: Dra. Denise Machado Medeiros
Dra. Lusiele Guaraldo

Rio de Janeiro

2020

Viana, Wagner.

IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS E PRIORIDADE DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM PACIENTES HOSPITALIZADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM INFECTOLOGIA DO RIO DE JANEIRO / Wagner Viana. - Rio de janeiro, 2020.

112 f.; il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, 2020.

Orientadora: Denise Medeiros.

Co-orientadora: Lusiele Guaraldo.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Efeitos colaterais . 2. Reações adversas a medicamentos. 3. Assistência farmacêutica. 4. Doenças transmissíveis. 5. Cuidados críticos. I. Título.

**IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA PROBLEMAS
RELACIONADOS A MEDICAMENTOS E PRIORIDADE DE
ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM INFECTOLOGIA
DO RIO DE JANEIRO**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, para obtenção do grau de mestre.

Orientadores: Dra. Denise Machado Medeiros
Dra. Lusiele Guaraldo

Aprovada em 25 / 05 / 2020

BANCA EXAMINADORA

André Miguel Japiassú (Presidente e Revisor)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

Andréa Gina Varon (Membro)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

Grazielle Viana Ramos (Membro)
Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (I D'Or)

Vanessa da Gama Oliveira (Suplente)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

Dedico esse trabalho aos meus pais, José Roberto e Gilmara que, mesmo não entendendo a minha profissão, sempre me apoiaram (e tenho certeza que apoiarão, sempre, todas as minhas decisões).

Essa dissertação representa o fim de um ciclo de dois anos marcados por muitos momentos de renúncia, estudos, dedicação e muito trabalho. A realização desse trabalho só foi possível graças a contribuição de algumas pessoas.

Aos meus pais José Roberto e Gilmara, por terem me dado a oportunidade de buscar o conhecimento e sempre me apoiarem, principalmente nos momentos mais difíceis.

Às minhas orientadoras, Dras. Denise Machado Medeiros e Lusiele Guaraldo, obrigado por tudo. Vocês foram sensacionais. Sempre disponíveis e dispostas a me ajudarem e, principalmente, sempre mantendo palavras de incentivo de que, no final, tudo daria certo. Minha admiração e respeito por vocês duas, cada uma dentro de suas características ímpares.

Ao Julio Lima, estatístico, por toda paciência, disposição e acessibilidade para apoiar e justificar, através de infinitos números e testes, a essência dessa dissertação. Meu muito obrigado, principalmente pela paciência.

À Camila Rocha da Cunha, que na época que era chefe da farmácia, me “convidou” para exercer um campo desconhecido por mim, da farmácia clínica, e, nesse convite desafiador, me permitiu me reinventar profissional e tecnicamente. Camila, para você, meu muito obrigado por tudo ainda é pouco.

À Patrícia Helena e Eduardo Corsino, pela ajuda inicial na ideia do projeto e incentivos iniciais. Em particular à Patrícia Helena, por sempre compartilhar com “os mais necessitados” seu amplo e indiscutível conhecimento.

À Paula Teixeira Neto, pela paciência diária, pela amizade e pelos vários almoços, aguentado minhas reclamações e desespero. Obrigado por tudo.

Ao Dr. André Miguel Japiassu, por ter participado de todas as etapas desse projeto, sempre trazendo contribuições que ajudaram a enriquecer essa dissertação. Muito obrigado por tudo.

À atual chefia da farmácia e todos os colegas de trabalho.

E, por fim, não menos importante de agradecer, devemos lembrar sempre daquelas pessoas que cruzam nosso caminho somente para modificar a entropia do universo e desestabilizar tudo. Vocês também são importantes para nos mostrar como nós não devemos ser.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas, Graças a Deus, não sou o que era antes.”

MARTHIN LUTHER KING

Viana, Wagner Decotte. **Identificação de fatores de risco para problemas relacionados a medicamentos e prioridade de acompanhamento farmacoterapêutico em pacientes hospitalizados em um centro de referência em infectologia do Rio de Janeiro.** Rio de Janeiro, 2020. 112f. Dissertação [Mestrado profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

Os problemas relacionados a medicamentos (PRM) podem ser definidos como quaisquer eventos ou circunstâncias envolvendo a farmacoterapia que, de fato ou potencialmente, interfere nos resultados desejados. A maioria dos PRM são previsíveis e podem ser evitados. Os desfechos clínicos dos PRM podem resultar em lesões de órgãos e funções, e até mesmo à morte. Nesse estudo, propomos identificar os PRMs e fatores associados em pacientes críticos hospitalizados no INI a fim de elaborar uma regra clínica para priorizar acompanhamento farmacêutico clínico. Métodos: Foi elaborado um estudo retrospectivo com análise de dados do acompanhamento farmacoterapêutico a pacientes internados na unidade de terapia intensiva do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas- Fiocruz em 2017. Foram incluídas variáveis sociodemográficas (idade, peso, gênero, índice de massa corporal e doença de base) e clínicas (número de medicamentos prescritos, diagnóstico e SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) de admissão e PRMs identificados). Foi utilizada estatística descritiva para identificar as associações com PRMs e as covariáveis foram analisadas. Resultados: O estudo identificou um total de 1890 PRM. Os PRM mais frequentes foram: potenciais interações medicamentosas graves (N = 583; 30,8%), incompatibilidades físico-químicas (N = 525; 27,8%) e suspeitas de RAM (N = 467; 24,7%). Pacientes com tuberculose e HIV/Aids, com tuberculose associada ou não, foram os grupos que apresentaram mais PRMs. Número de medicamentos, tempo de internação e polifarmácia foram identificados como fatores de risco para PRM. Antimicrobianos/antibióticos Sulfametoxazol/Trimetoprima, Anfotericina B desoxicolato, Vancomicina, Levofloxacino, Piperacilina/Tazobactam, Meropenem e Polimixina B), antitrombóticos (Enoxaparina), corticoides sistêmicos (Dexametasona, Hidrocortisona e Metilprednisolona), diuréticos de alta potência (Furosemida) e inibidores da bomba de prótons (Omeprazol) foram as classes de fármacos mais relacionados às suspeitas de RAM. Conclusões: O estudo conclui que pacientes com tuberculose e HIV/Aids, com tuberculose associada ou não, estão mais propensos a ocorrência de PRMs. Tempo de internação e número de medicamentos prescritos estão mais relacionados com a ocorrência de PRMs. Os medicamentos ou classes de medicamentos mais envolvidos com suspeitas de RAM foram: Sulfametoxazol/Trimetoprima, Levofloxacino, Meropenem, Piperacilina/Tazobactam, Polimixina B, Vancomicina, Anfotericina B desoxicolato, Enoxaparina, Morfina, Dexametasona, Hidrocortisona, Metilprednisolona, Omeprazol, Furosemida e Clonazepam.

Palavras chave: Efeitos colaterais e reações adversas a medicamentos, assistência farmacêutica, doenças transmissíveis, cuidados críticos.

Viana, Wagner Decotte. **Identification of risk factors for drug-related problems and priority for pharmacotherapeutic follow-up in hospitalized patients at a reference center in infectology in Rio de Janeiro.** Rio de Janeiro, 2020. 112f. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

ABSTRACT

Drug-related problems (DRPs) can be defined as any events or circumstances involving pharmacotherapy that actually or potentially interfere with the desired results. Most DRPs are predictable and can be avoided. Clinical outcomes of DRPs can result in organ and function damage, and even death. In this study, we propose to identify PRMs and associated factors in critically ill patients hospitalized at INI in order to develop a clinical rule to prioritize clinical pharmaceutical monitoring. Methods: A retrospective study was conducted with data analysis of pharmacotherapeutic follow-up for patients admitted to the intensive care unit of the National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas-Fiocruz in 2017. Sociodemographic variables (age, weight, gender, body mass index and underlying disease) and clinics (number of drugs prescribed, diagnosis and SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) for admission and undetected DRPs). Descriptive statistics were used to identify associations with DRPs and the covariates were analyzed. Results: The study identified a total of 1890 DRPs. The most frequent DRPs were potential serious drug interactions (N = 583; 30,8%), physical-chemical incompatibilities (N = 525; 27,8%) and suspected ADR (N = 467; 24,7%). Tuberculosis and HIV/AIDS patients, with or without tuberculosis, were the groups that had the most DRPs. Number of medications, length of stay and polypharmacy were identified as risk factors for DRPs. Antimicrobials/antibiotics Sulfamethoxazole/Trimethoprim, Amphotericin B deoxycholate, Vancomycin, Levofloxacin, Piperacillin/Tazobactam, Meropenem and Polymyxin B), Antithrombotics (Enoxaparin), Systemic corticosteroids (Dexamethasone, Hydrocortisone and Methylprednisolone) proton pumps (Omeprazole) were the classes of drugs most related to suspected ADR. Conclusions: The study concludes that HIV / AIDS patients with tuberculosis, associated or not, are more likely to experience DRPs. Length of hospital stay and number of medications prescribed are more related to the occurrence of DRPs. The medications or classes of medications most involved with suspected ADRs were: Sulfamethoxazole/Trimethoprim, Levofloxacin, Meropenem, Piperacillin/Tazobactam, Polymyxin B, Vancomycin, Amphotericin B deoxycholate, Enoxaparin, Morphine, Dexamethasone, Hydrocortisone, Methylprednisolone, Omeprazole, Furosemide and Clonazepam.

Keywords: Side effects and adverse reactions to medicines, pharmaceutical assistance, communicable diseases, critical care.

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ACCP	<i>American College of Clinical Pharmacy</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
CTI	Centro de Terapia Intensiva
DP	Desvio padrão
EAM	Eventos Adversos a Medicamento
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IMC	Índice de Massa Corporal
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PNSP	Programa Nacional de Segurança do Paciente
PRM	Problemas Relacionados a Medicamentos
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIPEC	Sistema de Informática do INI
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WHA	<i>World Health Assembly</i>

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Características sócio demográficas e clínicas da população do estudo, Rio de Janeiro, 2017.....	36
TABELA 2: Avaliação da pontuação dos sistemas orgânicos que compõem o escore SOFA, no primeiro dia de internação no centro de terapia intensiva, Rio de Janeiro, 2017.....	37
TABELA 3: Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) registrados durante a internação no CTI, de acordo com as características sócio demográficas e clínicas da população do estudo, Rio de Janeiro, 2017.....	38
TABELA 4: Ocorrência de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) em relação à características sociodemográficas da população do estudo, Rio de Janeiro, 2017.....	39
TABELA 5: Principais tipos e frequência de PRM identificados na população estudada, Rio de Janeiro, 2017.....	41
TABELA 6: Efeitos esperados para as potenciais interações medicamentosas graves observadas no estudo, de acordo com a base de dados Micromedex®, Rio de Janeiro, 2017.....	42
TABELA 7: Efeitos esperados das potenciais interações medicamentosas contraindicadas identificadas no estudo segundo os pares de medicamentos envolvidos, de acordo com a base de dados Micromedex®, Rio de Janeiro, 2017.....	43
TABELA 8: Dez pares de medicamentos mais envolvidos com incompatibilidades físico-químicas observadas no estudo, de acordo com a base de dados Micromedex®, Rio de Janeiro, 2017.....	44
TABELA 9: Principais suspeitas de RAM observadas na população do estudo, Rio de Janeiro, 2017.....	45
TABELA 10: Principais classes farmacológicas associadas com a suspeita de RAM observadas durante o desenvolvimento do estudo, Rio de Janeiro, 2017.....	46
TABELA 11: Regressões lineares entre as variáveis clínicas e de internação para identificar variáveis relacionadas com a ocorrência de PRMs, Rio de Janeiro, 2017.....	47

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: Fluxograma do estudo.....	34
FIGURA 2: Regressão linear da ocorrência de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) em relação ao número total de medicamentos prescritos e a ocorrência de PRM.....	48
FIGURA 3: Regressão linear da ocorrência de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) em relação o tempo total de internação.....	48
FIGURA 4: Regressão linear da ocorrência dos PRM de maior frequência observados no estudo e escore SOFA de admissão.....	49
FIGURA 5: Regressão linear da ocorrência dos PRM de maior frequência observados no estudo e cada uma das disfunções orgânicas do escore SOFA.....	49
FIGURA 6: Regressão linear da ocorrência dos PRM Suspeita de reação adversa a medicamentos, Interação medicamentosa e Incompatibilidades Físico-Químicas e escore SOFA de admissão.....	50
FIGURA 7: Instrumento de identificação de pacientes com fatores de risco para problemas relacionados a medicamentos (PRMs) e prioridade de acompanhamento pela farmácia clínica.....	52

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: Formulário de acompanhamento farmacoterapêutico da Farmácia Clínica para acompanhamento de pacientes admitidos no CTI/INI.....	73
ANEXO 2: Escore SOFA.....	77
ANEXO 3: Parecer consubstanciado do CEP.....	78
ANEXO 4: Formulário para identificação de dados sociodemográficos e desfecho clínico da população do estudo, elaborado na plataforma Redcap®.....	86
ANEXO 5: Formulário para identificação dos principais PRM identificados da população do estudo, elaborado na plataforma Redcap®.....	87

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE 1: Principais diagnósticos de admissão identificados no estudo, Rio de Janeiro, 2017.....	88
APÊNDICE 2: Potenciais interações medicamentosas graves, de acordo com a base de dados Micromedex®, observadas no estudo, Rio de Janeiro, 2017.....	90
APÊNDICE 3: Pares de medicamentos mais envolvidos com incompatibilidades físico-químicas observadas no estudo, de acordo com a base de dados Micromedex®, Rio de Janeiro, 2017.....	102
APÊNDICE 4: Medicamentos envolvidos com suspeitas de RAM observados no estudo.....	109

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 JUSTIFICATIVA	25
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo geral.....	26
3.2 Objetivos específicos.....	26
4 METODOLOGIA	27
4.1 Local e desenho do estudo.....	27
4.2 População do estudo.....	27
4.3 Critérios de exclusão.....	27
4.4 Fonte e Coleta dos dados.....	28
4.4.1 Problemas Relacionados a Medicamentos.....	28
4.4.2 Medicamentos envolvidos com os PRM.....	29
4.4.3 Principais disfunções orgânicas dos pacientes admitidos no CTI/INI.....	30
4.5 Análise dos dados.....	30
4.6 Elaboração do produto.....	31
5 ASPECTOS ÉTICOS	32
6 RESULTADOS	33
6.1 Identificação das características sociodemográficas e clínicas da população do estudo e a ocorrência de PRMs.....	33
6.2 – Descrição dos principais problemas relacionados a medicamentos identificados no estudo.....	40
6.3 Análises de regressão linear.....	46
6.4 – Proposta de instrumento para identificação de pacientes com prioridade de acompanhamento pela farmácia clínica.....	51
7 DISCUSSÃO	53
8 CONCLUSÕES	66
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
ANEXOS	73
APÊNDICES	88

1 INTRODUÇÃO

Com o aumento da expectativa de vida da população em diversos países, é inevitável o maior consumo de produtos farmacêuticos para tratamento de doenças e melhoria da qualidade e expectativa de vida. Embora inegavelmente benéficos, o uso de medicamentos está associado a morbidade e mortalidade (ABRAHAM, 2009).

Durante o século XX, os medicamentos tornaram-se uma importante ferramenta terapêutica nas mãos dos profissionais da saúde, sendo responsáveis por parte significativa da melhoria da qualidade e da expectativa de vida da população. No entanto, para que a farmacoterapia tenha êxito e produza os resultados esperados, é indispensável que os medicamentos tenham qualidade, segurança, eficácia e que sejam prescritos e utilizados adequadamente (MARIN *et al.*, 2003).

No contexto da farmacoterapia, o uso de medicamentos nem sempre consegue atingir o objetivo principal de resultados positivos na saúde dos pacientes. Existem ocasiões em que há falhas, provocando danos. Essas falhas têm custos sanitários e sociais, que se convertem em um problema de saúde pública. Conseqüentemente, existe uma relação direta entre a probabilidade de ocorrência de um evento adverso a medicamento, no contexto da complexidade da farmacoterapia, o que exige uma avaliação de risco que aponte e direcione o cuidado, com o objetivo de minimizar esses eventos adversos (“Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos Consensus Committee”, 2002).

A farmacovigilância pode ser definida como as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos (ANVISA, 2010), com a finalidade de monitorar a ocorrência de RAM, erros de medicação, uso abusivo e/ou indevido de medicação, inefetividade terapêutica e desvio de qualidade, entre outros eventos, contribuindo para a adoção de medidas sanitárias que previnam problemas relacionados a medicamentos e que reduzam a morbidade, a mortalidade, o impacto socioeconômico e a sobrecarga dos serviços de saúde (MOTA, 2011).

Especialmente depois das reações graves causadas pela talidomida, em 1961, foram feitos os primeiros esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos. Naquela época, nasceram milhares de crianças com má-formação congênita como resultado da exposição, ainda no útero, a um medicamento indicado para uso em mulheres grávidas. A décima-sexta Assembleia Mundial da Saúde (1963) adotou uma

resolução *World Health Assembly* 16.36 (WHA 16.36) que reafirmou a necessidade de ações imediatas em relação à disseminação rápida de informações sobre reações adversas a medicamentos e que conduziu, posteriormente, à criação, em 1968, do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS. Seu propósito era desenvolver um sistema aplicável na esfera internacional, para identificar previamente efeitos adversos a medicamentos desconhecidos ou pouco estudados (ARTHUR; BENTSI-ENCHILL, 2002).

No Brasil, a Política Nacional de Medicamentos, publicada pela Ministério da Saúde (MS), determina que as ações de farmacovigilância, além de tratarem de eventos adversos e queixas técnicas relativas a medicamentos, devam também assegurar o uso racional destes, reorientando procedimentos relativos a registro, forma de comercialização, prescrição e dispensação de produtos (MS, 1998).

No ano 2000, com a publicação do relatório, intitulado *To Err is Human* pelo *Institute of Medicine* (IOM) o tema segurança do paciente ganhou relevância. Esse relatório se baseou em duas pesquisas de avaliação da incidência de eventos adversos em revisões retrospectivas de prontuários, realizadas em hospitais de Nova Iorque, Utah e Colorado. Nessas pesquisas, o termo evento adverso foi definido como dano causado pelo cuidado à saúde e não pela doença de base, que prolongou o tempo de permanência do paciente ou resultou em uma incapacidade presente no momento da alta. O relatório apontou que cerca de 100 mil pessoas morreram em hospitais, a cada ano, vítimas de EA nos EUA. Essa alta incidência resultou em uma taxa de mortalidade maior do que as atribuídas aos pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), câncer de mama ou atropelamentos. O relatório do IOM apontou ainda que a ocorrência de EA representava também um grave prejuízo financeiro (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000) e, em média, 10% dos pacientes internados sofrem algum tipo de evento adverso e, destes, 50% são evitáveis (DE VRIES *et al.*, 2008).

Diante deste cenário, o IOM, a partir do início deste século, passou a incorporar “segurança do paciente” como um dos seis atributos da qualidade, com a efetividade, a centralidade no paciente, a oportunidade do cuidado, a eficiência e a equidade (CORRIGAN *et al.*, 2001).

O IOM define qualidade do cuidado como o grau com que os serviços de saúde, voltados para cuidar de pacientes individuais ou de populações, aumentam a chance de produzir os resultados desejados e são consistentes com o conhecimento profissional atual (DE VRIES *et al.*, 2008).

A OMS, demonstrando preocupação com a situação, criou a *World Alliance for Patient Safety* (hoje denominado *Patient Safety Program*), com o objetivo de organizar os conceitos e as definições sobre segurança do paciente e propor medidas para reduzir os riscos e mitigar os eventos adversos (WHO, 2004).

O Brasil, é membro do Programa e, em 2013, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), com o objetivo geral de contribuir para a qualificação do cuidado em saúde, em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional, quer públicos, quer privados, de acordo com prioridade dada à segurança do paciente em estabelecimentos de saúde (MS, 2014).

O escopo para melhorar a segurança dos pacientes inclui a detecção de eventos adversos a medicamentos, erros de medicação, qualidade de uso dos medicamentos, avaliação de eficácia e segurança, uso indevido e/ou abuso e interações medicamentosas (HADI *et al.*, 2017).

Um evento adverso a medicamento (EAM) pode ser definido como qualquer dano causado pelo uso de um ou mais medicamentos com finalidade terapêutica, abrangendo, portanto, as reações adversas a medicamentos (RAM) e erros de medicação (WHO, 2009).

As reações adversas a medicamento (RAM) são definidas como "uma resposta a um medicamento que é nociva e não intencional e que ocorre em doses normalmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma patologia ou para modificação de uma determinada função fisiológica", podendo resultar em morte, hospitalização, dano significativo ou permanente (OMS, 1972).

Em todo o mundo, os EAM constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade e continuam representando um grave problema de saúde pública, principalmente pela introdução, cada vez maior, de medicamentos para restabelecer a saúde do indivíduo. Estima-se que os EAM sejam responsáveis por 3,5% das admissões hospitalares. As RAM constituem a quarta causa de morte nos Estados Unidos da América (EUA) e, estima-se, que na Europa, elas sejam responsáveis por quase 197 mil mortes anuais. Nos EUA, os custos por RAM nas unidades de terapia intensiva (UTI) e fora da UTI foram estimados em US\$ 19.685 e 13.994, respectivamente, em um período de um ano (HADI *et al.*, 2017).

Os desfechos clínicos de EAM podem resultar em lesões de órgãos e funções, e até mesmo à morte. Os custos de um EAM são significativos para os sistemas de saúde, com um adicional de US\$ 6.000 a US\$ 9.000 para cada evento (KANE-GILL; JACOBI; ROTHSCHILD, 2010). Nesse contexto, faz-se necessária a presença do farmacêutico clínico

na composição da equipe multiprofissional como um elemento na promoção da segurança, capaz de apoiar médicos em suas decisões, integrando-se ao cuidado com os enfermeiros e com outros profissionais de saúde, aproximando-se dos pacientes e seus familiares, permitindo identificar seus riscos e elaborar um acompanhamento farmacoterapêutico adequado de acordo com sua doença, as condições prévias e, principalmente, harmonizando com a terapêutica medicamentosa proposta (DE CARVALHO *et al.*, 2017).

Estudos farmacoeconômicos envolvendo as reações adversas a medicamentos mostram que recursos consideráveis do orçamento da saúde são utilizados para cobrir os custos a elas associados. Na maioria dos países em desenvolvimento, a extensão dessas despesas não foi avaliada. Porém, tem-se tornado cada vez mais claro que o perfil de segurança dos medicamentos está diretamente ligado a fatores sócio-políticos, econômicos e culturais, que, por sua vez, afetam o acesso a medicamentos, seus padrões de uso, além da percepção que o público tem deles. Os padrões de uso de medicamentos são determinantes fundamentais na segurança de medicamentos (ARTHUR; BENTSI-ENCHILL, 2002).

Estratégias para prevenir os EAM no ambiente hospitalar incluem a identificação de pacientes que apresentam maiores riscos potenciais e direcionar recursos adicionais para esse grupo. Um exemplo dessa abordagem pode ser que, quando um paciente é identificado por apresentar um risco potencial para o desenvolvimento de EAM, o médico e o farmacêutico poderiam prestar atenção extra para todos os medicamentos utilizados por esse paciente (ONDER *et al.*, 2002).

O acompanhamento (ou seguimento) farmacoterapêutico pode ser entendido como a prática farmacêutica em que o farmacêutico aplica seus conhecimentos sobre problemas de saúde e medicamentos, com a finalidade de atingir resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes, auxiliando outros profissionais na resolução de resultados negativos associados à farmacoterapia. Assumido como prática profissional em que o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do doente relacionadas com o medicamento, necessita de procedimentos de trabalho normalizados e validados, para ser realizado com a máxima eficiência, de modo a permitir a avaliação do processo e dos resultados. Estudos demonstram que sua implementação, em nível ambulatorial ou hospitalar, melhoram os resultados pretendidos com a farmacoterapia (SANTOS *et al.*, 2007).

O Consenso de Granada sobre os PRM, publicado em 1999, representou um momento importante para todos os profissionais de saúde que trabalham com acompanhamento farmacoterapêutico, tanto na investigação quanto na prática clínica.

O PRM pode ser definido como qualquer evento ou circunstância envolvendo a farmacoterapia que, de fato ou potencialmente, interfere nos resultados desejados (STRAND *et al.*, 1990). A maioria dos PRM são previsíveis e podem ser evitados. A frequência de PRM pode ser reduzida pela otimização da farmacoterapia por assistência farmacêutica clínica, (KUCUKARSLAN *et al.*, 2003), refletindo na redução de custos assistenciais, tempo de internação e diminuição da frequência de readmissões (VIKTIL; BLIX, 2008).

A farmacoterapia torna-se, a cada dia, mais complexa, tornando a prescrição adequada de medicamentos cada vez mais desafiadora (VIKTIL *et al.*, 2004). Uma abordagem multidisciplinar, incluindo farmacêuticos clínicos, contribui para a redução de PRM e melhores resultados na assistência prestada (ZERMANSKY *et al.*, 2001).

As interações medicamentosas, a omissão de prescrição de medicamentos para uma determinada situação clínica, a prescrição sem indicação definida, a sobredose terapêutica, também constituem potenciais PRM (GUIGNARD *et al.*, 2015).

Diversos fármacos ou classes terapêuticas foram relacionados a PRM identificados nos estudos: Tramadol, estatinas, inibidores da bomba de prótons, inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos, varfarina, beta bloqueadores e antimicrobianos (GUIGNARD *et al.*, 2015; HSU; SHEN; LEE, 2016; MOUTON *et al.*, 2015).

Os problemas relacionados a medicamentos são de grande interesse em saúde pública, devido às implicações psicológicas e econômicas, tanto para o paciente quanto para a sociedade (VIKTIL *et al.*, 2004).

No Brasil, há alguns anos, a farmácia hospitalar vem sofrendo uma profunda mudança em seus serviços, desencadeada por diversos fatores como a busca das instituições hospitalares por uma cultura pautada em padrões de qualidade, a racionalidade de processos e a segurança assistencial com foco centrado nos pacientes. Nesse contexto, houve o surgimento do farmacêutico clínico hospitalar (DE CARVALHO *et al.*, 2017).

De acordo com o *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP), a farmácia clínica pode ser definida como a área da farmácia responsável pela promoção do uso racional de medicamentos. É uma área das ciências da saúde onde os farmacêuticos prestam assistência ao paciente, com a finalidade de otimizar a farmacoterapia, promovendo saúde, bem-estar e prevenção de doenças. A prática da farmácia clínica abrange a filosofia do cuidado, com o

objetivo de conseguir resultados ótimos para o paciente, contribuindo para a geração de novos conhecimentos em saúde e assumindo a responsabilidade da gestão da terapia medicamentosa, de forma independente, ou em colaboração com outros profissionais de saúde (ACCP, 2008). Muitos hospitais brasileiros iniciaram seus trabalhos de farmácia clínica espelhados nos modelos americanos, dentro das UTI, por vários fatores: o perfil de gravidade dos pacientes, o alto consumo de medicamentos, o que determina um alto custo para os serviços hospitalares, a presença integral de médicos e de outros profissionais. Essas condições favorecem a prática da farmácia clínica para a introdução do farmacêutico na equipe multiprofissional (DE CARVALHO *et al.*, 2017). Nas últimas décadas, várias ferramentas clínicas foram formuladas e testadas para auxiliar na avaliação do paciente. Os métodos procuram traduzir, em números, alterações clínicas inespecíficas que podem contribuir para deterioração aguda dos pacientes ou causar instabilidade clínica. Essa deterioração aguda é precedida de alterações nos parâmetros fisiológicos, como frequência cardíaca, frequência respiratória e nível de consciência (HOGAN *et al.*, 2012).

A medida da disfunção orgânica como um preditor de desfecho clínico vem sendo cada vez mais utilizada e, apesar de ser oriunda do ambiente da terapia intensiva, tem sido cada vez mais utilizada nos atendimentos de emergência para definir a necessidade de internação. Recentemente, o escore de disfunção SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) (anexo 2) foi incluído como parte da definição de sepse exatamente buscando identificar, precocemente, pacientes com potencial de pior evolução (SINGER *et al.*, 2016). O escore é um índice de predição de mortalidade que se baseia no grau de disfunção de 6 sistemas orgânicos, a saber: renal, hepático, respiratório, hematológico, cardiovascular e neurológico, graduando-os entre 0 e 4 pontos, de acordo com o grau de disfunção orgânica. A falência múltipla dos órgãos é a principal causa de morbimortalidade em pacientes admitidos em UTI, podendo ser caracterizada por diferentes graus e combinações de disfunções orgânicas (VINCENT *et al.*, 1996). O escore SOFA é relativamente simples e conveniente de ser aplicado, mostrando bom desempenho para avaliar pacientes com disfunção orgânica (LEE *et al.*, 2014).

O escore tem sido validado em pacientes gravemente enfermos não sépticos (JENTZER *et al.*, 2018). Sua simplicidade e facilidade de uso permite que seja calculado diariamente à beira do leito, sem algoritmos complexos para demonstrar melhoria ou deterioração na evolução dos pacientes, ao longo do tempo. Avaliações diárias do escore SOFA pode predizer desfechos desfavoráveis. O aumento na pontuação SOFA, ao longo do

tempo, reflete deterioração de alguma função orgânica e maior risco de morte (JENTZER *et al.*, 2018).

A utilização desses escores para avaliar pacientes com risco potencial de EAM constituem importante ferramenta para identificar aqueles com disfunção orgânica e, no caso de pacientes com doenças infecciosas, estes podem estar mais predispostos com o desenvolvimento de inúmeras disfunções orgânicas, o que pode refletir no aumento de PRM e dos recursos assistenciais (NAIR; BHANDARY; D'SOUZA, 2016).

Nesse sentido, vários estudos sugerem que a introdução de farmacêuticos clínicos produz melhores resultados na prevenção e identificação de PRM, além da diminuição de custos assistenciais e no tempo de internação hospitalar (FARRIS *et al.*, 2014; FIDELES *et al.*, 2015).

Revisão sistemática de Kaboli *et al.*, em 2006, sobre os efeitos das intervenções farmacêuticas nos processos e resultados da assistência a pacientes adultos hospitalizados concluiu que a adição de serviços farmacêuticos clínicos resultou em melhoria do atendimento, com redução de eventos adversos, tempo de internação e custos assistenciais, sem evidência de ocorrência de danos (KABOLI *et al.*, 2006).

Fraser *et al.*, conduziram um estudo, em 1997, para avaliar a otimização do tratamento com antimicrobianos e os impactos das intervenções farmacêuticas realizadas. O estudo randomizou 141 pacientes para o grupo intervenção *versus* 111 pacientes no grupo controle. Os autores concluíram que 62 (49%) dos pacientes do grupo intervenção receberam um total de 74 sugestões. Destas, 63 (84%) foram implementadas. A maioria das sugestões incluíam mudanças na escolha do antibiótico, esquema de dosagem e via de administração. O estudo verificou uma redução nos gastos com o uso de antimicrobianos (média de US\$ 400/paciente) no grupo intervenção, comparado com o controle ($P = 0,05$). Houve uma tendência para um menor tempo de permanência para o grupo de intervenção (20 +/- 24,7 dias, $P = 0,11$). Os autores concluíram que 50% dos pacientes inicialmente tratados com antibióticos parenterais com custos mais elevados podem ter seus regimes refinados e otimizados após 3 dias de terapia; e que essas modificações resultam em bons resultados clínicos com uma redução substancial na despesa com antibióticos (FRASER *et al.*, 1997 *in* KABOLI *et al.*, 2006).

Estudo conduzido por Lenssen *et al.*, em 2015 na Alemanha, com 110 pacientes de um hospital universitário, identificou uma média de 2,3 PRM/paciente, para cada especialidade médica. Os principais PRM identificados foram interações medicamentosas (34,6%). 37% dos PRM ocorreram antes da admissão hospitalar, 27% durante a transição de

cuidado e 36% na enfermaria. O número de medicamentos prescritos e idade foram associados ao aumento no número de PRM. Os autores concluíram ainda que os PRM podem ocorrer em todos os níveis de cuidado, merecendo atenção especial da equipe de saúde para a prevenção de danos (LENSSEN *et al.*, 2015).

Estudo caso controle para identificar potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de RAM em pacientes críticos, verificou que pacientes com insuficiência renal, trombocitopenia e aqueles que receberam maior número de medicamentos intravenosos, estavam em risco mais elevado de experimentar uma reação adversa (KANE-GILL *et al.*, 2012).

Os fatores associados aos PRM em adultos hospitalizados foram estudados pela revisão sistemática de Suggett *et al.* A pesquisa identificou os 10 fatores mais relacionados com PRM, a saber: prescrição de certos medicamentos ou classes de fármacos, polifarmácia (acima de 5 medicamentos), idade avançada, sexo feminino, insuficiência renal, presença de múltiplas comorbidades, tempo de hospitalização, história de alergia ou sensibilidade a medicamentos e disfunção hepática. Com relação aos medicamentos, o estudo verificou que antimicrobianos intravenosos, trombolíticos/anticoagulantes, agentes cardiovasculares, agentes do sistema nervoso central, corticosteroides, diuréticos, quimioterapia, insulinas, opioides e anticonvulsivantes são as classes mais envolvidas com PRM, exigindo acompanhamento e/ou intervenção farmacêutica. Os autores concluíram que esses fatores de risco podem ser utilizados para identificar pacientes com maior risco potencial de danos oriundos da farmacoterapia, que podem ser beneficiados com acompanhamento farmacoterapêutico, afim de minimizar riscos com PRM (SUGGETT; MARRIOTT, 2016).

Escore de risco para o desenvolvimento de reação adversa a medicamentos envolvendo 5936 pacientes idosos foi proposto por Onder *et al.* (2010). O estudo verificou que 6,5% dos pacientes (n = 383), experimentaram RAM durante o período de internação. Entre os principais fatores que compunham o escore de risco estavam número de medicamentos prescritos, seguido de insuficiência cardíaca, doença hepática e insuficiência renal (ONDER *et al.*, 2010).

Tamma *et al* realizaram um estudo de coorte prospectivo com 1488 pacientes adultos, admitidos na enfermaria, em um hospital universitário em Baltimore, EUA, para estimar a incidência de EAM relacionados com o uso de antimicrobianos. O estudo verificou que 298 (20%) dos pacientes apresentaram pelo menos 1 EAM. Os principais eventos observados estavam relacionados com alterações gastrintestinais, renais e hematológicas, representando

78 (42%), 45 (24%) e 28 (15%), respectivamente, dos eventos adversos. Os antimicrobianos mais envolvidos com EAM identificados foram vancomicina, aminoglicosídeos, cefepime, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, ciprofloxacino e sulfametoxazol/trimetoprima (TAMMA *et al.*, 2017).

Já no estudo transversal, conduzido na África do Sul, avaliou a mortalidade associada ao desenvolvimento de RAM em pacientes hospitalizados, com HIV. O estudo constatou que, dos 356 óbitos, 56 (16%) estavam relacionados com RAM e, destes, 43% eram evitáveis. Os medicamentos mais relacionados com óbito foram tenofovir, rifampicina e sulfametoxazol/trimetoprima (MOUTON *et al.*, 2015).

Ramos *et al* desenvolveram em um estudo retrospectivo para desenvolver uma estratégia para identificar EAM, através da análise de interações medicamentosas de pacientes graves, portadores de HIV, admitidos na UTI de um hospital especializado em doenças infecciosas no Rio de Janeiro, Brasil, no período de novembro de 2006 e setembro de 2008. O estudo identificou um potencial para a detecção de EAM relacionado a 9% das interações medicamentosas potenciais, afetando 26% da população incluída no estudo. Os autores concluíram que o monitoramento de EAM com base em prescrições, uma combinação para avaliação de possíveis interações medicamentosas por serviços de farmácia clínica e monitoramento de pacientes com potencial para dano é uma estratégia eficaz que pode ser usada como uma ferramenta complementar para avaliações de segurança e prevenção de eventos adversos a medicamentos (RAMOS *et al.*, 2018). Alvim *et al*, em 2014, conduziram estudo transversal para avaliar a incidência de possíveis interações medicamentosas dos antimicrobianos prescritos em uma UTI de um hospital universitário, em Juiz de Fora, Brasil. O estudo analisou as prescrições diárias de 82 pacientes, totalizando 656 prescrições. Medicamentos antimicrobianos representaram 25% todos os medicamentos prescritos, com destaque para meropenem, vancomicina e ceftriaxona. O número médio de interações identificadas por paciente foi de 2,6. Entre as principais interações, 51% foram classificadas como contraindicadas ou significativamente graves. Interações altamente significativas foram observadas com uma prevalência de 98%. Os autores concluíram que os antimicrobianos constituem uma classe de fármacos com elevado número de interações medicamentosas, com potencial para manifestação clínica, o que pode contribuir para aumentar o potencial para o desenvolvimento de RAM e eventos adversos (ALVIM *et al.*, 2015).

Estudo transversal conduzido por Vanham *et al.*, na Bélgica, propôs descrever a prevalência e padrão de interações medicamentosas potenciais. O estudo identificou um total de 1120 potenciais interações medicamentosas, numa população de 275 pacientes. Interações medicamentosas classificadas como graves foram identificadas em 18% dos pacientes, que estavam relacionadas com 4% dos EAM observados. Os autores concluíram que as interações medicamentosas potenciais ocorreram na maioria dos pacientes, contrastando com baixas taxas de EAM, que podem ter sido subestimados, desafiando a identificar com mais precisão os desfechos na prática clínica (VANHAM *et al.*, 2017).

2 JUSTIFICATIVA

A segurança do paciente e o uso seguro de medicamentos são questões prioritárias na medicina moderna. Os esforços atuais em todo o mundo estão sendo desenvolvidos para reduzir a morbidade e a mortalidade relacionadas aos medicamentos (OMS, 2015). Entretanto, a identificação de potenciais PRMs pode ser difícil, pois frequentemente, medicamentos não são reconhecidos como a causa de sintomas ou doenças (AZAZ-LIVSHITS *et al.*, 1998) e, estima-se, que a taxa de RAM em pacientes hospitalizados pode variar de 0,8 a 26,1 % (SALMERÓN-GARCÍA *et al.*, 2010).

Dentro do contexto atual do INI, em que participamos da rede sentinela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com obrigatoriedade de realizar farmacovigilância, fica evidente a importância de se avaliar e registrar os problemas relacionados à farmacoterapia.

No Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) já existe uma atuação do farmacêutico clínico restrita ao Centro de Terapia Intensiva, que é sempre um ambiente de alto risco para PRMs, tanto pelo grande número de itens na prescrição quanto pela frequência elevada de disfunções orgânicas. As atividades de farmácia clínica no cuidado ao paciente crítico têm sido capazes de identificar e prevenir uma grande gama de PRM tais como potenciais incompatibilidades físico-químicas das misturas intravenosas, auxiliando no aprazamento dos medicamentos pela enfermagem, evitando interações potencialmente graves, ajustando doses e posologias de medicamentos em pacientes com disfunções hepática ou renal, adequação do volume de diluição e tempo de infusão de medicamentos para uso parenteral, com impacto no monitoramento farmacoterapêutico e no desfecho dos pacientes acompanhados pela farmácia clínica, embora difícil de mensurar. A avaliação e monitoramento de todos estes parâmetros, no entanto, consome muito tempo e não consegue ser ampliada para um maior número de pacientes, sem exigir a contratação de um maior número de profissionais. Alguns instrumentos para identificação de risco de PRM são descritos na literatura, contudo, eles foram desenvolvidos para populações e cenário distintos do existente no INI.

Diante disso, este estudo pretende identificar os principais PRM e fatores a eles associados em pacientes assistidos no Instituto a fim de auxiliar na identificação de pacientes com prioridade de acompanhamento farmacêutico clínico diário.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Identificar os problemas relacionados a medicamentos e fatores associados em pacientes críticos hospitalizados no INI a fim de priorizar o acompanhamento farmacêutico clínico.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever os principais PRM detectados no período;
- Avaliar a associação entre dados demográficos e clínicos e a ocorrência de PRM;
- Avaliar a associação entre dados de prescrição a ocorrência de PRM;
- Identificar os medicamentos ou classes de medicamentos mais envolvidos com os PRM;
- Com base nas associações investigadas, propor um instrumento para identificação de pacientes prioridade de acompanhamento pela farmácia clínica.

4 METODOLOGIA

4.1 Local e desenho do estudo

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e descritivo, junto ao Centro Hospitalar do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

O INI é uma unidade técnico científica da FIOCRUZ voltada para a pesquisa clínica e a assistência de referência na área de doenças infecciosas, contando com um serviço ambulatorial e um hospital de pequeno porte, com 24 leitos, sendo 4 de terapia intensiva, para dar suporte aos participantes de estudos clínicos e a portadores de doenças infecciosas específicas.

A farmácia do Centro Hospitalar do INI conta com seis farmacêuticos, sendo cinco plantonistas e um farmacêutico clínico diarista. O serviço funciona 24 horas por dia, todos os dias da semana. As prescrições são elaboradas diariamente, via sistema informatizado, impressas em duas vias, com validade para 24 horas, e podem sofrer modificações ao longo deste período. O sistema de distribuição é misto, sendo coletivo para líquidos orais, soluções e pomadas, e individualizado para sólidos orais e injetáveis.

4.2 População do estudo

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, provenientes da enfermaria, do pronto-atendimento ou ambulatório, que foram admitidos no centro de terapia intensiva (CTI), no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, no ano de 2017 e que foram acompanhados pela farmácia clínica.

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com tempo de permanência inferior a 72 horas no CTI.

4.4 Fonte e Coleta dos dados

Para a coleta de dados, foram utilizados os registros das atividades de farmácia clínica realizada no CTI / INI, bem como o banco de dados do CTI relativos ao período de 01 de janeiro de 2017 a 31 de dezembro de 2017. Os prontuários foram consultados para a complementação de dados de interesse.

As atividades de farmácia clínica foram registradas em planilhas criadas para acompanhamento de pacientes admitidos no setor, para as atividades da farmácia clínica (anexo 1). As planilhas são subdivididas em 4 partes, contendo as seguintes informações: 1) nome do paciente, prontuário, idade, presença de alergia, data da admissão no CTI, causa da admissão, medicamentos prescritos, dose, posologia, via de administração; 2) resultados de exames laboratoriais solicitados (hematologia e bioquímica); 3) *checklist* para direcionar as análises da prescrição: ajustes de dose e posologia de medicamentos na presença de insuficiências renal e hepática, uso de medicamentos vasoativos, alteração de volume de diluição de medicamentos injetáveis, incompatibilidades físico-químicas dos medicamentos injetáveis, aprazamento de enfermagem, interações medicamentosas classificadas como contra indicadas ou graves (excluindo-se todas as interações dos medicamentos utilizadas especificamente para sedação em pacientes entubados: Midazolam Morfina, Fentanil e Cetamina), interação medicamento e dieta, formas farmacêuticas para administração por cateteres de alimentação e suspeitas de RAM; e 4) descrição das sugestões farmacêuticas durante os *rounds* diários, com a equipe multidisciplinar do CTI/INI, que resultaram ou não em alterações na prescrição ou no aprazamento feito pela enfermagem. Todas as análises de prescrição foram apoiadas por consulta em literatura atual acessada na base de dados da Micromedex® (MICROMEDEX, 2013).

4.4.1 Problemas Relacionados a Medicamentos

Para o presente estudo, foram considerados os seguintes PRM registrados durante o acompanhamento farmacêutico no CTI/INI, no ano de 2017: ajustes de dose e posologia de medicamentos, ajustes de dose e posologia de medicamentos na presença de insuficiências renal e hepática, reconstituição, diluição e infusão inadequada do medicamento, alteração de volume de diluição de medicamentos injetáveis, alteração de volume de diluição de

medicamentos injetáveis para pacientes com restrição hídrica, incompatibilidades físico-químicas dos medicamentos injetáveis, interações fármaco-fármaco classificadas como contra indicadas ou graves, interações fármaco- dieta, formas farmacêuticas inadequadas para administração por cateteres de alimentação, via inadequada de administração de medicamentos e suspeitas de RAM.

Foram consideradas as seguintes definições para interação medicamentosa contraindicada, grave e incompatibilidades físico-químicas, de acordo com a base de dados da Micromedex® (MICROMEDEX, 2013):

- Interação medicamentosa contraindicada: os medicamentos são contraindicados para uso concomitante;
- Interação medicamentosa grave: A interação pode representar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para diminuir ou evitar efeitos adversos graves;
- Incompatibilidades físico-químicas: são reações físico-químicas que ocorrem *in vitro* entre dois ou mais fármacos, quando as soluções são combinadas na mesma seringa, equipo ou frasco.

A soma dos PRM de cada paciente foi considerada um desfecho que indicará a totalidade da ação da farmácia clínica, independentemente de ter realmente atingido o paciente e/ou provocado algum dano. A suspeita de RAM foi também considerada como um desfecho isolado.

A análise do desfecho PRM foi utilizada para identificar os fatores de risco relacionados ao paciente.

4.4.2 Medicamentos envolvidos com os PRM

Para cada PRM identificado, foi realizada a identificação do medicamento envolvido. Os medicamentos envolvidos com as RAM também foram identificados e classificados de acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC) da OMS (WHO, 2006).

4.4.3 Principais disfunções orgânicas dos pacientes admitidos no CTI/INI

O escore SOFA (anexo 2) foi utilizado para identificar as principais disfunções orgânicas dos pacientes incluídos no estudo. O escore estabelece uma pontuação de 0 a 4 para as 6 principais disfunções orgânicas presentes em pacientes críticos: cardiovascular, respiratória, renal, hepática, coagulação e neurológica.

A pontuação do escore SOFA utiliza parâmetros facilmente obtidos do exame clínico ou de dados laboratoriais de bioquímica e hematologia, que fazem parte da avaliação inicial de todos os pacientes internados. O SOFA foi calculado no primeiro dia de internação, antes da admissão no CTI. As principais disfunções orgânicas foram identificadas e pontuadas através da análise dos dados constantes nos prontuários dos pacientes.

Foram analisadas as pontuações das alterações dos sistemas neurológico, renal, cardiovascular, renal, hematológico e hepático dos pacientes que foram admitidos no CTI/INI e que foram acompanhados pela farmácia clínica. Após análise das principais disfunções orgânicas, os escores SOFA total e para cada sistema orgânico isolado foram pontuados, conforme contemplados pelo escore.

4.5 Análise dos dados

Foi realizada análise estatística descritiva dos dados. As variáveis contínuas foram expressas pela média, o desvio-padrão ou mediana (caso se aplique) e as categóricas como frequências absolutas e relativas.

Foram consideradas duas variáveis de desfecho: total de PRM e a suspeita de RAM, para cada paciente acompanhado durante o período do estudo, foram avaliados os medicamentos envolvidos com a suspeitas de RAM e o grau de disfunção orgânica, computado pelo escore SOFA total e separado pelas seis disfunções orgânicas. Também foram incluídas variáveis:

- 1 - Demográficas: idade, peso, gênero;
- 2 - Clínicas: comorbidades, IMC, doença de base;
- 3 - Relativas à internação: diagnóstico de admissão, tempo de internação no CTI;
- 4 - E de prescrição: média de itens por dia durante a internação e número total de medicamentos prescritos durante a internação.

O teste qui-quadrado ou Fisher foi utilizado para analisar as variáveis categóricas.

Para as variáveis contínuas, foi empregado o teste t de Student ou o de Kruskal–Wallis como teste não paramétrico.

Foram utilizados os softwares RedCap® e R®, para a entrada e análise dos dados, respectivamente.

4.6 Elaboração do produto

Análise por regressão linear foi utilizada como ferramenta para identificar quais variáveis deveriam ser incluídas para detectar a priorização de atividades de farmácia clínica pelo desfecho PRM.

A partir dos resultados das análises de regressão realizadas (anteriormente descritas), foi proposto um instrumento para identificação de pacientes com prioridade de acompanhamento pela farmácia clínica.

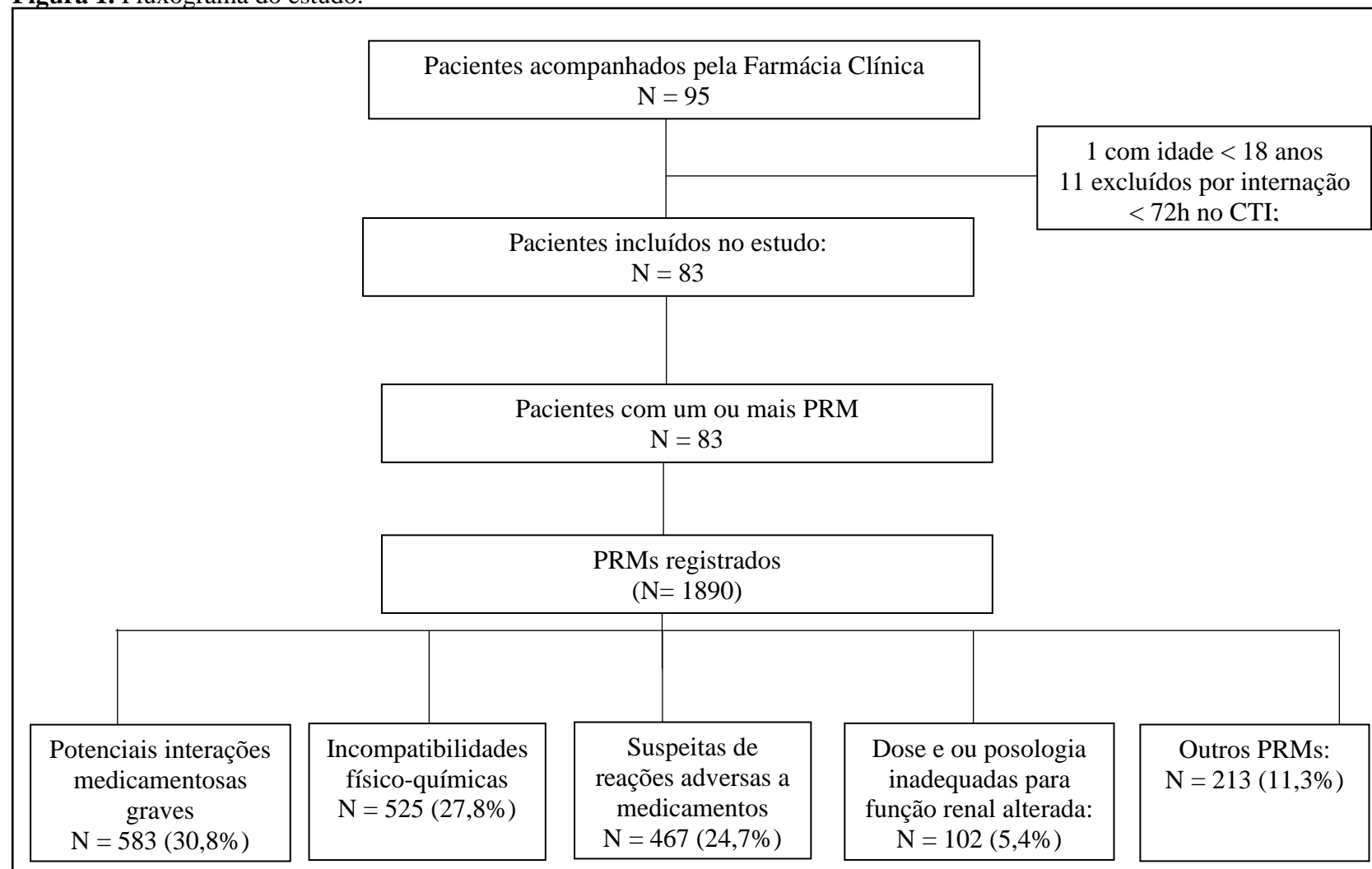
5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi desenvolvido de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS/MS Nº466/2012) e foi aprovado pelo ao Comitê de Ética do INI- Fiocruz sob o **CAAE: 03765318.3.0000.5262** (anexo 3).

6 RESULTADOS

6.1 Identificação das características sociodemográficas e clínicas da população do estudo e a ocorrência de PRMs:

Durante o ano de 2017, 96 pacientes foram admitidos no CTI/INI. Destes, 95 foram acompanhados pela farmácia clínica, sendo que 94 preencheram os critérios de inclusão (um paciente era menor de 18 anos) e 11 foram excluídos porque permaneceram menos de 72 horas no CTI (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do estudo.

O estudo analisou um total de 83 pacientes, que receberam acompanhamento pela farmácia clínica, sendo a maioria do sexo masculino, N = 53 (63,9%).

A tabela 1 demonstra a descrição dos perfis sócio demográfico e clínico da população do estudo. A média de idade observada foi de 50,2 anos (DP = 15,86). Alterações nos sistemas respiratório, N = 42 (50,60%), cardiovascular, N = 10 (12,05%), endócrino e musculo esquelético, N = 8 (9,64%), tegumentar, N = 5 (6,02%) e neurológico, N = 4 (4,82%) foram as principais causas de admissão no CTI.

O tempo médio de internação, no CTI, observado foi de 14,5 dias (DP = 39,5). A média diária de medicamentos prescritos por paciente, durante todo o período de internação no CTI, foi de 10,3 medicamentos/dia. (Tabela 1)

Na tabela 3 estão identificadas a avaliação do escore SOFA no dia de admissão no CTI. O SOFA médio de admissão foi 4, sendo que 50 pacientes (N = 60,24%) apresentavam uma pontuação de até 4 pontos. Na análise das disfunções orgânicas dos pacientes que foram incluídos no estudo, o escore SOFA identificou como disfunção orgânica mais frequente (escore maior do que zero) a do sistema respiratório (51,8%) e renal (50,6%); a menos frequente foi a disfunção hematológica (26,5%) (Tabela 3).

A tabela 2 descreve os principais PRMs identificados. Foram identificados um total de 1890 PRMs, e média de 22,77 PRM/paciente, considerando todo o período de internação, enquanto que a média diária foi de 1,57 PRMs/paciente.

A maior frequência de PRM ocorreu em pacientes que apresentavam até duas comorbidades, sendo observado um total de 914 (48,8%) PRM com média de 25,3 PRM/paciente [IC 95%, 18,48 – 32,3]. Entretanto, pacientes com mais de 3 comorbidades apresentaram a maior média de PRM: 36,21 PRM/paciente [IC 95% 21,97 – 50,46]. As comorbidades mais observadas em pacientes identificados com PRMs foram hipertensão arterial sistêmica, desnutrição e insuficiência cardíaca congestiva.

Tabela 1. Características sócio demográficas e clínicas da população do estudo, Rio de Janeiro, 2017.

	Pacientes	(continua)
		N (%)
Total		83
Idade (anos)	18-49	42 (50,6)
	>50	41 (49,4)
Gênero	Feminino	30 (36,1)
	Masculino	53 (63,9)
IMC	Eutrófico	33 (40,7)
	Magro ou baixo peso	21 (25,9)
	Sobrepeso	18 (22,2)
	Obeso	9 (11,1)
Doença de base	HIV/Aids	39 (47,0)
	Tuberculose*	17 (20,5)
	Chagas	15 (18,1)
	Outras**	12 (14,5)
Número de comorbidades	0	31 (37,3)
	1 – 2	36 (43,37)
	>3	16 (19,28)
SOFA admissão	0 – 2	32 (38,6)
	3 - 5	24 (28,9)
	6 - 9	17 (20,5)
	> 9	10 (12)
Principais diagnósticos de admissão	Pneumocistose	13 (15,66)
	Pneumonia bacteriana não especificada	10 (12,05)
	Septicemia não especificada	7 (8,43)
	Tuberculose pulmonar	2 (2,41)
	Tuberculose miliar	2 (2,41)

Pacientes		(conclusão)
		N (%)
Total		83
	Síndrome respiratória aguda grave	2 (2,41)
	Outros diagnósticos de admissão***	39 (45,00)
Tempo de internação [dias, média ± DP]	Internação hospitalar	32,7 ± 27,99
	Internação no CTI	14,5 ± 39,5
Total de medicamentos prescritos [média ±DP]		141,8 ± 138,12
Média diária de medicamentos prescritos [média ±DP]		10,3 ± 3,2
Número de medicamentos prescritos	Até 9	40 (48,2)
	Acima de 10	42 (50,6)

* Incluídos pacientes com tuberculose e HIV/Aids e tuberculose com sorologia negativa para HIV

** Outras doenças de base incluem: DFA: Doenças febris e agudas (N = 7 (8,4%); Micose sistêmica: (N = 2, 2,4%) Não definida a doença de base: N = 2 (2,4%).

***Todos os outros diagnósticos de admissão são descritos no apêndice 1.

IMC: Índice de massa corporal; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; Aids: Síndrome da imunodeficiência adquirida; CTI: Centro de terapia intensiva; DP: Desvio padrão;

Tabela 2. Avaliação da pontuação dos sistemas orgânicos que compõem o escore SOFA, no primeiro dia de internação no centro de terapia intensiva, Rio de Janeiro, 2017.

Pontuação por sistema orgânico do escore SOFA (N = 83)						
N/%						
Pontuação do sistema orgânico	Neurológico	Respiratório	Cardiovascular	Renal	Hepático	Hematológico
0	56 (67,47)	40 (48,19)	44 (53,01)	41 (49,40)	71 (85,4)	61 (73,49)
1	9 (10,84)	21(25,30)	10 (12,05)	23 (27,71)	4 (4,82)	7 (8,43)
2	4 (4,82)	11 (13,25)	4 (4,82)	10 (12,05)	6 (7,23)	6 (7,23)
3	5 (6,02)	8 (9,64)	13 (15,66)	3 (3,61)	1 (1,20)	8 (9,64)
4	2 (2,41)	3 (3,61)	12 (14,46)	6 (7,23)	1 (1,20)	1 (1,20)
Não pontuado	7 (8,43)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)

Tabela 3. Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) registrados durante a internação no CTI, de acordo com as características sócio demográficas e clínicas da população do estudo, Rio de Janeiro, 2017.

Total		PRM	
		Número (%) 1890	Média por paciente [IC 95%] 22,77
Idade (anos)	18-49	1222 (64,7)	29,1 [22,47 – 35,72]
	>50	668 (35,3)	16,29 [12,18 – 20,41]
Gênero	Feminino	667 (35,3)	22,23 [15,55 – 28,92]
	Masculino	1223 (64,7)	23,08 [17,75 – 28,4]
IMC	Eutrófico	710 (38,4)	21,52 [15,82 – 27,21]
	Magro ou baixo peso	543 (29,4)	25,86 [16,31 – 35,41]
	Sobrepeso	455 (24,6)	25,28 [13,44 – 37,11]
	Obesidade	140 (7,6)	15,56 [7,17 – 23,94]
Doença de base	HIV/Aids	1040 (55)	26,67 [21,31 – 32,02]
	Tuberculose	546 (28,9)	32,12 [19,44 – 44,8]
	Chagas	159 (8,4)	10,6 [6,69 – 14,51]
	Outros*	145 (7,7)	12,08 [2,98 – 21,19]
Número de Comorbidades	0	768 (40,6)	24,77 [18,03 - 31,52]
	1 - 2	914 (48,36)	18,5 [12,37 - 24,63]
	>3	208 (11,00)	36,21 [21,97 – 50,46]
SOFA admissão	0 – 2	629 (33,3)	19,66 [12,92 – 26,4]
	3 – 5	585 (31)	24,38 [15,15 – 33,6]
	6 – 9	445 (23,5)	26,18 [17,02 – 35,33]
	> 9	231 (12,2)	23,1 [14,59 – 31,61]
Total de medicamentos prescritos			141,8 ± 138,12
[média ±DP]			

IMC: Índice de massa corporal, HIV: Vírus da imunodeficiência humana, Aids: Síndrome da imunodeficiência adquirida, IC: Intervalo de confiança, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

* DFA: Doenças febris e agudas (N = 7 (8,4%); Micose sistêmica: (N = 2, 2,4%); Não definida a doença de base: N = 2 (2,4%).

O estudo identificou que pacientes mais jovens apresentaram mais PRM, com significância estatística $P < 0,001$. A distribuição da idade pelas coortes (doenças de base) produziu resultado diferente do que se observa na literatura (tabela 1).

Na tabela 4 estão descritas as ocorrências de suspeitas de RAM na população do estudo. Quando analisadas todas as variáveis sociodemográficas do estudo e a ocorrência de RAM, essa variável mostrou possível relação com o aumento do tempo de internação ($p = 0,023$). Nenhuma outra variável mostrou associação estatística com a ocorrência de RAM.

Tabela 4. Ocorrência de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) segundo características sociodemográficas da população do estudo, Rio de Janeiro, 2017.

	RAM		(continua)
	Não	Sim	P valor
Total	1421	467	
Idade			
18-49	920 (64,7)	302 (64,7)	0,89
50	501 (35,3)	165 (35,3)	
Gênero			
Feminino	504 (35,5)	163 (34,9)	0,779
Masculino	917 (64,5)	304 (65,1)	
Peso			
<60	716 (50,4)	237 (50,7)	0,956
>60	705 (49,6)	230 (49,3)	
IMC			
Magro ou baixo peso	413 (29,9)	130 (27,8)	0,674
Normal ou eutrófico	522 (37,8)	188 (40,3)	
Sobrepeso	338 (24,5)	117 (25,0)	
Obesidade	108 (7,8)	32 (6,9)	
Doença de base			
HIV/Aids	1118 (78,7)	363 (77,7)	0,229
Chagas	123 (8,7)	36 (7,7)	
Tuberculose*	40 (2,8)	14 (3)	
Outras**	140 (9,8)	54 (11,6)	

			RAM	(conclusão)
SOFA				
	0-2	184 (12,9)	45 (9,6)	0,212
	3-5	480 (33,8)	149 (31,9)	
	6-9	431 (30,3)	154 (33,0)	
	>9	326 (22,9)	119 (25,5)	
Número de Comorbidades				0,157
	0	584 (41,5)	184 (39,4)	
	1-2	671 (47,7)	243 (52,0)	
	>3	151 (10,7)	40 (8,6)	
Total Medicamentos Prescritos				
	Mediana (IIQ)	166 (76,38)	195 (99,38)	0,123
Tempo de Internação				
	Mediana (IIQ)	18 (9,35)	19 (11,35)	0,023

* Incluídos pacientes com tuberculose e HIV/Aids e pacientes com tuberculose e sorologia negativa para HIV;

** Outras doenças de base incluem: DFA: Doenças febris e agudas, Micose sistêmica e Não definida a Coorte; IMC: Índice de massa corporal; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; Aids: Síndrome da imunodeficiência adquirida; CTI: Centro de terapia intensiva; Q: Quartil;

6.2 – Descrição dos principais problemas relacionados a medicamentos identificados no estudo:

Do total de PRMs identificados, os tipos mais frequentes foram: potencial interação medicamentosa grave (30,8%), incompatibilidades físico-químicas (27,8%) e suspeitas de RAM, (24,7%), conforme a tabela 5:

Tabela 5. Principais tipos e frequência de PRM identificados na população estudada, Rio de Janeiro, 2017.

	PRM N (%)
Total	1890
TIPO DE PRM IDENTIFICADO	
Potencial interação medicamentosa grave	583 (30,8)
Incompatibilidades físico-químicas	525 (27,8)
Suspeita de reação adversa a medicamento	467 (24,7)
Dose ou posologia inadequadas	133 (7,04)
Reconstituição, diluição e/ou infusão inadequada do medicamento	62 (3,3)
Potencial interação medicamentosa contraindicada	46 (2,4)
Outros	74 (3,91)

Outros PRM incluem: Interação medicamentos e/ou alimentos e nutrição enteral, formas farmacêuticas inadequadas para administração por sonda nasogástrica, necessidade de prescrição ou suspensão do medicamento, medicamento contraindicado (inclui alergias ou suspeita de RAM) e via inadequada de administração do medicamento.

As potenciais interações medicamentosas graves foram o PRM mais identificados no estudo. Junto com as interações contraindicadas, totalizam 33,3% dos PRMs identificados.

Sedação excessiva ou depressão do sistema nervoso central o efeito mais frequente (N=116, 19,90%) seguido de arritmias (N = 97; 16,64%), potenciais alterações farmacocinéticas, com queda da concentração plasmática e potencial para diminuição da resposta terapêutica (N = 68; 11,66%), hemorragias (N = 47; 8,06%) e cardiotoxicidade (N = 46; 7,89%). Os medicamentos mais envolvidos com essas interações foram: Amiodarona, Azitromicina, Fluconazol, Haloperidol, Levofloxacino, Metilprednisolona, Morfina, Risperidona e Sulfametoxazol/Trimetoprima.

Na análise das interações medicamentosas classificadas como contraindicadas (N = 46; 2,4% do total de PRM), os medicamentos mais relacionados com esse PRM foram Bromoprida, Metoclopramida, Risperidona e Haloperidol. A tabela 9 resume as principais interações medicamentosas contraindicadas observadas no estudo.

Os efeitos sistêmicos esperados para as interações medicamentosas são apresentados na Tabela 6. A lista completa dos efeitos esperados e os pares de medicamentos envolvidos estão consolidados no apêndice 2. A tabela 7 descreve todas as interações medicamentosas contraindicadas identificadas no estudo, os efeitos da interação e os pares de medicamentos envolvidos.

Tabela 6. Efeitos esperados para as potenciais interações medicamentosas graves observadas no estudo, de acordo com a base de dados Micromedex®, Rio de Janeiro, 2017.

Interações medicamentosas graves		
Efeito da interação	Frequência (N)	%
Sedação excessiva e/ou depressão do SNC	116	19,90
Arritmias	97	16,64
Diminuição da concentração plasmática	68	11,66
Hemorragia	47	8,06
Cardiotoxicidade*	46	7,89
Potencial interação medicamento e alimento ou NE	35	6,00
Aumento da concentração plasmática	30	5,15
Depressão respiratória	21	3,60
Nefrotoxicidade	21	3,60
Síndrome de Cushing	20	3,43
Hepatotoxicidade	14	2,40
Miopatia/fraqueza muscular/rabdomiólise	12	2,06
Hipercalcemia	9	1,54
Outras	47	8,06
TOTAL	583	100,00

SNC: Sistema nervoso central; NE: Nutrição enteral.

* Cardiotoxicidade: Inclui: Prolongamento do intervalo QT, *Torsides de point* e parada súbita.

** Outras potenciais interações medicamentosas graves incluem: Disglicemia, taquicardia ventricular, acidose láctica, bradicardia, convulsão, reação tipi dissulfiram-like, síndrome serotoninérgica e falha terapêutica.

Tabela 7. Efeitos esperados das potenciais interações medicamentosas contraindicadas identificadas no estudo segundo os pares de medicamentos envolvidos, de acordo com a base de dados Micromedex®, Rio de Janeiro, 2017.

Interações medicamentosas contraindicadas				
Efeito da interação	Frequência do potencial efeito da interação (N)/%	Pares de medicamentos envolvidos na interação	Frequência (N)	Frequência relativa (%)
Reação extrapiramidal	23 (50)	Bromoprida + Risperidona	6	26,1
		Metoclopramida + Risperidona	6	26,1
		Haloperidol + Metoclopramida	4	17,4
		Bromoprida + Haloperidol	3	13,0
		Amitriptilina + Metoclopramida	1	4,3
		Bromoprida + Fluoxetina	1	4,3
		Metoclopramida + Prometazina	1	4,3
		Prometazina + Risperidona	1	4,3
TOTAL			23	100
Sedação excessiva	8 (17,39)	LPV/RTV + Midazolam	3	37,5
		Talidomida + Tramadol	2	25,0
		Ritonavir + Midazolam	1	12,5
		LPV/RTV + Morfina	1	12,5
		Atazanavir + Midazolam	1	12,5
TOTAL			8	100
Arritmias	5 (10,87)	LPV/RTV + Posaconazol	2	40,0
		Atazanavir + Efavirenz	1	20,0
		Fluconazol + LPV/RTV	1	20,0
		Amiodarona + Levofloxacino	1	20,0
TOTAL			5	100
Diminuição da concentração plasmática e/ou falha terapêutica	5 (10,87)	Omeprazol + Rifampicina	2	40,0
		Atazanavir + Omeprazol	1	20,0
		Carbamazepina + Ritonavir	1	20,0
		Dapsona + Rifabutina	1	20,0
TOTAL			5	100
OUTRAS	5 (10,87)		5	100

Outras interações contraindicadas incluem: Potenciais riscos para Miopatia/rabdomiólise, cardiotoxicidade, depressão respiratória e risco de toxicidade por aumento de concentração plasmática. LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir.

As incompatibilidades físico-químicas foram o segundo PRM mais frequente observado. No total, foram identificados um total de 525 pares de medicamentos que apresentavam incompatibilidades físico-químicas entre si, com potencial para provocar danos. Os medicamentos mais envolvidos com incompatibilidades físico-químicas foram Sulfametoxazol/Trimetoprima, Metilprednisolona, Midazolam, Omeprazol, Fentanil, Norepinefrina, Ranitidina, Piperacilina/Tazobactam e Anfotericina B desoxicolato. A tabela 8 mostra os dez pares de medicamentos mais frequentes envolvidos com incompatibilidades físico-químicas identificadas.

No apêndice 3 estão descritos todos os pares de medicamentos que apresentavam incompatibilidades entre si.

Tabela 8. Dez pares de medicamentos mais envolvidos com incompatibilidades físico-químicas observadas no estudo, de acordo com a base de dados Micromedex®, Rio de Janeiro, 2017.

Pares de medicamentos com incompatibilidade físico-química (N = 525)	Frequência (N)	%
Hidrocortisona + Midazolam	16	3,05
Metilprednisolona + Sulfametoxazol/Trimetoprima	15	2,86
Midazolam + Sulfametoxazol/Trimetoprima	13	2,48
Midazolam + Omeprazol	12	2,29
Fentanil + Sulfametoxazol/Trimetoprima	11	2,10
Hidrocortisona + Sulfametoxazol/Trimetoprima	11	2,10
Ranitidina + Sulfametoxazol/Trimetoprima	11	2,10
Norepinefrina + Sulfametoxazol/Trimetoprima	10	1,90
Midazolam + Piperacilina/Tazobactam	10	1,90
Anfotericina B + Norepinefrina	10	1,90
TOTAL	119	22,68

A suspeita de RAM foi o terceiro PRM mais observado no estudo. A tabela 9 sumariza as principais suspeitas de RAM identificadas no estudo. Na tabela 10, são observadas as principais classes terapêuticas envolvidas com as suspeitas de RAM. No apêndice 4 estão sumarizados todos os medicamentos mais envolvidos com suspeitas de RAM e sua respectiva classificação ATC, 3º nível.

Tabela 9. Principais suspeitas de RAM observadas na população do estudo, Rio de Janeiro, 2017.

Suspeita de RAM	Frequência (N)	% (continua)
Plaquetopenia	45	9,64
Alteração da função renal	37	7,92
Hipocalcemia	36	7,71
Constipação	34	7,28
Diarreia	26	5,57
Delírio	24	5,14
Anemia grave ou hemolítica	21	4,50
Hipotensão	21	4,50
Hipomagnesemia	19	4,07
Agitação/Agressividade	14	3,00
Hiperglicemia	14	3,00
Hipercalemia	13	2,78
Sedação excessiva/Sonolência	13	2,78
Hepatotoxicidade	12	2,57
Hiponatremia	12	2,57
Hipernatremia	11	2,36
Neutropenia	11	2,36
Sangramento/Hemorragia	11	2,36
Bradycardia	8	1,71
Hipertensão arterial sistêmica	8	1,71
Taquicardia	8	1,71
Convulsão	7	1,50
Pancitopenia/Bicitopenia/ Depressão medular	7	1,50
Hipertermia	6	1,28
Pancreatite	6	1,28
Necrólise epidérmica tóxica	6	1,28
Eosinofilia	5	1,07
Vômito	5	1,07
Hipofosfatemia	3	0,64
Rash	3	0,64

Suspeita de RAM	Frequência (N)	% (conclusão)
Colestase	2	0,43
Extrassístole ventricular	2	0,43
Plaquetose	2	0,43
Metemoglobinemia	2	0,43
Outros	13	2,78
TOTAL	467	100,00

Outras potenciais suspeitas de RAM incluem: Alcalose metabólica, bloqueio atrioventricular, broncoespasmo, cianose periférica, hipotermia, hipouricemia, insuficiência adrenal, letargia, leucocitose, mioclonia, neuropatia periférica, neutrofilia e pancreatite, todos com 0,21% (N = 1) em relação ao total de potenciais frequências de RAM (N = 467).

Tabela 10. Principais classes farmacológicas associadas a suspeita de RAM observadas durante o desenvolvimento do estudo, Rio de Janeiro, 2017.

	Frequência observada (N)	%
Antimicrobianos	118	25,27
Analgésicos opióides	42	8,99
Corticoides sistêmicos	39	8,35
Antitrombóticos	38	8,14
Antivirais de ação direta	30	6,42
Hipnóticos e sedativos	24	5,14
Antifúngicos	21	4,50
Inibidores da bomba de prótons	11	2,36
Diuréticos de alta potência	10	2,14
Antiepilépticos	9	1,93
TOTAL	342	73,23

6.3 Análises de regressão linear

Regressão linear foi utilizada para verificar se as variáveis tempo de internação, doença de base, SOFA, número de comorbidades e total de medicamentos prescritos estariam relacionados com a ocorrência de PRM (tabela 11).

Tabela 11. Regressões lineares entre as variáveis clínicas e de internação para identificar variáveis relacionadas com a ocorrência de PRMs, Rio de Janeiro, 2017.

Regressões lineares e seus coeficientes angulares	Modelo de regressão
Tempo de Internação	0,171 ***
Doença de base	
HIV/Aids	13,2 ***
Tuberculose	21,12 ***
Chagas	1
Outros	0,996
SOFA	
0-2	1
3-5	1,804
6-9	7,716 *
>9	0,425
Número de Comorbidades	
0	1
1-2	3,995
>3	3,141
Total de Medicamentos Prescritos	6,549 ***

***, ** e * se referem, respectivamente, ao coeficiente ser estatisticamente significativo a 1%, 5% e 10%. Correção de White para a heteroscedaticidade dos resíduos.

Regressão linear foi utilizada para verificar se as variáveis número total de medicamentos prescritos e tempo total de internação tinham relação com a ocorrência de PRMs.

Na análise entre o número de medicamentos prescritos, durante todo o período de internação e a ocorrência de PRM, foi identificada a correlação direta positiva entre as duas variáveis, indicando que a ocorrência de PRMs aumenta com o aumento da quantidade total de medicamentos prescritos (figura 2).

Quando foi analisada a ocorrência de PRM com o tempo de internação, também por regressão linear, verificou-se que o tempo de internação apresenta correlação direta positiva com o aumento do número de PRM, conforme a figura 3.

Figura 2. Regressão linear da ocorrência de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) em relação ao número total de medicamentos prescritos e a ocorrência de PRM.

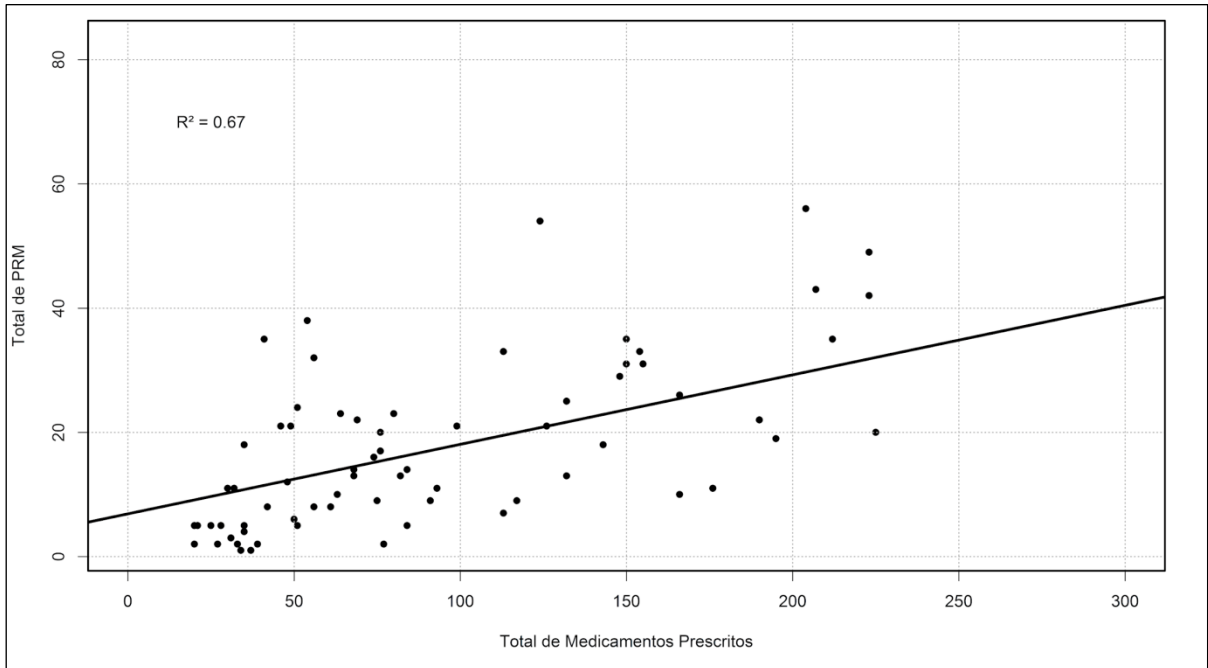
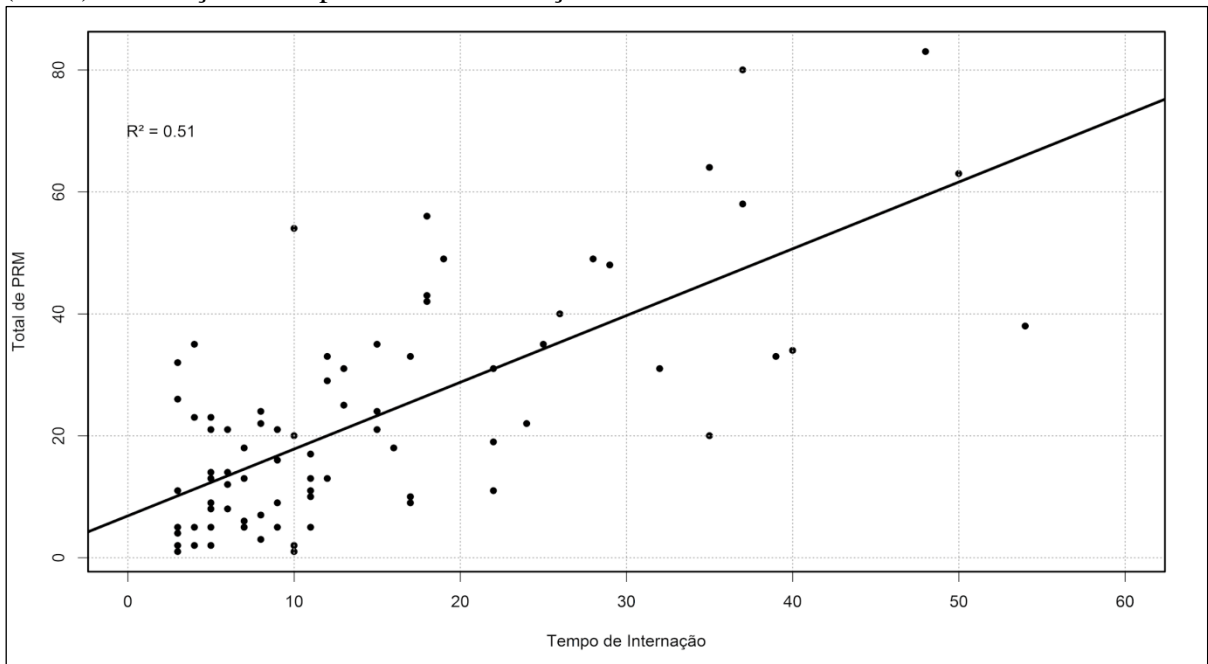


Figura 3. Regressão linear da ocorrência de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) em relação o tempo total de internação.



A análise de regressão linear não mostrou correlação entre o escore SOFA de admissão e a ocorrência de PRM (figura 4). Tampouco houve correlação entre a pontuação das disfunções orgânicas específicas isoladamente e a ocorrência de PRM (figura 5).

Figura 4. Regressão linear da ocorrência dos PRM de maior frequência observados no estudo e escore SOFA de admissão.

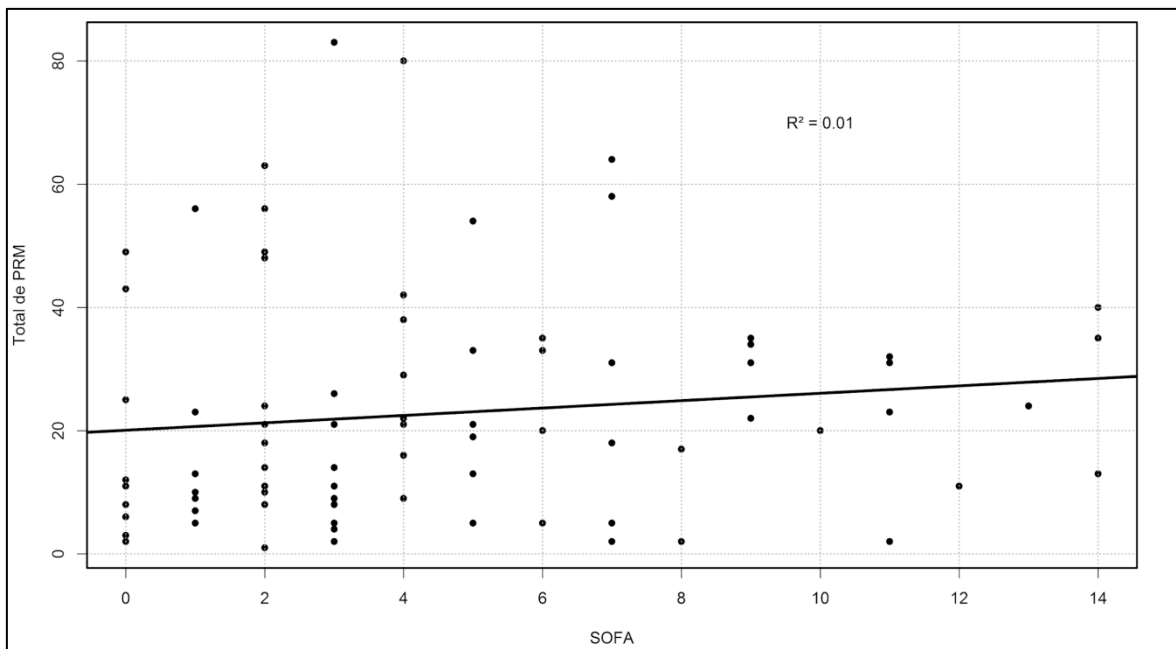
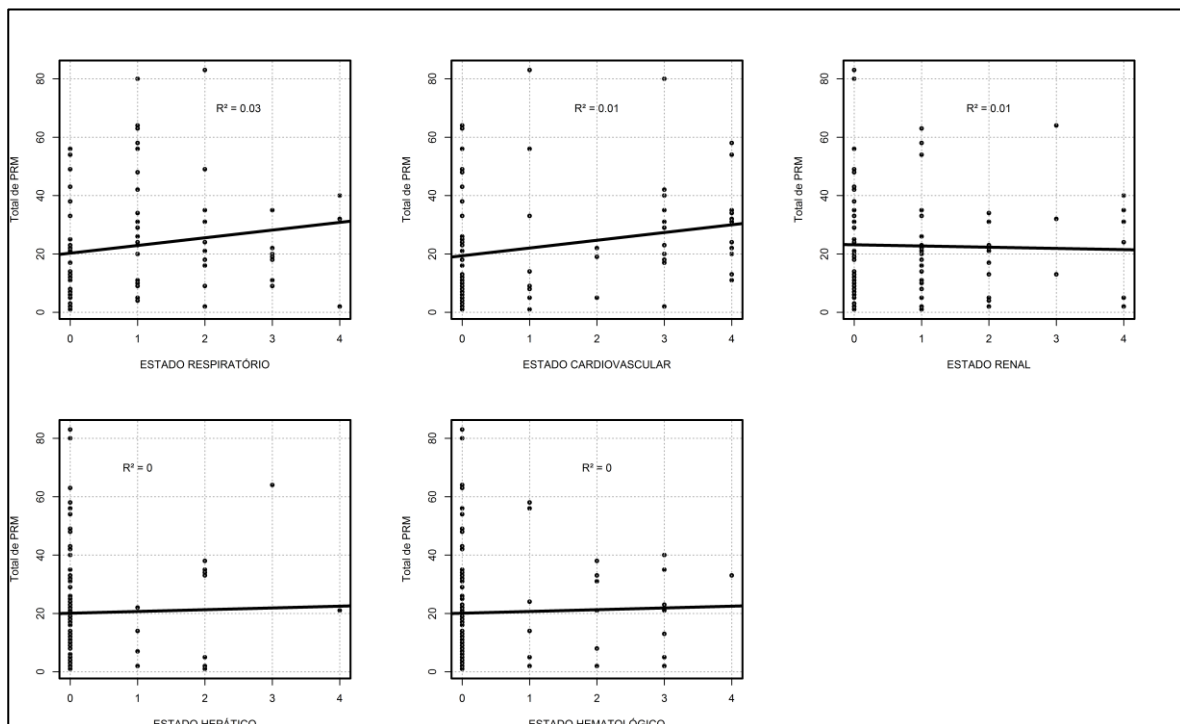
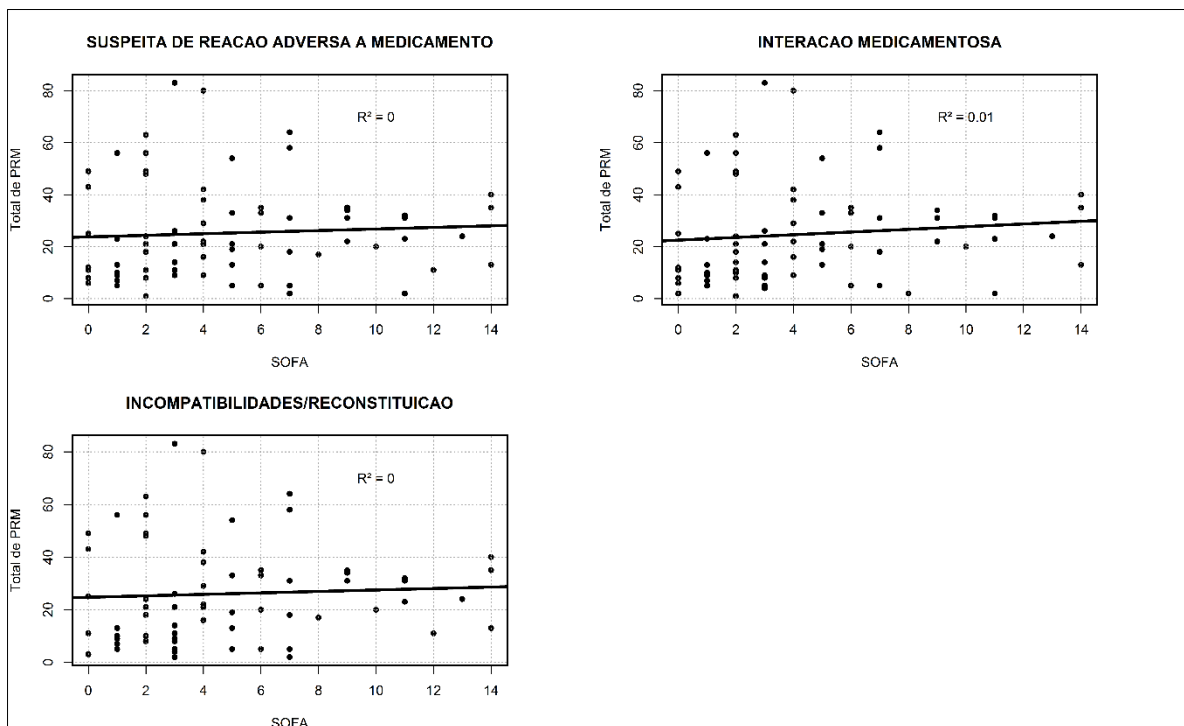


Figura 5. Regressão linear da ocorrência dos PRM de maior frequência observados no estudo e cada uma das disfunções orgânicas do escore SOFA.



Foram analisadas as variáveis: suspeita de RAM, incompatibilidades físico-químicas e interação medicamentosa e a relação dessas variáveis com cada sistema orgânico que compõem o SOFA e com o SOFA total. Essas variáveis não apresentaram relação estatística entre si. Também foi analisada a variável total de PRM e sua possível relação estatística com as seguintes variáveis: SOFA total, suspeita de RAM, interação medicamentosa, incompatibilidade físico-química e posologia. As análises dessas variáveis não mostraram relação estatística entre si (figura 6).

Figura 6. Regressão linear da ocorrência dos PRM Suspeita de reação adversa a medicamentos, Interação medicamentosa e Incompatibilidades Físico-Químicas e escore SOFA de admissão.



6.4 – Proposta de instrumento para identificação de pacientes com prioridade de acompanhamento pela farmácia clínica.

O instrumento para identificar pacientes com prioridade de acompanhamento pela farmácia clínica é apresentado na Figura 7. Ele é constituído de três principais campos: dados sócio demográficos, fatores de risco para PRM e medicamentos usados incluídos considerando-se as associações entre a ocorrência de PRMs e as variáveis estudadas, quais sejam: doença de base (HIV/Aids, associado ou não com tuberculose), número de medicamentos prescritos e tempo de internação, além das classes de medicamentos mais frequentemente envolvidas nas suspeitas de RAM: os corticoides, opióides e antitrombóticos (além de antimicrobianos de uso corrente na instituição).

A proposta do instrumento é selecionar pacientes que sejam admitidos na enfermaria, que apresente os fatores de risco constantes no estudo e façam uso de algum(ns) medicamento(s) das classes de fármacos mais envolvidas com suspeitas de RAM identificadas no nosso estudo.

O objetivo principal do instrumento é que ele seja aplicado no momento da admissão do paciente no centro hospitalar a fim de identificar pacientes com prioridade de acompanhamento pela farmácia clínica. Nessa proposta, após a seleção dos pacientes com fatores de risco para PRMs, dar-se-á continuidade ao acompanhamento farmacoterapêutico desses pacientes selecionados pelo instrumento utilizando-se o formulário para acompanhamento de pacientes admitidos no CTI/INI (Anexo 1).

Figura 7. Instrumento de identificação de pacientes com fatores de risco para problemas relacionados a medicamentos (PRMs) e prioridade de acompanhamento pela farmácia clínica.

Instrumento de identificação de pacientes com prioridade de acompanhamento pela farmácia clínica			
DADOS SÓCIO DEMOGRÁFICOS			
Data da avaliação:			
Paciente:			
Prontuário:	Idade:	Leito:	Gênero: () M; () F
FATORES DE RISCO PARA PRMs			
FATOR DE RISCO	Sim	Não	
HIV/Aids			
Tuberculose			
Comorbidades			
Número de medicamentos prescritos na admissão:			
IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS OU CLASSE DE MEDICAMENTOS MAIS ENVOLVIDOS COM PRMs NA ADMISSÃO			
() Antimicrobianos ⁽¹⁾	Sim	Não	
() Analgésicos opióides ⁽²⁾			
() Corticoides sistêmicos ⁽³⁾			
() Antitrombóticos ⁽⁴⁾			
() Antivirais de ação direta ⁽⁵⁾			
() Antifúngicos ⁽⁶⁾			
() Inibidores da bomba de prótons ⁽⁷⁾			
() Diuréticos de alta potência ⁽⁸⁾			

(1) – Antimicrobianos incluem: Sulfametoxazol/Trimetoprima (dose acima 10mg/Kg), Levofloxacino, Piperacilina/Tazobactam e Vancomicina;

(2) – Analgésicos opióides incluem: Morfina;

(3) – Corticoides sistêmicos incluem: Dexametasona, Hidrocortisona e Metilprednisolona;

(4) – Antitrombóticos incluem: Enoxaparina;

(5) – Antivirais de ação direta inclui: Ganciclovir;

(6) – Antifúngicos incluem: Anfotericina B desoxicolato;

(7) – Inibidores da bomba de prótons incluem: Omeprazol;

(8) – Diuréticos de alta potência: Furosemida.

7 DISCUSSÃO

Nosso estudo identificou que a ocorrência de problemas relacionados a medicamentos é frequente no ambiente da terapia intensiva, e devem ser identificados e monitorados constantemente para uma assistência segura, inclusive em outros níveis de cuidado hospitalar. Dentro do contexto dos PRMs, nosso estudo identificou que o grupo de pacientes com HIV/Aids (com ou sem tuberculose) e tuberculose concentra a maior parte dos PRMs. O número total de medicamentos prescritos e o tempo de internação constituem fatores de risco para a ocorrência de PRM, independente da condição clínica do paciente no momento da admissão hospitalar.

O estudo também verificou que potenciais interações medicamentosas classificadas como graves, incompatibilidades físico-químicas e suspeitas de RAM foram os PRMs mais frequentes.

Quando analisado o contexto da farmacoterapia, o estudo identificou que os antimicrobianos, antifúngicos, analgésicos opióides e corticoides sistêmicos são as classes de fármacos mais envolvidas com PRMs.

Alguns estudos publicados na literatura já tentaram identificar aqueles pacientes que estão mais propensos ao desenvolvimento de PRM, quais os fatores estariam relacionados ao paciente e que podem predispor à ocorrência de PRM, tais como idade, gênero e comorbidades, além de número de medicamentos utilizados e tempo de internação e quais os medicamentos ou classe de medicamentos que também poderiam estar relacionados com a ocorrência de PRM. Entretanto, no campo das doenças infecto parasitárias, os estudos que avaliam globalmente os PRM ou fatores de risco para a ocorrência dos mesmos são escassos.

Nosso estudo verificou que pacientes com HIV/Aids, associados ou não com tuberculose, e tuberculose, com alterações no sistema respiratório, apresentaram mais PRMs quando comparados a outros pacientes com outras patologias de base.

Analisando as características sociodemográficas e clínicas, os dados mostram que pacientes adultos jovens, com idade inferior a 50 anos, apresentaram mais PRM quando comparados com aqueles com idade superior a 50 anos e que pacientes com HIV/Aids em associação com tuberculose, ou somente tuberculose, são mais vulneráveis para apresentarem PRM, quando comparados com os outros grupos de pacientes, da população do estudo.

Esse achado do nosso estudo talvez reflita o comportamento da epidemia de HIV/Aids nos últimos anos, com aumento de taxas de infecção em jovens e adultos, além de diagnóstico

tardio da doença nesse grupo de pacientes ou até mesmo falta de adesão ao tratamento antirretroviral. O diagnóstico tardio ou a falta de adesão ao tratamento pode contribuir para a manifestação de doenças oportunistas, exigindo a prescrição de medicamentos para o tratamento das mesmas, podendo predispor à polifarmácia e, conseqüentemente, à ocorrência de PRMs, mesmo em adultos jovens.

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo conduzido por Mehta *et al.*, em que foi verificado que pacientes jovens com HIV/Aids e tuberculose estavam mais propensos a terem PRM, durante o período de hospitalização. Nesse estudo, eles realizaram a avaliação da incidência de RAM como PRM. Alia-se a isso que os medicamentos mais utilizados no tratamento de pacientes com alterações no sistema respiratório são também aqueles, em sua maioria, envolvidos com suspeitas de RAM, conforme dados do nosso estudo (MEHTA *et al.*, 2008).

A população do nosso estudo apresentou como principais causas de admissão alterações do sistema respiratório, exigindo o acompanhamento farmacoterapêutico desses pacientes, durante o período de hospitalização. A maioria dos PRMs identificados no nosso estudo estavam relacionados com o uso de medicamentos para tratamento de doenças oportunistas relacionadas à síndrome e não diretamente à terapia antirretroviral, em indivíduos infectados pelo HIV gravemente doentes.

É importante ressaltar que outros estudos já tentaram demonstrar o peso do fator idade para a ocorrência de PRMs e se esta variável pode ser considerada como fator de risco. Apesar dos nossos dados serem diferentes da literatura, no estudo conduzido Urbina *et al.*, 2014, o fator idade (acima de 60 anos) foi utilizado para a elaboração de um escore para identificar pacientes com fatores de risco para PRM, recebendo a pontuação mínima (um), para pontuar essa variável como fator de risco para o desenvolvimento de PRM. O fator idade também recebeu pontuação mínima no estudo conduzido por Kaufmann *et al.*, 2015, e esta variável não foi considerada como importante fator de risco para o desenvolvimento de PRM (URBINA *et al.*, 2014). Conseqüentemente, idade avançada pode não ser considerada como parâmetro preditivo para a ocorrência de PRMs (ONDER *et al.*, 2010).

Com relação as comorbidades, nosso estudo não demonstrou relação significativa entre a ocorrência de PRMs e comorbidades, apesar de àqueles com mais de 3 comorbidades apresentarem a maior média de PRM.

As comorbidades mais frequentes observadas em nosso estudo foram hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes mellitus tipo 2 e desnutrição.

Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos, onde hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva e diabetes mellitus eram as comorbidades mais frequentes (BLIX *et al.*, 2004; GUIGNARD *et al.*, 2015).

Chama a atenção o fato que, pacientes com 3 ou mais comorbidades, apresentaram a maior média de PRM. No nosso estudo, esse grupo reflete um percentual muito pequeno de pacientes e, mesmo apresentando a maior média de PRMs, não pode ser preditor para a ocorrência de PRMs. Neste grupo de pacientes, a maioria era da coorte doença de chagas, onde temos pacientes com idade mais avançada, conseqüentemente com mais comorbidades e exigindo maior número de medicamentos para tratar outras patologias, associadas a doença de chagas ou não.

Os pacientes idosos apresentam alterações fisiofarmacológicas características da idade, tratamento medicamentoso de múltiplas comorbidades, com conseqüente polifarmácia, o que pode aumentar a frequência de PRMs. Embora em nosso estudo, as variáveis ‘idade’ e ‘comorbidades’ não tenham sido associadas à ocorrência de PRMs, identificar essa população mais vulnerável é importante para atuar diretamente na identificação e prevenção de PRMs.

O perfil desses pacientes permite supor que eram aqueles que utilizam menos medicamentos, no ambiente da terapia intensiva, onde o foco era estabilizar determinada disfunção orgânica, com gravidade menor do que em pacientes com HIV/Aids e/ou tuberculose, além de um menor tempo de internação também. Na transição do cuidado, para o ambiente fora da terapia intensiva, talvez esses pacientes exijam mais atenção farmacoterapêutica, pois são polimedicados, com comorbidades e idade mais avançada. Entretanto, comorbidades em geral e a influência que exercem na ocorrência de PRM não deve ser descartado, visto que muitos estudos as apontam como fatores de risco para PRM (KAUFMANN *et al.*, 2015; URBINA *et al.*, 2014).

Os resultados do nosso estudo também mostraram que o número de medicamentos prescritos constitui fator de risco para a ocorrência de PRMs. O número de medicamentos prescritos constitui um dos pilares para a realização do acompanhamento farmacoterapêutico. Deve-se lançar mão de bases de dados com informação científica e atualizadas, sem conflitos de interesse, que devem ser utilizadas para identificar potenciais riscos da farmacoterapia; Identificar e prevenir PRMs faz-se necessário para a prevenção de eventos adversos oriundos da farmacoterapia.

Número de medicamentos prescritos também foi identificada como fator de risco para a ocorrência de PRMs em vários estudos. (ABUNAHLAH *et al.*, 2018; BLIX *et al.*, 2004, 2006; GUIGNARD *et al.*, 2015; MIHAJLOVIC; GAUTHIER; MACDONALD, 2016). Como no nosso estudo, todos os pacientes utilizaram mais de 5 medicamentos simultaneamente, a polifarmácia constitui fator de risco para a ocorrência de PRM.

Considerando a média diária de medicamentos prescritos por pacientes no nosso estudo está de acordo com a média encontrada em diversos estudos publicados (BLIX *et al.*, 2004; GUIGNARD *et al.*, 2015), assim como a média diária de PRM, é importante observar que pacientes que permaneceram por um período mais prolongado na internação apresentaram mais PRM, quando comparado com a média diária de medicamentos prescritos, sugerindo, mais uma vez que a variável tempo de internação tem relação com uma maior ocorrência de PRM.

Nosso estudo identificou a relação direta entre o número de medicamentos prescritos e o tempo de internação como fatores de risco para a ocorrência e/ou aumento de PRM. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos, onde a polifarmácia e o tempo de internação foram considerados fatores de risco para PRM (LENSSSEN *et al.*, 2015; SUGGETT; MARRIOTT, 2016).

Os PRM mais frequentes em nosso estudo foram as potenciais interações medicamentosas, sendo as classificadas como graves as de maior ocorrência. As interações são os PRM mais frequentemente identificados nos estudos (BLIX *et al.*, 2006; GUIGNARD *et al.*, 2015; LENSSSEN *et al.*, 2015).

Pacientes hospitalizados geralmente recebem múltiplos medicamentos simultaneamente para tratar diferentes patologias. Esses indivíduos correm risco de interações medicamentosas por causa da complexidade da polifarmácia e identifica-las na prática clínica faz-se necessário para evitar alterações de determinados sistemas orgânicos que podem ser afetados por uma potencial interação medicamentosa identificada e prevenir eventos adversos (PAPADOPOULOS; SMITHBURGER, 2010).

No estudo conduzido por Plaza *et al.*, 2010, onde os autores avaliaram a ocorrência de potenciais eventos adversos a medicamentos, tendo como fonte de análise as interações medicamentosas, o estudo concluiu que a combinação Anfotericina B - Vancomicina e Amicacina – Vancomicina estavam associadas com o desenvolvimento de insuficiência renal aguda. O estudo concluiu também que existem muitas evidências de uma relação importante entre eventos adversos a medicamentos e a presença de interações medicamentosas e que

23% dos eventos adversos significativos observados estavam relacionados com interações medicamentosas (PLAZA *et al.*, 2010).

Outro estudo, conduzido por Alvim *et al.*, 2015, para identificar eventos adversos em decorrência de potenciais interações medicamentosas em uma unidade de terapia intensiva em um hospital de ensino brasileiro, o estudo concluiu que os medicamentos mais envolvidos com interações medicamentosas eram os antimicrobianos e, destes, os mais relacionados com interações medicamentosas eram Meropenem, Vancomicina, Ceftriaxona, Cefepime, Ciprofloxacino e Sulfametoxazol/Trimetoprima (ALVIM *et al.*, 2015).

No nosso estudo, os antimicrobianos mais relacionados com interações medicamentosas potencialmente graves foram Azitromicina, Levofloxacino, Piperacilina/Tazobactam, Vancomicina e Sulfametoxazol/Trimetoprima.

É importante sinalizar que o significado clínico e importância de cada interação medicamentosa identificada seja avaliada dentro do contexto do paciente envolvido. Um plano claro de acompanhamento farmacoterapêutico é essencial e deve ser definido e avaliado, para manter a eficácia terapêutica e evitar toxicidade e potenciais PRMs. Conseqüentemente, identificar pacientes mais críticos faz-se necessário, pois este grupo pode estar mais propenso a desenvolver eventos adversos oriundos de uma potencial interação medicamentosa, devido à polifarmácia ou alteração de alguma função fisiológica (PAPADOPOULOS; SMITHBURGER, 2010).

No estudo de Ramos *et al.*, 2018, eventos envolvendo interações medicamentosas foram observados em 26% da população do estudo. Os autores recomendam o monitoramento de pacientes com potencial para dano, através do monitoramento de interações medicamentosas pela farmácia clínica e prevenção de eventos adversos a medicamentos (RAMOS *et al.*, 2018). Nosso estudo identificou que antimicrobianos, analgésicos (opióides) e anticoagulantes estavam entre algumas das classes de fármacos mais relacionadas com PRMs. Resultados de outros estudos demonstraram que essas mesmas classes de fármacos estavam mais envolvidas com eventos adversos (MIHAJLOVIC; GAUTHIER; MACDONALD, 2016).

As incompatibilidades físico-químicas também foram um dos PRMs mais frequentes observados no nosso estudo. Elas podem ser entendidas como um tipo de interação farmacêutica relacionadas aos fatores físicos (precipitação, efervescência, alterações de cor) ou químicos (mais de 10% de degradação de um ou mais componentes de uma preparação dentro de 24 horas). Esse tipo de PRM pode ser observado entre dois medicamentos ou entre

um fármaco e o diluente utilizado no preparo deste, podendo se manifestar em um mesmo recipiente ou em um dispositivo médico durante o preparo ou administração.

Dentro do contexto hospitalar, muitas vezes a via intravenosa é a mais adequada para alcançar a resposta fisiológica pretendida, predispondo à ocorrência de PRMs oriundos das infusões. Estudo conduzido por Fahimi *et al.*, 2015, mostrou que problemas relacionados a infusão foram observados em mais de 35% das administrações (FAHIMI *et al.*, 2015). O farmacêutico clínico pode evitar a maioria destes PRMs orientando a equipe de enfermagem não apenas em relação a diluição, mas também ao aprazamento em separado de fármacos que não podem ser administradas concomitantemente.

Nosso estudo verificou que os antimicrobianos mais envolvidos com esse tipo de PRM foram Sulfametoxazol/Trimetoprima, Anfotericina B e Levofloxacino, entre outros. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de (MARSILIO; SILVA; BUENO, 2016). No estudo conduzido por (WESTBROOK *et al.*, 2011), os antimicrobianos foram a classe de fármacos mais relacionadas com problemas de incompatibilidade físico-química, seguido de antieméticos, antiulcerosos, corticoides e diuréticos.

O antifúngico Anfotericina B, incluindo as formulações lipídicas, não foi descrito como um fármaco envolvido com esse tipo de PRM em outros estudos. Talvez essa diferença possa ser explicada pela carência de estudos em pacientes com HIV/Aids. Entretanto, o uso do fármaco merece receber atenção especial, pois, além de problemas relacionados a infusão, nosso estudo identificou que ele também está relacionado com outros tipos de PRM, principalmente potenciais suspeitas de RAM, tais como insuficiência renal aguda, distúrbios hidroeletrólíticos, febre e calafrios, exigindo cautela e cuidado na sua administração isolada ou com outros medicamentos.

É importante identificar os medicamentos mais envolvidos com incompatibilidades físico-químicas no nosso estudo e a importância e necessidade de auxiliar outros profissionais no gerenciamento seguro de medicamentos intravenosos, visto que esses medicamentos mais relacionados com incompatibilidades físico-químicas apresentam uso extremamente comum na assistência prestada aos pacientes internados. Chama a atenção, principalmente, os medicamentos Anfotericina B, Sulfametoxazol/Trimetoprima e Vancomicina, que foram os medicamentos com maiores potenciais de incompatibilidades quando administrados com outros medicamentos.

Nesse sentido, o acompanhamento farmacoterapêutico pode ser uma importante ferramenta das ações da farmácia clínica para o monitoramento de infusões intravenosas de

modo seguro. Identificar precocemente potenciais incompatibilidades físico-químicas e auxiliar no gerenciamento seguro das infusões pode ser uma atividade de auxílio para a prevenção de PRM.

Outro PRM significativo identificado no nosso estudo foi as suspeitas de RAM.

Diversos estudos já publicados na literatura já se propuseram a identificar PRM e suspeitas de RAM, principalmente no ambiente da terapia intensiva. Esses dados sugerem que os antimicrobianos estão entre a classe de medicamentos mais envolvidas com PRM e eventos adversos (MOUTON et al., 2015; TAMMA et al., 2017).

A maioria desses estudos que tentaram analisar a ocorrência de suspeitas de RAM incluem o ambiente da terapia intensiva, como mencionado anteriormente, além de pacientes pós cirúrgicos, oncológicos e idosos, esse último grupo talvez a maioria das publicações relacionadas ao tema. Entretanto, estudos publicados na literatura envolvendo somente o campo da infectologia são escassos.

A detecção de suspeitas de RAM no ambiente hospitalar pode ser uma medida importante para estimar a morbidade relacionadas à farmacoterapia, o que exige monitoramento de pacientes mais vulneráveis ao desenvolvimento desse tipo de evento, através do acompanhamento farmacoterapêutico. Alguns estudos já demonstraram as taxas de variação de desenvolvimento de RAM, durante o período de hospitalização, variam de 2 a 21,4% (BOND; RAEHL, 2006; CHAN *et al.*, 1992; LAGNAOUI *et al.*, 2000).

Nosso estudo verificou que pacientes com HIV/Aids, com tuberculose associada ou não, e pacientes com tuberculose foram o grupo que mais apresentaram suspeitas de RAM. Os medicamentos antimicrobianos mais relacionados com suspeitas de RAM foram Anfotericina B, Levofloxacino, Meropenem, Piperacilina/Tazobactam, Polimixina B, Vancomicina e Sulfametoxazol/Trimetoprima.

Resultados semelhantes foram obtidos no estudo conduzido por Mehta *et al.*, em 2008. Nesse estudo, os autores investigaram a frequência e natureza das suspeitas de RAM durante a admissão e o período de hospitalização, em pacientes com HIV/Aids, na África do Sul. O estudo verificou que os fármacos mais relacionados com RAM foram Anfotericina B, antibióticos e tuberculostáticos, principalmente, em pacientes com sorologia positiva para HIV, mas que ainda não recebiam terapia antirretroviral. O estudo concluiu também que pacientes com HIV/Aids e tuberculose era um grupo mais vulnerável para o desenvolvimento de RAM e que as mesmas eram oriundas principalmente do tratamento de infecções oportunistas.

Em outro estudo, Mouton *et al* investigaram como desfecho óbito cuja origem eram as RAM, em pacientes com HIV/Aids. No estudo, os autores concluíram que 43% das RAM eram evitáveis. Sulfametoxazol/Trimetoprima, Rifampicina, Fluconazol, diuréticos, anticoagulantes e agentes anti-hipertensivos estavam entre os medicamentos ou classes mais envolvidas com RAM (MOUTON *et al.*, 2015).

Atualmente, não se tem uma dimensão clara sobre o impacto das RAM no desfecho dos pacientes, nem tampouco qual potencial existe para sua prevenção nos pacientes internados no INI. Aliado a isso, os esforços para definir medicamentos com potencial para causar dano e o perfil de RAM vai de encontro aos interesses no desenvolvimento do projeto de Farmácia Clínica, onde, pretende-se ampliar as atividades dos farmacêuticos no serviço de internação, além das atividades da Farmácia Clínica para pacientes internados na enfermaria do INI.

A escolha para a elaboração da lista com pelo menos 10 medicamentos mais envolvidos com PRM no nosso estudo foi baseada nas suspeitas de RAM identificadas durante o período de acompanhamento e acompanhamento farmacoterapêutico proposto no estudo.

As classes de medicamentos relacionadas com mais suspeitas de RAM estão em acordo com diversos estudos já publicados na literatura, que buscam identificar medicamentos mais relacionados com suspeita de RAM.

A opção pelo escore SOFA para compor um modelo de predição da necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico se baseou no fato de que, frequentemente, as RAM podem alterar a pontuação no escore, como por exemplo, a ocorrência de disfunção renal, hepática e hematológica. Além disso, pacientes com estas disfunções orgânicas de base já tem indicação de acompanhamento farmacoterapêutico e atividades de farmácia clínica, para monitorar a farmacoterapia e a segurança no processo de utilização de medicamentos.

Em nosso estudo, o escore SOFA de admissão não foi estatisticamente associado a ocorrência de PRM. Entretanto, deve se considerar que pacientes com o SOFA elevado já apresentam disfunção orgânica e são considerados mais graves; esses fatores por si só já indicam a necessidade de acompanhamento mais rigoroso da equipe de saúde, inclusive do farmacêutico clínico.

Identificar alterações nesses sistemas que compõem o escore SOFA é de fundamental importância para apoiar as atividades da farmácia clínica, através do acompanhamento farmacoterapêutico, principalmente alterações dos sistemas hematológico, hepático e renal.

Muitos estudos já sugerem que pacientes com alterações nesses sistemas estão mais propensos a apresentarem PRM (KANE-GILL *et al.*, 2012; TAMMA *et al.*, 2017; URBINA *et al.*, 2014).

Identificar essas alterações orgânicas dos pacientes admitidos na enfermaria também são importantes para eliminar possíveis conclusões equivocadas pela farmácia clínica em atribuir um possível evento adverso, em particular uma suspeita de RAM, envolvendo os medicamentos mais envolvidos com PRMs.

Alia-se a isso que outros fatores devem ser levados em consideração quando fala-se no escore SOFA: pontuações baixas no escore, no momento da admissão, ao longo do período de hospitalização podem ter alterações em um dos sistemas que compõem o escore e deve ser avaliado e identificado até que ponto essa alteração na pontuação de algum sistema é oriundo ou não da farmacoterapia.

Outro aspecto é que pacientes com uma ou mais disfunções orgânicas já na admissão, pontuações elevadas no SOFA poderiam “mascarar” potenciais PRM nesse grupo de pacientes, em particular suspeitas de RAM, que foi utilizada como parâmetro para definirmos a lista com os 10 medicamentos mais relacionados com PRM. Mesmo a análise do escore SOFA total de admissão e por sistemas isolados não apresentar nenhuma relação com a ocorrência de PRM, é importante sinalizar que, quando comparadas as variáveis do escore com o total de PRM, foram incluídas as incompatibilidades físico químicas. Dada a grande frequência desse tipo de PRM, que representou a segunda maior ocorrência, as incompatibilidades físico químicas estão diretamente relacionadas com as propriedades do fármaco e o gerenciamento seguro das infusões e não com a gravidade do paciente.

Nesses pacientes, o próprio SOFA elevado já constitui critério para acompanhamento pela farmácia clínica e identificar PRM desde a admissão. Ainda, em função da sua gravidade no momento da admissão, potenciais suspeitas de RAM podem se confundir com o quadro clínico do paciente, o que talvez justifique que pacientes com SOFA acima de 9 tiveram menor média de PRM, como identificado no nosso estudo.

Ainda, nosso estudo avaliou somente o SOFA no momento da admissão hospitalar. Mesmo não havendo correlação entre o grau de disfunção orgânica, medido pelo SOFA, analisando somente o desfecho RAM, o acompanhamento farmacoterapêutico desses pacientes faz-se necessário, visto que a manifestação de suspeitas de RAM pode alterar sistemas orgânicos contemplados pelo escore SOFA, que pode ser alterado em diferentes

momentos do período de internação, conseqüentemente, a pontuação do escore pode ser alterada e deve ser monitorado regularmente.

Surpreende-nos o fato de que pacientes com escore SOFA acima de 9 apresentaram menos PRM em relação às outras faixas do escore analisadas no nosso estudo. Provavelmente, nesse grupo de pacientes, com mais critérios de gravidade e exigindo maior utilização de medicamentos intravenosos para o restabelecimento de suas funções fisiológicas, a identificação precoce de incompatibilidades físico-químicas e seu gerenciamento adequado e seguro junto a equipe, tenha contribuído para a menor ocorrência de PRM nessa faixa de SOFA.

É importante sinalizar que a frequência de alguns PRMs no nosso estudo foi baixa ou até mesmo inexistente. A dinâmica assistencial do CTI do INI lança mão de *check lists* e *rounds* diários, onde a elaboração de uma nova prescrição médica é diária. Essa dinâmica no fluxo de trabalho propicia a todos os profissionais envolvidos na assistência contribuir dentro de sua área de conhecimento. No caso da farmácia clínica, potenciais PRM identificados, mesmo não atingindo o paciente, eram sinalizados para a tomada de decisão clínica, principalmente quando a evolução do paciente sugeria a manifestação clínica de algum PRM, tal como a manifestação clínica de alguma suspeita de RAM. Como o próprio processo de trabalho no CTI propicia o processo de aprendizado e redução dos PRMs. Com o tempo, potenciais PRMs que poderiam ocorrer, já eram tomadas ações para prevenção.

O acompanhamento farmacoterapêutico, assumido como prática profissional em que o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do doente relacionadas com o medicamento, é realizado através da detecção de PRM. Estudos demonstram que sua implementação em nível ambulatorial ou hospitalar, melhoram os resultados pretendidos com a farmacoterapia (SANTOS et al., 2007).

Vale ressaltar que as atividades de farmácia clínica são aplicadas e aplicáveis a qualquer nível de cuidado, inclusive na nossa instituição. Essa metodologia de trabalho, relativas às atividades de farmácia clínica, mesmo que aplicada na enfermaria, constituirá uma ferramenta eficaz para a identificação de PRMs pela farmácia clínica e, através do acompanhamento farmacoterapêutico, monitorar pacientes mais vulneráveis para o desenvolvimento de PRM e eventos adversos, a partir de sua farmacoterapia.

A proposta de elaboração do instrumento para seleção de pacientes com prioridade de acompanhamento pela farmácia clínica baseou-se nas classes de fármacos com seus respectivos medicamentos foram escolhidas em função da maior frequência de RAM

observada no estudo. Também foram escolhidas pela frequência de uso no hospital e, com possibilidade de uso para o perfil de uso na enfermaria.

Quando se verifica a escolha de antimicrobianos para justificar a seleção de pacientes para prioridade de acompanhamento pela farmácia clínica, é importante sinalizar que foram selecionados antimicrobianos com indicações e situações clínicas específicas, tal como sulfametoxazol/trimetoprima em doses acima de 10mg/kg, que inclui pacientes admitidos com suspeitas de pneumocistose ou neurotoxoplasmose, por exemplo, que necessitam de doses elevadas do medicamento para tratamento dessas condições clínicas. A utilização do medicamento em doses para profilaxia de infecções oportunistas não justifica sua inclusão como critério para seleção de pacientes.

Importante destacar que, para a utilização do instrumento e do formulário de acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes da enfermaria, adaptações deverão ser realizadas, considerando as específicas destes pacientes e cenário de cuidado.

Assim sendo, a inclusão do opióide morfina, se deve ao uso em outras condições clínicas que não somente controle de analgesia em pacientes intubados. Também a classe dos hipnóticos e sedativos, representada em nosso estudo pelos fármacos dexmedetomidina e midazolam que foram relacionados a suspeitas de RAM, têm uso restrito no ambiente da terapia intensiva em nossa instituição, não sendo devendo ser considerados para o cenário da enfermaria.

Do ponto de vista de melhorias no instrumento e sua aplicação podem ser identificados alguns pontos importantes. A proposta é que o instrumento seja aplicado tão somente no momento da admissão, para a seleção dos pacientes e início do acompanhamento farmacoterapêutico. Entretanto, a variável 'tempo de internação' no nosso estudo mostrou ter correlação direta com a ocorrência de PRMs e é possível que pacientes que apresentarem tempo de internação superior a 30 dias talvez sejam elegíveis para aplicação do instrumento (mesmo que no momento da admissão eles não tenham sido selecionados), pois nossos dados sugerem que a ocorrência de PRMs dobra acima de 30 dias de internação, o que pode tornar esses pacientes vulneráveis. Também como perspectiva futura, a adoção de um ponto de corte para o número de medicamentos prescritos como critério de acompanhamento seria útil, já que essa variável também mostrou, no nosso estudo, estar relacionada diretamente com o aumento da ocorrência de PRM.

Nosso estudo apresenta limitações. Primeiro, o desenho do nosso estudo não propiciou avaliar todos os danos provocados pelos PRMs, nem mesmo aqueles que foram interceptados e não atingiram o paciente.

O segundo ponto é que o SOFA, como marcador de gravidade ao avaliar disfunção orgânica de determinados sistemas, pode mascarar potenciais PRMs, ao se confundir a gravidade do paciente com potenciais danos da farmacoterapia. É difícil avaliar os danos associados aos PRMs, em um cenário complexo, como é o ambiente da terapia intensiva, onde a ocorrência de suspeitas de eventos adversos é multifatorial. Outras ferramentas poderiam ser utilizadas para definir se determinado evento adverso a medicamento é oriundo da condição clínica do paciente ou de algum PRM. O estudo também só avaliou o SOFA de admissão, sendo necessário avaliar o escore em outro momento, para avaliar se essas alterações estavam relacionadas com a ocorrência de PRMs.

Terceiro, refere-se ao fato de que o tempo de internação no nosso estudo foi considerado uma variável relacionada a ocorrência de PRM. Entretanto, mesmo esse dado condizente com outros estudos na literatura, isto pode ser um fator complicador para a aplicação do instrumento de seleção de pacientes no momento da admissão, talvez, de imediato, essa variável não seja utilizada na aplicação do instrumento. Porém, os dados do nosso estudo podem sugerir um ponto de corte para o acompanhamento farmacoterapêutico, pois verificamos que internações maiores que 30 dias podem dobrar o número máximo de PRMs, dado que precisa ser confirmado em pacientes fora da terapia intensiva.

O instrumento proposto para identificar pacientes com maior risco de PRMs obviamente precisa ser validado para utilização fora da terapia intensiva, porém as variáveis selecionadas são facilmente detectáveis na unidade de internação e na lista de medicamentos selecionados apenas os sedativos e hipnóticos não são utilizados com frequência semelhante a terapia intensiva. Ainda que não tenhamos conseguido obter um escore que permitiria a ordenação dos pacientes, a presença de muitas variáveis mais relacionadas a PRMs deve sinalizar a atenção mais frequente para este paciente.

É importante sinalizar que mais estudos são necessários, principalmente na área de doenças infecto parasitárias, para identificar quais fatores de risco estão relacionados com a ocorrência de PRM e como a farmacoterapia pode contribuir para a ocorrência deles.

Por fim, pelos resultados do nosso estudo, algumas variáveis poderiam ser utilizadas para priorizar o acompanhamento: idade, número de medicamentos prescritos, prescrição de opióides, corticoides e antitrombóticos. Pacientes com mais de 3 comorbidades, tempo de

internação e SOFA. Vale ressaltar que o impacto de sua utilização na priorização deve ser avaliado em estudos futuros (tabela 13).

Como perspectiva futura, os resultados desse estudo serão utilizados para acompanhamento de pacientes admitidos na enfermaria do INI, visto que os resultados do nosso estudo foram analisados a partir das ações da farmácia clínica no CTI. A identificação dos medicamentos com maior potencial de causar PRM no INI terá impacto direto na identificação de pacientes admitidos na enfermaria, permitindo expandir as atividades de farmácia clínica, resultando em economia de recursos e processos de cuidado para os indivíduos atendidos.

8 CONCLUSÕES

Nosso estudo concluiu que:

- Interações medicamentosas classificadas como graves, incompatibilidades físico-químicas e suspeitas de RAM foram os PRMs mais frequentes;
- O grupo de pacientes com HIV/Aids, com tuberculose associada ou não, e tuberculose foram os grupos que apresentaram mais PRMs;
- Idade, comorbidades e SOFA não foram identificados como fatores de risco para PRMs;
- Total de medicamentos prescritos e tempo de internação constituíram fatores de risco para PRMs;
- Antimicrobianos, corticoides sistêmicos, analgésicos opióides, antitrombóticos, inibidores da bomba de prótons e diuréticos de alta potência foram as classes de fármacos mais envolvidas com PRMs;
- Os medicamentos mais envolvidos com suspeitas de RAM foram utilizados para elaboração do instrumento para identificar pacientes com prioridade de acompanhamento pela farmácia clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, J. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. In: BROUDER, A.; TIETJE, C. (Eds.) **Handbook of Transnational Economic Governance Regimes**. [s.l.] Brill, p. 1041–1054, 2009.

ABUNAHLAH, N. et al. Drug related problems identified by clinical pharmacist at the Internal Medicine Ward in Turkey. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 40 (2), p. 360–367, 2018.

ACCP. The Definition of Clinical Pharmacy. **Pharmacotherapy**, v. 28 (6), p. 816–817, 2008.

ALVIM, M. M. et al. Adverse events caused by potential drug-drug interactions in an intensive care unit of a teaching hospital. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 27 (4), p. 353-359, 2015.

ARTHUR, S. N.; BENTSI-ENCHILL, D. A. **A importância da Farmacovigilância. A importância da Farmacovigilância**, Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, Monitorização da segurança dos medicamentos), 51 p., 2005. Disponível em <<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>>. Acesso em: 13 de Agosto de 2019.

AZAZ-LIVSHITS, T. et al. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: pilot study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 45, p. 309–314, 2002.

BLIX, H. S. et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, p. 651–658, 2004.

BLIX, H. S. et al. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacists in multidisciplinary teams. **Pharmacy World and Science**, v. 28, p. 152–158, 27 set. 2006.
BOND, C. A.; RAEHL, C. L. Adverse Drug Reactions in United States Hospitals. **Pharmacotherapy**, v. 26 (5), p. 601–608, 2006.

CHAN, T. Y. K. et al. Adverse Reactions to Drugs as a Cause of Admissions to a General Teaching Hospital in Hong Kong: **Drug Safety**, v. 7(3), p. 235–240, 1992.

COMMITTEE OF EXPERTS ON MANAGEMENT OF SAFETY AND QUALITY IN HEALTH CARE (SP-SQS); EXPERT GROUP ON SAFE MEDICATION PRACTICES. **Glossary of terms related to patient and medication safety**, 2005. Disponível em: http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf. Acesso em: 28 de outubro de 2018.

CORRIGAN, J. et al. **Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century**. Washington (DC): National Academies Press (US), 2001.

DE CARVALHO, D. et al. **Manual de Farmácia Clínica e Cuidado ao Paciente**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, v. 1, [312] p., 2017.

DE VRIES, E. N. et al. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. **Quality and Safety in Health Care**, v. 17 (3), p. 216–223, 2008.

FARRIS, K. B. et al. Effect of a care transition intervention by pharmacists: an RCT. **BMC Health Services Research**, v. 14, p. 406 - 419, 2014.

FAHIMI, F. et al. The Rate of Physicochemical Incompatibilities, Administration Errors. Factors Correlating with Nurses', **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v.14 (Supplement), p. 87-93, 2015.

FERRÁNDEZ, O. et al. Validation of a score to identify inpatients at risk of a drug-related problem during a 4-year period. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 26 (5), p. 703 – 708, 2018.

FERREIRA, FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. **JAMA**. v. 286 (14), p. 1754-8, 2001.

FIDELES, G. M. A. et al. Pharmacist recommendations in an intensive care unit: three-year clinical activities. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 27 (2), p. 149 – 154, 2015.

FRASER, G. L., STOGSDILL, P. D., DICKENS, J. D., WENNBERG, J. R., DESMITH, R. P., PRATO, B. S. Antibiotic optimization: an evaluation of patient safety and economic outcomes. **Arch Intern Med** 1997;157:1689- 1694

GUIGNARD, B. et al. Drug-related problems identification in general internal medicine: The impact and role of the clinical pharmacist and pharmacologist. **European Journal of Internal Medicine**, v. 26 (6), p. 399–406, 2015.

HADI, M. A. et al. Pharmacovigilance: pharmacists' perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. **Integrated Pharmacy Research and Practice**, v. 6, p. 91–98, 2017.

HOGAN, H. et al. Preventable deaths due to problems in care in English acute hospitals: a retrospective case record review study. **BMJ Quality & Safety**, v. 21 (9), p. 737–745, 2012.

HSU, W.-T.; SHEN, L.-J.; LEE, C.-M. Drug-related problems vary with medication category and treatment duration in Taiwanese heart failure outpatients receiving case management. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 115, p. 335–342, 2016.

JANKOVIĆ, S. M. et al. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. **Journal of Critical Care**, v. 43, p. 1–6, 2018.

JENTZER, J. C. et al. Predictive Value of the Sequential Organ Failure Assessment Score for Mortality in a Contemporary Cardiac Intensive Care Unit Population. **Journal of the American Heart Association**, v. 7 (6), p. e008169, 2018.

KABOLI, P. J. et al. Clinical Pharmacists and Inpatient Medical Care. **Archives of Internal Medicine**, v. 166 (9), p. 955 - 64, 2006.

KANE-GILL, S. L. et al. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients*: **Critical Care Medicine**, v. 40 (3), p. 823–828, 2012.

KANE-GILL, S. L.; JACOBI, J.; ROTHSCCHILD, J. M. Adverse drug events in intensive care units: Risk factors, impact, and the role of team care: **Critical Care Medicine**, v. 38, p. S83–S89, 2010.

KHAN, L. M. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay – a systematic review. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69 (12), p. 1985–1996, 2013.

KOHN, L. T.; CORRIGAN, J.; DONALDSON, M. S. (EDS.). **To err is human: building a safer health system**. Washington, D.C: National Academy Press, 2000.

KUCUKARSLAN, S. N. et al. Pharmacists on Rounding Teams Reduce Preventable Adverse Drug Events in Hospital General Medicine Units. **Archives of Internal Medicine**, v. 163 (17), p. 2014 - 2018, 2003.

LAGNAOUI, R. et al. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoid ability. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 56 (2), p. 181–186, 2000.

LEE, K. S. et al. Consideration of additional factors in Sequential Organ Failure Assessment score. **Journal of Critical Care**, v. 29 (1), p. 185.e9-185.e12, 2014.

LENSEN, R. et al. Analysis of drug-related problems in three departments of a German University hospital. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 38, p. 119–126, 2015.

MACHOTKA, O. et al. Incidence of intravenous drug incompatibilities in intensive care units. **Biomedical Papers**, 159 (4), p. 652 – 656, 2014.

MARIN, N. ET AL et al. **Assistência farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, [373] p., 2003.

MARSILIO, N. R.; SILVA, D. DA; BUENO, D. Drug incompatibilities in the adult intensive care unit of a university hospital. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28 (2), p. 147 – 153, 2016.

MEHTA, U.; et al. Adverse drug reactions in adult medical inpatients in a South African hospital serving a community with a high HIV/AIDS prevalence: prospective observational study. **Br J Clin Pharmacol.**, v 65(3), p. 396–406, 2008.

MICROMEDEX. Healthcare Series. DrugDex® Evaluations. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions.com.ez2.periodicos.capes.gov.br/micromedex_2/librarian>. Acesso em: 20 de setembro de 2018.

MIHAJLOVIC, S.; GAUTHIER, J.; MACDONALD, E. Patient Characteristics Associated with Adverse Drug Events in Hospital: An Overview of Reviews. **The Canadian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 69 (4), p. 294 - 300, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasília (DF)**, [42] p., 2014. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_nacional_seguranca.pdf>. Acesso em 10 de setembro de 2018.

MOTA, D. M. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia porque não**, v. 14 (4), p. 565–579, 2011.

MOUTON, J. P. et al. Mortality from adverse drug reactions in adult medical inpatients at four hospitals in South Africa: a cross-sectional survey. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 80 (4), p. 818–826, 2015.

MS. Política Nacional de Medicamentos. **Portaria GM 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União**. Disponível em <http://www.cff.org.br/userfiles/file/portarias/3916_gm.pdf>. Acesso em: 15 de Setembro de 2018.

NAIR, R.; BHANDARY, N.; D'SOUZA, A. Initial Sequential Organ Failure Assessment score versus Simplified Acute Physiology score to analyze multiple organ dysfunction in infectious diseases in Intensive Care Unit. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 20 (4), p. 210-215, 2016.

NUNES, P. H. C., FREIRE, E. C.; Estruturação e sistematização dos serviços farmacêuticos clínicos prestados aos pacientes internados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ/Hospital Sírio Libanês). **Especialização em gestão hospitalar; PROADI – SUS/Ministério da Saúde/Hospital Sírio Libanês**; 10p., Rio de Janeiro, 2017.

ONDER, G. et al. Adverse Drug Reactions as Cause of Hospital Admissions: Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 50D (12), p. 1962–1968, 2002.

ONDER, G. et al. Development and Validation of a Score to Assess Risk of Adverse Drug Reactions Among In-Hospital Patients 65 Years or Older: The GerontoNet ADR Risk Score. **Archives of Internal Medicine**, v. 170 (13), 1142 – 1148, 2010.

PAPADOPOULOS, J.; SMITHBURGER, P. L. Common drug interactions leading to adverse drug events in the intensive care unit: Management and pharmacokinetic considerations. **Critical Care Medicine**, v. 38 (6 Suppl), p. 126–135, 2010.

PIRMOHAMED, M. et al. Fortnightly review: Adverse drug reactions. **BMJ**, v. 316 (7140), p. 1295–1298, 1998.

PIRMOHAMED, M. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. **The British Medical Journal**, v. 329, p. 15–19, 2004.

PLAZA, J. et al. Interacciones de medicamentos y eventos adversos en fármacos utilizados en una unidad de cuidados intensivos. **Revista médica de Chile**, v. 138 (4), p. 452 – 460, 2010.

RAMOS, G. V. et al. Preventable adverse drug events in critically ill HIV patients: Is the detection of potential drug-drug interactions a useful tool? **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 73, p. 1 – 4, 2018.

SALMERÓN-GARCÍA, A. et al. Detection of adverse drug reactions through the minimum basic data set. **Pharmacy World & Science**, v. 32, p. 322–328, 2010.

(SANTOS et al., [s.d.])Introdução ao seguimento farmacoterapêutico. **Grupo de investigação em cuidados farmacêuticos da Universidade Lusófona**. V02 (07), p 2 – 30, 2007.

Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos Consensus Committee. **Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos**, v. 43 (3–4), p. 179–87, 2002.

SINGER, M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315 (8), p. 801 – 810, 2016.

STRAND, L. M. et al. Drug-Related Problems: Their Structure and Function. **Drug Interactions and Clinical Pharmacy**, v. 24 (11), p. 1093–1097, 1990.

SUGGETT, E.; MARRIOTT, J. Risk Factors Associated with the Requirement for Pharmaceutical Intervention in the Hospital Setting: A Systematic Review of the Literature. **Drugs - Real World Outcomes**, v. 3 (3), p. 241–263, 2016.

TAMMA, P. D. et al. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. **JAMA Internal Medicine**, v. 177 (9), p. 1308 - 1315, 2017.

URBINA, O. et al. Design of a score to identify hospitalized patients at risk of drug-related problems: DRUG-RELATED PROBLEM RISK SCORE IN HOSPITALIZED PATIENTS. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 23 (9), p. 923–932, 2014.

VANHAM, D. et al. Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? **Journal of Critical Care**, v. 38, p. 97–103, 2017.

VIKTIL, K. K. et al. Comparison of Drug-Related Problems in Different Patient Groups. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 38 (6), p. 942–948, 2004.

VIKTIL, K. K.; BLIX, H. S. The Impact of Clinical Pharmacists on Drug-Related Problems and Clinical Outcomes. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 102 (3), p. 275–280, 2008.

VINCENT, J. L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Medicine**, v. 22 (7), p. 707–710, 1996.

WESTBROOK, J. I. et al. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. **British Medical Journal Quality & Safety**, v. 20 (12), p. 1027–1034, 2011.

WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. **Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC Code)**. Disponível em: <<http://www.whocc.no/atcddd>> Acesso em: 20 de novembro de 2018.

WHO. **Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre**. Uppsala: [28]p, 2000. Disponível em <<https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/>>. Acesso em 20 de novembro de 2018.

WHO. **World alliance for patient safety: forward programme, 2005**. Geneva: World Health Organization, [33]p., 2004. Disponível em <https://www.who.int/patientsafety/en/brochure_final.pdf>. Acesso em 20 de novembro de 2018.

ZERMANSKY, A. G. et al. Randomised controlled trial of clinical medication review by a pharmacist of elderly patients receiving repeat prescriptions in general practice. **BMJ**, v. 323 (7325), p. 1340–1340, 2001.

Anexo 2 – Escore SOFA

SOFA Escore					
SOFA Escore	0	1	2	3	4
Respiração					
PaO ₂ / FiO ₂ (a)	>400	<400	<300	<200 (a)	<100
Coagulação					
Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hipotensão					
Cardiovascular (b)	PAM > 70	PAM < 70	Dopamina ≤5 ou Dobutamina, qualquer dose	Dopamina >5 ou Epinefrina ≤0.1 ou Norepinefrina ≤0.1	Dopamina >15 ou Epinefrina >0.1 ou Norepinefrina >0.1
Fígado					
bilirrubina mg/dl	<1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	>12.0
SNC escala de coma de Glasgow					
	>14	13 - 14	10 - 12	6- 9	<6
Renal creatinina ou débito urinário					
	<1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9 <500	>5 ou <200

Fonte: Ferreira FL, Bota DP, Bross A, *et al.*, 2001.

(a) *Sequential organ failure assessment* score; (b) Administrados por pelo menos 1 hora.

Anexo 3 – Parecer consubstanciado do CEP-INI.

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTO E ELABORAÇÃO DE ESCORE PARA PREDIÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM DOENÇAS INFECCIOSAS.

Pesquisador: Denise Machado Medeiros

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 03765318.3.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.099.811

Apresentação do Projeto:

Um evento adverso a medicamento (EAM) pode ser definido como qualquer dano causado pelo uso de um ou mais medicamentos com finalidade terapêutica, abrangendo, portanto as reações adversas a medicamentos (RAM) e erros de medicação (COMMITTEE OF EXPERTS ON MANAGEMENT OF SAFETY AND QUALITY IN HEALTH CARE (SP-SQS); EXPERT GROUP ON SAFE MEDICATION PRACTICES, 2005). Com o aumento da expectativa de vida da população em diversos países, é inevitável o maior consumo de produtos farmacêuticos para tratamento de doenças e melhoria da qualidade e expectativa de vida. Embora inegavelmente benéficos, os produtos farmacêuticos estão necessariamente relacionados com morbidade e mortalidade (ABRAHAM, 2009).

Durante o século XX, os medicamentos tornaram-se uma importante ferramenta terapêutica nas mãos dos profissionais da saúde, sendo responsáveis por parte significativa da melhoria da qualidade e da expectativa de vida da população. No entanto, para que a farmacoterapia tenha êxito e produza os resultados esperados, é indispensável que os medicamentos tenham qualidade, segurança, eficácia e que sejam prescritos e utilizados adequadamente (MARIN et al., 2003). Neste cenário, doenças relacionadas com o uso de medicamentos são responsáveis, aproximadamente, por 3 a 5% de todas as internações hospitalares, representando 5 a 10% dos custos hospitalares e aumento do tempo de permanência hospitalar em até 9% (KHAN, 2013; PIRMOHAMED et al., 2004). A farmacovigilância pode ser definida como o conjunto de atividades relacionadas à detecção,

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manginhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865 9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.099.811

avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos e outros problemas relacionados a medicamentos (PRM), com a finalidade de monitorar a ocorrência de RAM, erros de medicação, uso abusivo e ou indevido de medicação, inefetividade terapêutica e desvio de qualidade, entre outros eventos, contribuindo para a adoção de medidas sanitárias que previnam problemas relacionados a medicamentos e que reduzam a morbidade, a mortalidade, o impacto socioeconômico e a sobrecarga dos serviços de saúde (MOTA, 2011). Em todo o mundo, os EAM constituem uma das principais causas de morbidade e mortalidade e continuam representando um grave problema de saúde pública, principalmente pela introdução, cada vez maior, de medicamentos para restabelecer a saúde do indivíduo. Estima-se que os EAM sejam responsáveis por 3,5% das admissões hospitalares. As RAM constituem a quarta causa de morte nos Estados Unidos da América (EUA) e, estima-se, que na Europa, elas sejam responsáveis por quase 197 mil mortes anuais. Os custos associados com RAM são significativos; nos EUA, os custos por RAM nas unidades de terapia intensiva (UTI) e fora da UTI foram estimados em US\$ 19.685 e 13,994 respectivamente (HADI et al., 2017). Estudos farmacoeconômicos sobre os custos das reações adversas sugerem que os governos gastam quantias consideráveis do orçamento da saúde para cobrir os custos associados a elas. Na maioria dos países, a extensão dessas despesas não foi avaliada. A relação entre os padrões de consumo e uso de medicamentos e a frequência de RAM é mal compreendida. Porém, tem-se tornado cada vez mais claro que o perfil de segurança dos medicamentos está diretamente ligado a fatores sócio-políticos, econômicos e culturais, que, por sua vez, afetam o acesso a medicamentos, seus padrões de consumo e uso, além da percepção que o público tem deles. Os padrões de consumo e uso de medicamentos são um determinante fundamental na segurança de medicamentos. Por exemplo, o uso de medicamentos injetáveis é mais comum em países em desenvolvimento. A via parenteral está, possivelmente, associada a alto risco de efeitos adversos (ARTHUR; BENTSI-ENCHILL, 2002). No Brasil, a Política Nacional de Medicamentos, publicada pela Ministério da Saúde (MS), determina que as ações de farmacovigilância, além de tratarem de eventos adversos e queixas técnicas relativas a medicamentos, devam também assegurar o uso racional destes, reorientando procedimentos relativos a registro, forma de comercialização, prescrição e dispensação de produtos (MS, 1998). No ano 2000, relatório divulgado pelo Institute of Medicine (IOM), intitulado To Err is Human, o tema segurança do paciente ganhou relevância. Esse relatório se baseou em duas pesquisas de avaliação da incidência de EAM em revisões retrospectivas de prontuários, realizadas em hospitais de Nova Iorque, Utah e Colorado. Nessas pesquisas, o termo evento adverso foi definido como dano causado pelo cuidado à saúde e não pela doença de base, que prolongou o tempo de

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865 9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer. 3.099.811

permanência do paciente ou resultou em uma incapacidade presente no momento da alta. O relatório apontou

que cerca de 100 mil pessoas morreram em hospitais, a cada ano, vítimas de EA nos EUA. Essa alta incidência resultou em uma taxa de mortalidade maior do que as atribuídas aos pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV), câncer de mama ou atropelamentos. O relatório do IOM apontou ainda que a ocorrência de EA representava também um grave prejuízo financeiro (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000) e, em média, 10% dos pacientes internados sofrem algum tipo de evento adverso e, destes, 50% são evitáveis (DE VRIES et al., 2008). Diante deste cenário, o IOM, a partir do início deste século, passou a incorporar “segurança do paciente” como um dos seis atributos da qualidade, com a efetividade, a centralidade no paciente, a oportunidade do cuidado, a eficiência e a equidade (CORRIGAN et al., 2001). O IOM define qualidade do cuidado como o grau com que os serviços de saúde, voltados para cuidar de pacientes individuais ou de populações,

aumentam a chance de produzir os resultados desejados e são consistentes com o conhecimento profissional atual (DE VRIES et al., 2008). A OMS, demonstrando preocupação com a situação, criou a World Alliance for Patient Safety (que passou a chamar-se Patient Safety Program), com o objetivo de organizar os conceitos e as definições sobre segurança do paciente e propor medidas para reduzir os riscos e mitigar os eventos adversos (WHO, 2004). Em 2013, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), com o objetivo geral de contribuir para a qualificação do cuidado em saúde, em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional, quer públicos, quer privados, de acordo com prioridade dada à segurança do paciente em estabelecimentos de saúde (MS, 2014). O escopo para melhorar a segurança dos pacientes inclui a detecção de eventos adversos a medicamentos, erros de medicação, qualidade de uso dos medicamentos, avaliação de eficácia e segurança, uso indevido e/ou abuso e interações medicamentosas, com foco para a manifestação de RAM (HADI et al., 2017). Uma estratégia para prevenir os EAM no ambiente hospitalar é identificar aqueles pacientes que apresentam maiores riscos potenciais e direcionar recursos adicionais para esse grupo. Um exemplo dessa abordagem pode ser que, quando um paciente é identificado por apresentar um risco potencial para o desenvolvimento de RAM e/ou EAM, o médico e o farmacêutico poderiam prestar atenção extra para todos os medicamentos utilizados por esse paciente (ONDER et al., 2002). No contexto da farmacoterapia, o uso de medicamentos nem sempre consegue atingir o objetivo principal de resultados positivos na saúde dos pacientes. Existem ocasiões em que falha, provocando danos. Essas falhas tem um custo para saúde, custos sanitários e sociais, que se convertem

em um problema de saúde pública. Conseqüentemente, existe uma relação direta da probabilidade

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.099.811

de um evento adverso na farmacoterapia, exigindo um avaliação de risco que aponte e direcione o cuidado, com o objetivo de minimizar esses avento adversos (“Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos Consensus Commitee”, 2002). O Consenso de Granada sobre os PRM, publicado em 1999, representou um momento importante para todos os profissionais de saúde que trabalham com seguimento farmacoterapêutico, tanto na investigação quanto na prática clínica. O PRM pode ser definido como qualquer evento ou circunstância envolvendo a farmacoterapia que, de fato ou potencialmente, interfere nos resultados desejados (STRAND et al., 1990). A maioria dos PRM são previsíveis e podem ser evitados. A frequência de PRM pode ser reduzida pela otimização da farmacoterapia por farmacêuticos clínicos, precedendo à dispensação dos medicamentos (KUCUKARSLAN et al., 2003), refletindo na redução de custos assistenciais, tempo de internação e diminuição da frequência de readmissões (VIKTIL; BLIX, 2008).

Os problemas relacionados a medicamentos são de grande interesse em saúde pública, devido às implicações físicas, psicológicas e econômicas, tanto para o paciente quanto para a sociedade. A farmacoterapia torna-se, a cada dia, mais complexa, tornando a prescrição adequada de medicamentos cada vez mais desafiadora (VIKTIL et al., 2004). Uma abordagem multidisciplinar, incluindo farmacêuticos clínicos, contribui para a redução de PRM e melhores resultados na assistência prestada (ZERMANSKY et al., 2001).

Metodologia Proposta:

Será realizado um estudo de retrospectivo, observacional, descritivo. População do estudo: Pacientes provenientes da enfermaria, do pronto-atendimento e ambulatório, que foram admitidos no centro de terapia intensiva (CTI), no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, no período de 01 de janeiro de 2017 a 31 de dezembro de 2017 e que receberam acompanhamento pela farmácia clínica. Critérios de exclusão: Serão excluídos pacientes com tempo de permanência inferior a 72 horas no CTI. Coleta dos dados: 1 Levantamento dos medicamentos mais relacionados com PRM: Serão utilizados os dados retrospectivos das atividades de farmácia clínica realizada no CTI / INI, no período de 01 de janeiro de 2017 a 31 de dezembro de 2017. Inicialmente, será feito um levantamento dos principais medicamentos com maior incidência de PRM, incluindo suspeitas de RAM, incompatibilidade físico-químicas, interações medicamentosas contraindicadas e graves, nos pacientes que receberam a acompanhamento farmacêutico no CTI/INI, durante o ano de 2017. Esse levantamento será através da análise de planilhas que foram criadas para acompanhamento de pacientes admitidos no setor, para as atividades da farmácia

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer 3.099.011

clínica. Para identificar esses parâmetros, foi utilizado a base de dados Micromedex®. Os fármacos que tiverem maior ocorrência de PRM, somando as quatro categorias analisadas, serão selecionados para estabelecer o modelo de predição de risco. Concluída essa análise, será feita a identificação dos medicamentos mais envolvidos com PRM – através da análise da evolução clínica dos pacientes e/ou alterações de determinado parâmetro bioquímico e/ou hematológico, conforme resultado de exame laboratorial disponível – e das alterações que foram feitas na prescrição, após a discussão de cada paciente no round diário do CTI. Os medicamentos mais envolvidos com PRM serão classificados de acordo com a classificação Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC), para definir o sistema orgânico em que atuam. Descrição dos PRM identificados e levantamento da frequência de suspeitas de RAM: Após a identificação dos medicamentos mais envolvidos com PRM, será feito o levantamento dos principais PRM identificados, tais como dose e posologia para pacientes com ou sem insuficiências renal e hepática, via adequada de administração de medicamento, entre outros. Para cada PRM identificado, será feita a identificação do medicamento e será verificado se houve o desenvolvimento e/ou ocorrência de RAM, que servirá para a elaboração de uma lista com os 10 medicamentos mais envolvidos com PRM. Identificação das principais disfunções orgânicas dos pacientes admitidos no CTI/INI: Para identificar as principais disfunções orgânicas dos pacientes incluídos no estudo, será aplicado o escore SOFA que estabelece uma pontuação de 0 a 4 para as 6 principais disfunções orgânicas presentes em pacientes críticos: cardiovascular, respiratória, renal, hepática, coagulação e neurológica. A pontuação do escore SOFA utiliza parâmetros facilmente obtidos do exame clínico ou de dados laboratoriais de bioquímica e hematologia, que fazem parte da avaliação inicial de todos os pacientes internados. Será calculado no primeiro e terceiro dia de internação. As principais disfunções orgânicas serão identificadas e pontuadas através da análise dos dados dos prontuários eletrônicos, disponível no sistema de informática do INI (SIPEC). Após análise das principais disfunções orgânicas, serão identificados os escores SOFA total e para cada sistema orgânico isolado, contemplados pelo escore. Plano de análise do modelo para predição de necessidade de acompanhamento pela farmácia clínica: Serão analisados, para cada paciente nos dados retrospectivos do CTI, a presença dos fármacos com maior risco de PRM e o grau de disfunção orgânica pelo escore SOFA total e separado pelas 6 disfunções orgânicas. As variáveis com maior associação ao desfecho PRM serão utilizadas para construção do escore de risco para PRM.

Tamanho da Amostra: 110

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040 380

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.099.011

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar os de fatores de risco para problemas relacionados a medicamentos e elaborar de escore para predição de eventos adversos em pacientes com doenças infecciosas.

Objetivo Secundário:

- Identificar a associação entre dados demográficos e clínicos como idade, peso, diagnóstico de admissão, comorbidades e a ocorrência de PRM;
- Avaliar a associação entre dados de prescrição, tais como número de medicamentos prescritos, número de interações medicamentosas contraindicadas e graves, número de incompatibilidades físico-químicas de soluções injetáveis e a ocorrência de PRM;
- Descrever os PRM detectados no período e definir uma lista contendo os 10 medicamentos com maior frequência de suspeita de EAM;
- Avaliar a correlação entre o escore SOFA, o uso de medicamentos e a ocorrência de EAM;
- Com base nas associações investigadas, propor um escore para predição de EAM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Como serão analisados apenas dados retrospectivos não haverá risco para os pacientes, sendo mantido sigilo e confiabilidade dos dados.

Benefícios:

O produto deste estudo poderá beneficiar o serviço de farmácia clínica permitindo ampliar o atendimento direcionado a paciente com maior risco. Este estudo pretende apresentar uma ferramenta útil e de fácil aplicabilidade para contribuir na identificação de pacientes com risco aumentado de RAM, através da análise da prescrição e potencial de dano de medicamentos, associada a avaliação de seu quadro clínico medido pelo escore

SOFA. Esperamos contribuir também para o desenvolvimento de estratégias para garantir uma farmacoterapia segura para os pacientes assistidos no serviço de internação do INI.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema do projeto apresenta grande importância em Saúde Pública, visto o impacto sobre as internações hospitalares associadas com os elevados custos hospitalares e aumento do tempo de permanência hospitalar.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 3.099.811

- Termo de compromisso e responsabilidade de utilização de dados (terud);
- Pedido de autorização para dispensa de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido.

A Responsável apresenta pedido de autorização para dispensa de aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), justificando ser um estudo retrospectivo com uso exclusivo de prontuários, documentos, registros, amostras ou diagnósticos de pacientes atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (FIOCRUZ) no período de 01/01/2017 à 31/01/2017. Os argumentos apresentados são: (1) os pacientes já vieram a óbito e há difícil localização de seus familiares; (2) os pacientes estão vivos, mas não mais frequentam regularmente o hospital e/ou o ambulatório; ou ainda, (3) os pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone já não são mais os mesmos. Para tal está sendo apresentado o Termo de compromisso e responsabilidade de utilização de dados TCRUD), onde a Pesquisadora responsável se compromete com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Outrossim informa que qualquer outra pesquisa que seja necessário coletar informações será submetida a apreciação do CEP/INI.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma vez que o protocolo obedece as normas de condução de pesquisas em seres humanos regulamentadas pelo CNS/MS, indicamos sua aprovação de acordo com a Res. CNS no. 466/12 pelo CEP- INI com a previsão de relatórios semestrais de acompanhamento.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1239854.pdf	30/11/2018 11:20:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	30/11/2018 11:20:17	WAGNER DECOTTE VIANA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoFarmacia.pdf	26/11/2018 15:43:00	Denise Machado Medeiros	Aceito

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3065-9505

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.099.811

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 21 de Dezembro de 2018

Assinado por:

**Léa Ferreira Camillo Coura
(Coordenador(a))**

Anexo 4 – Formulário para identificação de dados sociodemográficos e desfecho clínico da população do estudo, elaborado na plataforma Redcap®.

<p><i>Confidential</i> Page 2 of 4</p> <p style="text-align: center;"><small>Identificação de PMH e elaboração do Escore de Gravidade Page 2 of 4</small></p> <h3 style="text-align: center;">DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E DESFECHO CLÍNICO</h3> <p>Record ID _____</p> <p>CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO _____</p> <hr/> <p>DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS</p> <p>QUAL É O GÊNERO DO PACIENTE? <input type="radio"/> FEMININO <input type="radio"/> MASCULINO</p> <p>QUAL A DATA DE NASCIMENTO DO PACIENTE? _____</p> <p>QUAL O PESO DO PACIENTE (kg)? _____</p> <p>QUAL A ALTURA DO PACIENTE (cm)? _____</p> <p>QUAL A COORTE DO PACIENTE? <input type="checkbox"/> HIV/AIDS <input type="checkbox"/> TUBERCULOSE <input type="checkbox"/> CHAGAS <input type="checkbox"/> HTLV <input type="checkbox"/> MICOSES <input type="checkbox"/> DOENÇAS FEBRIS AGUDAS <input type="checkbox"/> LEISHMANIOSE <input type="checkbox"/> OUTROS PROGRAMAS DE PESQUISA</p> <p>SE OUTROS PROGRAMAS, ESPECIFICAR: _____</p> <p>O PACIENTE APRESENTA COMORBIDADES? <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No</p> <p>QUAIS AS COMORBIDADES DO PACIENTE? <input type="checkbox"/> SÍNDROME DA INIMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA <input type="checkbox"/> HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA <input type="checkbox"/> DIABETES MELLITUS TIPO 1 <input type="checkbox"/> DIABETES MELLITUS TIPO 2 <input type="checkbox"/> INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA <input type="checkbox"/> INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA <input type="checkbox"/> NEVROPATIAS <input type="checkbox"/> ASMA <input type="checkbox"/> DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA <input type="checkbox"/> SEQUELAS DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL PREVILO <input type="checkbox"/> SEQUELAS DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL PREVILO <input type="checkbox"/> NEOPLASIAS <input type="checkbox"/> DESNUTRIÇÃO <input type="checkbox"/> DISTÚRBIOS <input type="checkbox"/> OUTRAS COMORBIDADES</p> <p>SE OUTRAS COMORBIDADES, ESPECIFICAR _____</p> <p style="text-align: right;"><small>05/27/2019 16:27 projectredcap.org </small></p>	<p><i>Confidential</i> Page 2 of 4</p> <p>QUAL O DIAGNÓSTICO DE ADMISSÃO? _____</p> <p>QUAL É O CID 10 DO DIAGNÓSTICO DE ADMISSÃO? _____</p> <p>QUAL A PONTUAÇÃO DO ESTADO NEUROLÓGICO DO PACIENTE (ESCALA DE COMA DE GLASGOW) NO MOMENTO DA ADMISSÃO? _____</p> <p>QUAL A PONTUAÇÃO DO ESTADO RESPIRATÓRIO (SATURAÇÃO EM AR AMBIENTE) DO PACIENTE NO MOMENTO DA ADMISSÃO? _____</p> <p>QUAL A PONTUAÇÃO DO ESTADO CARDIOVASCULAR DO PACIENTE NO MOMENTO DA ADMISSÃO? _____</p> <p>QUAL A PONTUAÇÃO DO ESTADO RENAL DO PACIENTE (RESULTADO LABORATORIAL) NO MOMENTO DA ADMISSÃO? _____</p> <p>QUAL A PONTUAÇÃO DO ESTADO HEPÁTICO DO PACIENTE (RESULTADO LABORATORIAL) NO MOMENTO DA ADMISSÃO? _____</p> <p>QUAL A PONTUAÇÃO DO ESTADO HEMATOLÓGICO DO PACIENTE (RESULTADO LABORATORIAL) DO PACIENTE NO MOMENTO DA ADMISSÃO? _____</p> <hr/> <p>AVALIAÇÃO DE DISFUNÇÃO ORGÂNICA DO PACIENTE NO TERCEIRO DIA DE ADMISSÃO NO CTI</p> <p>QUAL A PONTUAÇÃO DO ESTADO NEUROLÓGICO DO PACIENTE (ESCALA DE COMA DE GLASGOW) NO TERCEIRO DIA DE INTERNAÇÃO NO CTI? _____</p> <p>QUAL A PONTUAÇÃO DO ESTADO RESPIRATÓRIO (SATURAÇÃO EM AR AMBIENTE) DO PACIENTE NO TERCEIRO DIA DE INTERNAÇÃO NO CTI? _____</p> <p>QUAL A PONTUAÇÃO DO ESTADO CARDIOVASCULAR DO PACIENTE NO TERCEIRO DIA DE INTERNAÇÃO NO CTI? _____</p> <p>QUAL A PONTUAÇÃO DO ESTADO RENAL DO PACIENTE (RESULTADO LABORATORIAL) NO TERCEIRO DIA DE INTERNAÇÃO NO CTI? _____</p> <p>QUAL A PONTUAÇÃO DO ESTADO HEPÁTICO DO PACIENTE (RESULTADO LABORATORIAL) NO TERCEIRO DIA DE INTERNAÇÃO NO CTI? _____</p> <p>QUAL A PONTUAÇÃO DO ESTADO HEMATOLÓGICO DO PACIENTE (RESULTADO LABORATORIAL) DO PACIENTE NO TERCEIRO DIA DE INTERNAÇÃO NO CTI? _____</p> <p style="text-align: right;"><small>05/27/2019 16:27 projectredcap.org </small></p>
<p><i>Confidential</i> Page 3 of 4</p> <p>AVALIAÇÃO DA FARMACOTERAPIA</p> <p>USOU ANFOTERICINA B DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU ANFOTERICINA B COMPLEXO LIPÍDICO DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU SULFAMETOXAZOL/TRIMETOPRIMA > 10mg/Kg DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU GANCICLOVIR DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU VANCOMICINA DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU IMDAZOLÍDICO (FLUCONAZOL OU ITRACONAZOL) DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU AMINOGLICOSÍDEO (AMICACINA OU ESTREPTOMICINA) DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU QUINOLONA (LEVOFLOXACINO OU CIPROFLOXACINO) DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU RIFAMPICINA DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU ISONIAZIDA DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU PIRAZINAMIDA DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU ETAMBUTOL DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU OMEPRAZOL DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU RANITIDINA DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="radio"/> NÃO <input type="radio"/> SIM</p> <p>USOU OUTROS ANTIMICROBIANOS DURANTE ESTADIA NO CTI? <input type="checkbox"/> MEROPENEM <input type="checkbox"/> POLIUNDA B <input type="checkbox"/> AMOXICILINA/CLAVULANATO DE POTÁSSIO <input type="checkbox"/> CEFTRÁXONA <input type="checkbox"/> CEFTRAZOLIMA <input type="checkbox"/> TEICOPLANINA <input type="checkbox"/> PIPERACILINA/TAZOBACTAM <input type="checkbox"/> ASTRONOMICINA/CLARITROMICINA <input type="checkbox"/> CEFEPIME <input type="checkbox"/> LINEZOLIDA <input type="checkbox"/> TRIFUCICINA <input type="checkbox"/> OUTROS</p>	<p><i>Confidential</i> Page 4 of 4</p> <p>SE OUTROS ANTIMICROBIANOS, ESPECIFICAR: _____</p> <p>QUAL A DATA DE ADMISSÃO NO HOSPITAL? _____</p> <p>QUAL A DATA DE ADMISSÃO NO CTI? _____</p> <p>QUAL A DATA DE SAÍDA DO CTI? _____</p> <p>QUAL O DESFECHO DO PACIENTE NO CTI? <input type="radio"/> ÓBITO <input type="radio"/> ALTA PARA ENFERMARIA <input type="radio"/> ALTA DOMICILIAR <input type="radio"/> TRANSFERÊNCIA PARA OUTRA UNIDADE</p> <p>QUAL A DATA DE SAÍDA DO PACIENTE DO HOSPITAL? _____</p> <p>QUAL O DESFECHO HOSPITALAR DO PACIENTE? <input type="radio"/> ÓBITO <input type="radio"/> ALTA DOMICILIAR <input type="radio"/> TRANSFERÊNCIA PARA OUTRA UNIDADE</p> <p style="text-align: right;"><small>05/27/2019 16:27 projectredcap.org </small></p>

Anexo 5 – Formulário para identificação dos principais PRM identificados da população do estudo, elaborado na plataforma Redcap®.

<p><i>Confidential</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Identificação de PRM e elaboração de Escala de Gravidade</i> <i>Page 1 of 2</i></p> <p>PRM_ESTUDO</p> <hr/> <p>Record ID _____</p> <hr/> <p>CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO _____</p> <hr/> <p>QUAL(ES) TIPO(S) DE PRM IDENTIFICADO(S)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA CONTRAINDICADA <input type="radio"/> INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA GRAVE <input type="radio"/> INTERAÇÃO MEDICAMENTO X ALIMENTOS E DIETAS <input type="radio"/> INCOMPATIBILIDADES FÍSICO-QUÍMICAS <input type="radio"/> SOBREDOSE TERAPÊUTICA <input type="radio"/> SUBDOSE TERAPÊUTICA <input type="radio"/> POSOLOGIA INADEQUADA <input type="radio"/> DOSE INADEQUADA PARA FUNÇÃO RENAL ALTERADA <input type="radio"/> DOSE INADEQUADA PARA FUNÇÃO HEPÁTICA ALTERADA <input type="radio"/> POSOLOGIA INADEQUADA PARA FUNÇÃO HEPÁTICA ALTERADA <input type="radio"/> RECONSTITUIÇÃO, DILUIÇÃO E/OU INFUSÃO INADEQUADA DO MEDICAMENTO <input type="radio"/> FORMA FARMACÊUTICA INADEQUADA PARA ADMINISTRAÇÃO POR CATERES DE ALIMENTAÇÃO <input type="radio"/> SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO <input type="radio"/> OUTROS _____ <hr/> <p>QUAL O PAR DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CONTRAINDICADAS IDENTIFICADAS? _____</p> <hr/> <p>QUAL O PAR DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS GRAVES IDENTIFICADAS? _____</p> <hr/> <p>QUAL O PAR DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS X ALIMENTOS IDENTIFICADAS? _____</p> <hr/> <p>QUAL O PAR DE MEDICAMENTOS ENVOLVIDOS COM INCOMPATIBILIDADES FÍSICO QUÍMICAS? _____</p> <hr/> <p>QUAL O MEDICAMENTO ENVOLVIDO COM SOBREDOSE TERAPÊUTICA? _____</p> <hr/> <p>QUAL O MEDICAMENTO ENVOLVIDO COM SUBDOSE TERAPÊUTICA? _____</p> <hr/> <p>QUAL O MEDICAMENTO ENVOLVIDO COM POSOLOGIA INADEQUADA? _____</p> <hr/> <p>QUAL O MEDICAMENTO ENVOLVIDO COM DOSE INADEQUADA PARA FUNÇÃO RENAL ALTERADA? _____</p> <hr/> <p>QUAL O MEDICAMENTO ENVOLVIDO COM POSOLOGIA INADEQUADA PARA FUNÇÃO RENAL ALTERADA? _____</p> <hr/> <p>QUAL O MEDICAMENTO ENVOLVIDO COM DOSE INADEQUADA PARA FUNÇÃO HEPÁTICA ALTERADA? _____</p>	<p style="text-align: right;"><i>Confidential</i></p> <p style="text-align: right;"><i>Page 2 of 2</i></p> <hr/> <p>QUAL O MEDICAMENTO ENVOLVIDO COM POSOLOGIA INADEQUADA PARA FUNÇÃO HEPÁTICA ALTERADA? _____</p> <hr/> <p>QUAL O MEDICAMENTO ENVOLVIDO COM RECONSTITUIÇÃO, DILUIÇÃO E/OU INFUSÃO INADEQUADA DO MEDICAMENTO? _____</p> <hr/> <p>QUAL O MEDICAMENTO RELACIONADO COM FORMA FARMACÊUTICA INADEQUADA PARA ADMINISTRAÇÃO POR CATERES DE ALIMENTAÇÃO? _____</p> <hr/> <p>QUAL A SUSPEITA DE RAM IDENTIFICADA? _____</p> <hr/> <p>QUAL O MEDICAMENTO SUSPEITO DE RAM? _____</p> <hr/> <p>QUAL(ES) OUTRO(S) PRM IDENTIFICADO(S)? _____</p>
--	---

APÊNDICES

Apêndice 1 – Principais diagnósticos de admissão identificados no estudo, Rio de Janeiro, 2017.

Principais diagnósticos de admissão	Frequência	%
Pneumocistose (Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>)	13	15,66
Pneumonia bacteriana não especificada	10	12,05
Septicemia não especificada	7	8,43
Tuberculose pulmonar	2	2,41
Tuberculose miliar	2	2,41
Acidose	2	2,41
Diabetes mellitus insulínodépendente com cetóacidose	2	2,41
Doença pelo HIV resultando em sarcoma de Kaposi	2	2,41
Edema pulmonar, não especificado	2	2,41
Insuficiência cardíaca não especificada	2	2,41
Meningoencefalite por <i>Toxoplasma</i>	2	2,41
Síndrome respiratória aguda grave não especificada	2	2,41
Taquicardia ventricular	2	2,41
Doença de Hansen	1	1,20
Histoplasmose disseminada	1	1,20
Esporotricose disseminada	1	1,20
Malária não especificada por <i>Plasmodium falciparum</i>	1	1,20
Toxoplasmose	1	1,20
Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de álcool - síndrome (estado) de abstinência	1	1,20
Neoplasia da laringe	1	1,20
Distúrbio metabólico não especificado	1	1,20
Meningite pneumocócica	1	1,20
Síndrome de Guillain-Barré	1	1,20
Miocardiópatia isquêmica	1	1,20
Pericardite infecciosa	1	1,20
<i>Flutter</i> e fibrilação atrial	1	1,20
Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico	1	1,20

Enfisema	1	1,20
Influenza [gripe] com outras manifestações respiratórias, devida a vírus não identificado	1	1,20
Pneumonia não especificada	1	1,20
Pneumoconiose devida a outras poeiras inorgânicas	1	1,20
Insuficiência respiratória aguda	1	1,20
Pancreatite aguda induzida por álcool	1	1,20
Pancreatite aguda induzida por álcool	1	1,20
Necrólise epidérmica tóxica [Síndrome de Lyell]	1	1,20
Osteomielite não especificada	1	1,20
Síndrome nefrótica não especificada	1	1,20
Hemorragia não especificada das vias respiratórias	1	1,20
Icterícia não especificada	1	1,20
Mal-estar, fadiga, dispneia	1	1,20
Choque cardiogênico	1	1,20
Não encontrada	5	6,02
TOTAL	83	100,00

Apêndice 2 – Potenciais interações medicamentosas graves, de acordo com a base de dados Micromedex®, observadas no estudo, Rio de Janeiro, 2017.

Potencial efeito da interação	Pares de medicamentos envolvidos na interação	Frequência (N)	Total de interações (%)	Total sobre o efeito da interação (%)
	Bromoprida + Fentanil	11	1,89	9,48
	Bromoprida + Midazolam	11	1,89	9,48
	Clonazepam + Morfina	8	1,37	6,90
	Midazolam + Ranitidina	8	1,37	6,90
	Bromoprida + Dexmedetomidina	6	1,03	5,17
	Fluconazol + Midazolam	6	1,03	5,17
Sedação excessiva e/ou depressão do sistema nervoso central	Bromoprida + Clonazepam	5	0,86	4,31
	Haloperidol + Morfina	5	0,86	4,31
	Azitromicina + Morfina	4	0,69	3,45
	Bromoprida + Morfina	4	0,69	3,45
	Clonazepam + Lopinavir/R	4	0,69	3,45
	Fentanil + Lopinavir/R	4	0,69	3,45
	Alprazolam + Morfina	3	0,51	2,59
	Clonazepam + Tramadol	3	0,51	2,59
	Lopinavir/R + Morfina	3	0,51	2,59
	Bromoprida + Propofol	2	0,34	1,72

Bromoprida + Tramadol	2	0,34	1,72
Fentanil + Haloperidol	2	0,34	1,72
Fentanil + Ranitidina	2	0,34	1,72
Lopinavir/R + Midazolam	2	0,34	1,72
Lopinavir/R + Risperidona	2	0,34	1,72
Midazolam + Omeprazol	2	0,34	1,72
Bromazepam + Bromoprida	1	0,17	0,86
Bromoprida + Propofol	1	0,17	0,86
Claritromicina + Midazolam	1	0,17	0,86
Claritromicina + Morfina	1	0,17	0,86
Clonazepam + Codeína	1	0,17	0,86
Clonazepam + Risperidona	1	0,17	0,86
Clonazepam + Ritonavir	1	0,17	0,86
Codeína + Lopinavir/R	1	0,17	0,86
Codeína + Morfina	1	0,17	0,86
Codeína + Risperidona	1	0,17	0,86
Darunavir + Midazolam	1	0,17	0,86
Fentanil + Propofol	1	0,17	0,86
Lopinavir/R + Ranitidina	1	0,17	0,86
Midazolam + Ritonavir	1	0,17	0,86
Morfina + Prometazina	1	0,17	0,86

	Morfina + Risperidona	1	0,17	0,86
	Risperidona + Ranitidina	1	0,17	0,86
	TOTAL	116	19,90	100,00
	Haloperidol + Risperidona	9	1,54	9,28
	Azitromicina + Levofloxacino	8	1,37	8,25
	Haloperidol + Ondansetrona	5	0,86	5,15
	Ondansetrona + Ritonavir	5	0,86	5,15
	Levofloxacino + Ondansetrona	5	0,86	5,15
	Ondansetrona + Risperidona	4	0,69	4,12
	Haloperidol + Levofloxacino	4	0,69	4,12
	Haloperidol + Lopinavir/R	3	0,51	3,09
	Azitromicina + Lopinavir/R	3	0,51	3,09
	Ciprofloxacino + Metronidazol	3	0,51	3,09
	Fluconazol + SMX/TMP	3	0,51	3,09
	Levofloxacino + Risperidona	3	0,51	3,09
	Fluconazol + Levofloxacino	2	0,34	2,06
	Azitromicina + Haloperidol	2	0,34	2,06
	Azitromicina + Efavirenz	2	0,34	2,06
	Atazanavir + Ondansetrona	2	0,34	2,06
	Levofloxacino + Risperidona	1	0,17	1,03
Arritmias				

Amiodarona + Sotalol	1	0,17	1,03
Atazanavir + Metronidazol	1	0,17	1,03
Haloperidol + Lopinavir/R	1	0,17	1,03
Haloperidol + Risperidona	1	0,17	1,03
Haloperidol + SMX/TMP	1	0,17	1,03
Levofloxacino + Lopinavir/R	1	0,17	1,03
Lopinavir/R + Prometazina	1	0,17	1,03
Azitromicina + Ondansetrona	1	0,17	1,03
Amiodarona + Azitromicina	1	0,17	1,03
Atazanavir + Ritonavir	1	0,17	1,03
Azitromicina + Fluconazol	1	0,17	1,03
Azitromicina + Fluoxetina	1	0,17	1,03
Azitromicina + Metronidazol	1	0,17	1,03
Azitromicina + Ondansetrona	1	0,17	1,03
Azitromicina + Ranitidina	1	0,17	1,03
Azitromicina + SMX/TMP	1	0,17	1,03
Citalopram + Omeprazol	1	0,17	1,03
Citalopram + Ondansetrona	1	0,17	1,03
Claritromicina + Haloperidol	1	0,17	1,03
Claritromicina + Risperidona	1	0,17	1,03
Clorpromazina + Efavirenz	1	0,17	1,03

	Clorpromazina + SMX/TMP	1	0,17	1,03
	Darunavir + Ondansetrona	1	0,17	1,03
	Efavirenz + Levofloxacino	1	0,17	1,03
	Fluconazol + Lopinavir/R	1	0,17	1,03
	Fluoxetina + Risperidona	1	0,17	1,03
	Fluoxetina + SMX/TMP	1	0,17	1,03
	Haloperidol + SMX/TMP	1	0,17	1,03
	Levofloxacino + Lopinavir/R	1	0,17	1,03
	Lopinavir/R + Prometazina	1	0,17	1,03
	Metronidazol + Lopinaivr/R	1	0,17	1,03
	Posaconazol + Prometazina	1	0,17	1,03
	Risperidona + SMX/TMP	1	0,17	1,03
	TOTAL	97	16,64	100,00
Risco de hemorragia	Dipirona + Hidrocortisona	7	1,20	14,89
	Dipirona + Prednisona	4	0,69	8,51
	AAS + Enoxaparina	3	0,51	6,38
	Amiodarona + Varfarina	3	0,51	6,38
	AAS + Clopidogrel	2	0,34	4,26
	Ácido acetilsalicílico + Dipirona	2	0,34	4,26
	Citalopram + Enoxaparina	2	0,34	4,26

Dipirona + Dexametasona	2	0,34	4,26
Dipirona + Metilprednisolona	2	0,34	4,26
Enoxaparina + Prednisona	2	0,34	4,26
Levotiroxina + Varfarina	2	0,34	4,26
Omeprazol + Varfarina	2	0,34	4,26
Amiodarona + Ranitidina	1	0,17	2,13
Amitriptilina + Enoxaparina	1	0,17	2,13
Citalopram + Clopidogrel	1	0,17	2,13
Citalopram + Dipirona	1	0,17	2,13
Dipirona + Amitriptilina	1	0,17	2,13
Dipirona + Enoxaparina	1	0,17	2,13
Dipirona + Fluoxetina	1	0,17	2,13
Dipirona + Varfarina	1	0,17	2,13
Enoxaparina + Metilprednisolona	1	0,17	2,13
Enoxaparina + Nimesulida	1	0,17	2,13
Enoxaparina + Varfarina	1	0,17	2,13
Fluoxetina + Varfarina	1	0,17	2,13
Lactulose + Varfarina	1	0,17	2,13
Ranitidina + Varfarina	1	0,17	2,13
TOTAL	47	8,06	100,00

Cardiotoxicidade

Fluconazol + SMX/TMP	10	1,72	21,74
Risperidona + SMX/TMP	9	1,54	19,57
Haloperidol + SMX/TMP	7	1,20	15,22
Amiodarona + Levofloxacino	3	0,51	6,52
Azitromicina + Levofloxacino	2	0,34	4,35
Amiodarona + Azitromicina	2	0,34	4,35
Amiodarona + Isoniazida	1	0,17	2,17
Amiodarona + Fentanil	1	0,17	2,17
Amiodarona + Vasopressina	1	0,17	2,17
Amiodarona + SMX/TMP	1	0,17	2,17
Azitromicina + Fluconazol	1	0,17	2,17
Azitromicina + SMX/TMP	1	0,17	2,17
Clonazepam + Propofol	1	0,17	2,17
Fluconazol + Risperidona	1	0,17	2,17
Haloperidol + Risperidona	1	0,17	2,17
Lopinavir/R + Fluconazol	1	0,17	2,17
Levofloxacino + Risperidona	1	0,17	2,17
Ondansetrona + Risperidona	1	0,17	2,17
SMX/TMP+ Vasopressina	1	0,17	2,17
TOTAL	46	7,89	100,00

	Fenitoína NE	12	2,06	34,29
	Piridoxina + NE	10	1,72	28,57
Interação medicamento x alimento ou nutrição enteral (NE)	Rifampicina + NE	9	1,54	25,71
	Digoxina + NE	2	0,34	5,71
	Levotiroxina + NE	1	0,17	2,86
	Varfarina + NE	1	0,17	2,86
	TOTAL	35	6,00	100,00
		Lopinavir/R + Morfina	7	1,20
	Azitromicina + Morfina	3	0,51	10,00
	Azitromicina + Rifabutina	2	0,34	6,67
	Ranitidina + Risperidona	2	0,34	6,67
	Alprazolam + Omeprazol	1	0,17	3,33
	Amiodarona + Isoniazida	1	0,17	3,33
	Amiodarona + Fentanil	1	0,17	3,33
Aumento da concentração plasmática	Amiodarona + Ranitidina	1	0,17	3,33
	Amitriptilina + Atazanavir	1	0,17	3,33
	Carvedilol + Digoxina	1	0,17	3,33
	Claritromicina + Morfina	1	0,17	3,33
	Fentanil + Ritonavir	1	0,17	3,33
	Fluconazol + Tramadol	1	0,17	3,33

	Gabapentina + Morfina	1	0,17	3,33
	Lopinavir/R + Ranitidina	1	0,17	3,33
	Lopinavir/R + Rifabutina	1	0,17	3,33
	Lopinavir/R + Risperidona	1	0,17	3,33
	Lopinavir/R + Tramadol	1	0,17	3,33
	Midazolam + Omeprazol	1	0,17	3,33
	Paclitaxel + Ritonavir	1	0,17	3,33
	TOTAL	30	5,15	100,00
	Clonazepam + Morfina	7	1,20	33,33
	Haloperidol + Morfina	4	0,69	19,05
	Amiodarona + Fentanil	3	0,51	14,29
	Alprazolam + Morfina	1	0,17	4,76
	Bromoprida + Fentanil	1	0,17	4,76
Depressão respiratória	Clonazepam + Lopinavir/R	1	0,17	4,76
	Clonazepam + Risperidona	1	0,17	4,76
	Dexmedetomidina + Tramadol	1	0,17	4,76
	Diazepam + Propofol	1	0,17	4,76
	Morfina + Risperidona	1	0,17	4,76
	TOTAL	21	3,60	100,00

Nefrotoxicidade	Dipirona + Furosemida	6	1,03	28,57
	Piperacilina/Tazobactam + Vancomicina	4	0,69	19,05
	Amicacina + Furosemida	3	0,51	14,29
	AAS + Furosemida	2	0,34	9,52
	Dipirona + Espironolactona	2	0,34	9,52
	Dipirona + Hidroclorotiazida	2	0,34	9,52
	Dipirona + Morfina	1	0,17	4,76
	Espironolactona + Furosemida	1	0,17	4,76
TOTAL		21	3,60	100,00
Síndrome de Cushing	Lopianvir/R + Prednisona	12	2,06	60,00
	Budesonida + Lopinavir/R	2	0,34	10,00
	Prednisona + Ritonavir	2	0,34	10,00
	Atazanavir + Metilprednisolona	1	0,17	5,00
	Fluconazol + Metilprednisolona	1	0,17	5,00
	Metilprednisolona + Ritonavir	1	0,17	5,00
	Claritomicina + Dexametasona	1	0,17	5,00
	TOTAL		20	3,43

Hepatotoxicidade	Isoniazida + Rifampicina	9	1,54	64,29
	Pirazinamida + Rifampicina	3	0,51	21,43
	Atorvastatina + Lopinavir/R	1	0,17	7,14
	Carbamazepina + Isoniazida	1	0,17	7,14
	TOTAL	14	2,40	100,00
Miopatia/Fraqueza muscular/ Rabdomiólise	Atracúrio + Polimixina B	3	0,51	25,00
	Atracúrio + Clindamicina	2	0,34	16,67
	Atazanavir + Atorvastatina	2	0,34	16,67
	Atorvastatina + Darunavir	1	0,17	8,33
	Atorvastatina + Lopinavir/R	1	0,17	8,33
	Atracúrio + Metilprednisolona	1	0,17	8,33
	Azitromicina + Sinvastatina	1	0,17	8,33
	Metilprednisolona + MgSO ₄	1	0,17	8,33
TOTAL	12	2,06	100,00	
Hipercalemia	Cloreto de potássio + Espironolactona	2	0,34	22,22
	Dipirona + Espironolactona	2	0,34	22,22
	AAS + Espironolactona	1	0,17	11,11
	Captopril + Carvedilol	1	0,17	11,11
	Captopril + Fosfato de potássio	1	0,17	11,11

Cloreto de potássio + Losartana	1	0,17	11,11
Cloreto de potássio + SMX/TMP	1	0,17	11,11
TOTAL	9	1,54	100,00

AAS: Ácido acetilsalicílico; MgSO₄: Sulfato de magnésio; SMX/TMP: Sulfametoxazol/Trimetoprima.

Apêndice 3 – Pares de medicamentos mais envolvidos com incompatibilidades físico-químicas observadas no estudo, de acordo com a base de dados Micromedex®, Rio de Janeiro, 2017.

Pares de medicamentos com incompatibilidades físico-químicas	Frequência (N)	%
Hidrocortisona + Midazolam	16	3,05
Metilprednisolona + Sulfametoxazol/Trimetoprima	15	2,86
Midazolam + Sulfametoxazol/Trimetoprima	13	2,48
Midazolam + Omeprazol	12	2,29
Fentanil + Sulfametoxazol/Trimetoprima	11	2,10
Norepinefrina + Sulfametoxazol/Trimetoprima	11	2,10
Ranitidina + Sulfametoxazol/Trimetoprima	11	2,10
Norepinefrina + Sulfametoxazol/Trimetoprima	10	1,90
Midazolam + Piperacilina/Tazobactam	10	1,90
Anfotericina B + Norepinefrina	10	1,90
Metilprednisolona + Midazolam	9	1,71
Polimixina B + Sulfametoxazol/Trimetoprima	8	1,52
Fluconazol + Sulfametoxazol/Trimetoprima	8	1,52
Anfotericina B + Meropenem	7	1,33
Anfotericina B + Fentanil	7	1,33
Metoclopramida + Sulfametoxazol/Trimetoprima	7	1,33
Norepinefrina + Ranitidina	6	1,14
Anfotericina B + Azitromicina	6	1,14
Anfotericina B + Hidrocortisona	6	1,14
Azitromicina + Fentanil	6	1,14
Furosemida + Midazolam	6	1,14
Hidrocortisona + Polimixina B	5	0,95
Hidrocortisona + Sulfametoxazol/Trimetoprima	5	0,95
Morfina + Sulfametoxazol/Trimetoprima	5	0,95
Anfotericina B + Levofloxacino	5	0,95
Atracúrio + Sulfametoxazol/Trimetoprima	5	0,95
Azitromicina + Levofloxacino	5	0,95
Azitromicina + Morfina	5	0,95
Bicarbonato de sódio + Sulfametoxazol/Trimetoprima	5	0,95

Clindamicina + Midazolam	5	0,95
Ganciclovir + Norepinefrina	5	0,95
Metilprednisolona + Vancomicina	5	0,95
Omeprazol + Vancomicina	5	0,95
Anfotericina B + Dexmedetomidina	4	0,76
Anfotericina B + Sulfametoxazol/Trimetoprima	4	0,76
Anfotericina B + Midazolam	4	0,76
Anfotericina B + Ranitidina	4	0,76
Ceftriaxona + Sulfametoxazol/Trimetoprima	4	0,76
Hidrocortisona + Tiamina	4	0,76
Hidrocortisona + Vancomicina	4	0,76
Levofloxacino + Propofol	4	0,76
Piperacilina/Tazobactam + Vancomicina	3	0,57
Sulfametoxazol/Trimetoprima + Vancomicina	3	0,57
Amicacina + Azitromicina	3	0,57
Amicacina + Propofol	3	0,57
Anfotericina B + Polimixina B	3	0,57
Anfotericina B + Vancomicina	3	0,57
Azitromicina + Midazolam	3	0,57
Dexmedetomidina + Fenitoína	3	0,57
Fluconazol + Furosemida	3	0,57
Ganciclovir + Hidrocortisona	3	0,57
Ganciclovir + Propofol	3	0,57
Midazolam + Omeprazol	3	0,57
Ondansetrona + Sulfametoxazol/Trimetoprima	3	0,57
Sulfametoxazol/Trimetoprima + Vasopressina	3	0,57
Propofol + Vancomicina	3	0,57
Albumina humana + Midazolam	2	0,38
Amiodarona + Norepinefrina	2	0,38
Amoxicilina/Clavulanato + Midazolam	2	0,38
Amoxicilina/Clavulanato + Midazolam	2	0,38
Anfotericina B + Cloreto de Potássio	2	0,38
Anfotericina B + Propofol	2	0,38

Anfotericina B + Vasopressina	2	0,38
Anfotericina B + Morfina	2	0,38
Anfotericina B + Estreptomicina	2	0,38
Anfotericina B + Fluconazol	2	0,38
Anfotericina B + Ondansetrona	2	0,38
Anfotericina B + Piperacilina/tazobactam	2	0,38
Azitromicina + Levofloxacino	2	0,38
Azitromicina + Midazolam	2	0,38
Bicarbonato de sódio + Ondansetrona	2	0,38
Bicarbonato de sódio + Midazolam	2	0,38
Bicarbonato de sódio + Norepinefrina	2	0,38
Ceftazidima + Sulfametoxazol/Trimetoprima	2	0,38
Ceftriaxona + Ganciclovir	2	0,38
Claritromicina + Furosemida	2	0,38
Clindamicina + Fluconazol	2	0,38
Cloreto de potássio + Sulfametoxazol/Trimetoprima	2	0,38
Dexametasona + Midazolam	2	0,38
Dobutamina + Furosemida	2	0,38
Fenitoína + Norepinefrina	2	0,38
Furosemida + Metoclopramida	2	0,38
Furosemida + Norepinefrina	2	0,38
Furosemida + Polimixina B	2	0,38
Furosemida + Sulfametoxazol/Trimetoprima	2	0,38
Furosemida + Vancomicina	2	0,38
Ganciclovir + Metoclopramida	2	0,38
Ganciclovir + Midazolam	2	0,38
Ganciclovir + Ondansetrona	2	0,38
Ganciclovir + Piperacilina/Tazobactam	2	0,38
Ganciclovir + Sulfametoxazol/Trimetoprima	2	0,38
Ganciclovir + Tiamina	2	0,38
Gliconato de cálcio + Hidrocortisona	2	0,38
Haloperidol + Metoclopramida	2	0,38
Haloperidol + Sulfametoxazol/Trimetoprima	2	0,38

Hidrocortisona + Sulfato de magnésio	2	0,38
Insulina regular + Sulfametoxazol/Trimetoprima	2	0,38
Levofloxacino + Piperacilina/Tazobactam	2	0,38
Midazolam + Morfina	2	0,38
Norepinefrina + Vancomicina	2	0,38
Sulfametoxazol/Trimetoprima + Tiamina	2	0,38
Aciclovir + Anfotericina B	1	0,19
Aciclovir + Meropenem	1	0,19
Aciclovir + Midazolam	1	0,19
Aciclovir + Morfina	1	0,19
Aciclovir + Prometazina	1	0,19
Albumina humana + Vancomicina	1	0,19
Amicacina + Anfotericina B	1	0,19
Amicacina + Haloperidol	1	0,19
Amicacina + Fenitoína	1	0,19
Amicacina + Sulfametoxazol/Trimetoprima	1	0,19
Amiodarona + Azitromicina	1	0,19
Amiodarona + Piperacilina/Tazobactam	1	0,19
Amiodarona + Sulfato de magnésio	1	0,19
Amoxicilina/Clavulanato + Azitromicina	1	0,19
Amoxicilina/Clavulanato + Sulfametoxazol/Trimetoprima	1	0,19
Amoxicilina/Clavulanato + Azitromicina	1	0,19
Amoxicilina/Clavulanato + Sulfametoxazol/Trimetoprima	1	0,19
Anfotericina B + Ceftazidima	1	0,19
Anfotericina B + Metoclopramida	1	0,19
Anfotericina B + Prometazina	1	0,19
Anfotericina B + Amiodarona	1	0,19
Anfotericina B + Atracúrio	1	0,19
Anfotericina B + Bicarbonato de sódio	1	0,19
Anfotericina B + Cefepime	1	0,19
Anfotericina B + Ceftriaxona	1	0,19
Anfotericina B + Clindamicina	1	0,19
Anfotericina B + Ganciclovir	1	0,19

Anfotericina B + Haloperidol	1	0,19
Anfotericina B + Metilprednisolona	1	0,19
Anfotericina B + Tiamina	1	0,19
Anfotericina B complexo lipídico + Dexmedetomidina	1	0,19
Anfotericina B complexo lipídico + Meropenem	1	0,19
Anfotericina B complexo lipídico + Midazolam	1	0,19
Anfotericina B complexo lipídico + Norepinefrina	1	0,19
Anfotericina B complexo lipídico + Polimixina B	1	0,19
Anfotericina B complexo lipídico + Vancomicina	1	0,19
Anfotericina B complexo lipídico + SMX/TMP	1	0,19
Atracúrio + Bicarbonato de sódio	1	0,19
Atracúrio + Furosemida	1	0,19
Azitromicina + Cefuroxima	1	0,19
Azitromicina + Cloreto de potássio	1	0,19
Azitromicina + Piperacilina/Tazobactam	1	0,19
Azitromicina + Sulfametoxazol/Trimetoprima	1	0,19
Benzilpenicilina potássica + Sulfametoxazol/Trimetoprima	1	0,19
Cefepime + Fentanil	1	0,19
Cefepime + Vancomicina	1	0,19
Cefepime+ Morfina	1	0,19
Ceftazidima + Fenitoína	1	0,19
Ceftazidima + Ganciclovir	1	0,19
Ceftazidima + Haloperidol	1	0,19
Ceftazidima + Prometazina	1	0,19
Cefepime + Sulfametoxazol/Trimetoprima	1	0,19
Ceftriaxona + Haloperidol	1	0,19
Ceftriaxona + Fluconazol	1	0,19
Ceftriaxona + Propofol	1	0,19
Ceftriaxona + Ringer lactato	1	0,19
Cefuroxima + Fluconazol	1	0,19
Cefuroxima + Midazolam	1	0,19
Ciprofloxacino + Sacarato de hidróxido férrico	1	0,19
Clindamicina + Fenitoína	1	0,19

Clindamicina + Polimixina B	1	0,19
Dexametasona + Fenitoína	1	0,19
Dobutamina + Hidrocortisona	1	0,19
Dobutamina + Piperacilina/Tazobactam	1	0,19
Fenitoína + Ranitidina	1	0,19
Fenitoína + Fentanil	1	0,19
Fenitoína + Fluconazol	1	0,19
Fenitoína + Ganciclovir	1	0,19
Fenitoína + Levofloxacino	1	0,19
Fenitoína + Metoclopramida	1	0,19
Fenitoína + Morfina	1	0,19
Fenitoína + Polimixina B	1	0,19
Fenitoína + Sulfametoxazol/Trimetoprima	1	0,19
Fenitoína + Sulfato de magnésio	1	0,19
Fosfato de potássio + Gliconato de cálcio	1	0,19
Furosemida + Haloperidol	1	0,19
Furosemida + Levofloxacino	1	0,19
Furosemida + Morfina	1	0,19
Ganciclovir + Morfina	1	0,19
Ganciclovir + Sulfato de magnésio	1	0,19
Ganciclovir + Vancomicina	1	0,19
Gliconato de cálcio + Meropenem	1	0,19
Haloperidol + Nitroprusseto de sódio	1	0,19
Haloperidol + Omeprazol	1	0,19
Haloperidol + Ondansetrona	1	0,19
Haloperidol + Oxacilina	1	0,19
Haloperidol + Piperacilina/Tazobactam	1	0,19
Haloperidol + Ranitidina	1	0,19
Insulina regular + Midazolam	1	0,19
Insulina regular + Piperacilina/Tazobactam	1	0,19
Insulina regular + Ranitidina	1	0,19
Levofloxacino + Morfina	1	0,19
Meropenem + Sulfametoxazol/Trimetoprima	1	0,19

Meropenem + Teicoplanina	1	0,19
Metilprednisolona + Cloreto de potássio	1	0,19
Metilprednisolona + Tiamina	1	0,19
Metoclopramida + Omeprazol	1	0,19
Midazolam + Norepinefrina	1	0,19
Midazolam + Propofol	1	0,19
Omeprazol + Piperacilina/Tazobactam	1	0,19
Oxacilina + Polimixina B	1	0,19
Piperacilina/Tazobactam + Sulfametoxazol/Trimetoprima	1	0,19
Sulfametoxazol/Trimetoprima + Sulfato de magnésio	1	0,19
TOTAL	525	100,00

SMX/TMP: Sulfametoxazol/Trimetoprima

Apêndice 4 – Medicamentos envolvidos com suspeitas de RAM observados no estudo.

Medicamento associado com a suspeita de	Código	Classificação ATC - 3º nível	Frequência	%
RAM	ATC		(N)	
SMX/TMP	J01E	Sulfonamidas e Trimetoprima	60	12,85
Enoxaparina	B01A	Agentes antitrombóticos	38	8,14
Anfotericina B	J02A	Antimicóticos para uso sistêmico	21	4,50
Fentanil	N02A	Opióides	21	4,50
Morfina	N02A	Opióides	21	4,50
Vancomicina	J01X	Outros antimicrobianos	16	3,43
Hidrocortisona	S02B	Corticosteroides	15	3,21
Dexmedetomidina	N05C	Hipnóticos e sedativos	14	3,00
Levofloxacino	J01M	Antibacterianos do tipo quinolona	14	3,00
Metilprednisolona	H02A	Corticosteroides para uso sistêmico	13	2,78
Piperacilina/Tazobactam	J01C	Antibacterianos beta lactâmicos, Penicilinas	12	2,57
Lopinavir/Ritonavir	J05A	Antivirais de ação direta	11	2,36
Omeprazol	A02B	Fármacos para úlcera péptica e DRG	11	2,36
Prednisona	H02A	Corticosteroides para uso sistêmico	11	2,36
Tenofovir	J05A	Antivirais de ação direta	11	2,36
Furosemida	C03C	Diuréticos de alta potência	10	2,14
Midazolam	N05C	Hipnóticos e sedativos	10	2,14
Clonazepam	N03A	Antiepilépticos	9	1,93
Ganciclovir	J05A	Antivirais de ação direta	8	1,71
Meropenem	J01D	Outros antibacterianos beta lactâmicos	8	1,71

Polimixina B	J01X	Outros antimicrobianos	8	1,71
Amicacina	J01G	Antibacterianos aminoglicosídeos	5	1,07
Isoniazida	J04A	Fármacos para o tratamento da tuberculose	5	1,07
Norepinefrina	C01C	Estimulantes cardíacos, exceto glicosídeos cardíacos	5	1,07
Propofol	N01A	Anestésicos gerais	5	1,07
Ácido valpróico	N03A	Antiepilépticos	4	0,86
Amiodarona	C01B	Antiarrítmicos, classes I e III	4	0,86
Azitromicina	J01F	Macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas	4	0,86
Dexametasona	H02A	Corticosteroides para uso sistêmico	4	0,86
Fenitoína	N03A	Antiepilépticos	4	0,86
Insulina regular	A10A	Insulinas e análogos	4	0,86
Rifampicina	J04A	Fármacos para o tratamento da tuberculose	4	0,86
Amoxicilina/Clavulanato de K+	J01C	Antibacterianos beta lactâmicos, Penicilinas	3	0,64
Anlodipino	C08C	Bloqueadores seletivos de canais de cálcio, com efeitos vasculares principais	3	0,64
Atracúrio	M03A	Relaxantes musculares, agentes de ação periférica	3	0,64
Carvedilol	C07A	Agentes betabloqueadores	3	0,64
Codeína	N02A	Opióides	3	0,64
Dapsona	J04B	Fármacos para o tratamento da lepra	3	0,64
Mononitrato de isossorbida	C01D	Vasodilatadores usados em doenças cardíacas	3	0,64
Tramadol	N02A	Opióides	3	0,64
Carbamazepina	N03A	Antiepilépticos	2	0,43
Ceftazidima	J01D	Outros antibacterianos beta lactâmicos	2	0,43

Ceftriaxona	J01D	Outros antibacterianos beta lactâmicos	2	0,43
Ciprofloxacino	J01M	Antibacterianos do tipo quinolona	2	0,43
Clonidina	C02A	Agentes antiadrenérgicos, ação central	2	0,43
Dipirona		Não encontrada	2	0,43
Fenoterol	R03A	Adrenérgicos, inalantes	2	0,43
Lamivudina	J05A	Antivirais de ação direta	2	0,43
Nutrição parenteral total		Não encontrada	2	0,43
Risperidona	N05A	Antipsicóticos	1	0,21
Zidovudina	J05A	Antivirais de ação direta	1	0,21
AAS	B01A	Agentes antitrombóticos	1	0,21
Aciclovir	J05A	Antivirais de ação direta	1	0,21
Amitriptilina	N06A	Antidepressivos	1	0,21
Ampicilina/Sulbactam	J01C	Antibacterianos beta lactâmicos, Penicilinas	1	0,21
Anfotericina B complexo lipídico	J02A	Antimicóticos para uso sistêmico	1	0,21
Atenolol	C07A	Agentes betabloqueadores	1	0,21
Benzilpenicilina potássica	J01C	Antibacterianos beta lactâmicos, Penicilinas	1	0,21
Bromoprida	A03F	Propulsivos	1	0,21
Captopril	C09A	Inibidores da enzima conversora de angiotensina	1	0,21
Cefepime	J01D	Outros antibacterianos beta lactâmicos	1	0,21
Cetamina	N01A	Anestésicos gerais	1	0,21
Clindamicina	J01F	Macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas	1	0,21
Efavirenz	J05A	Antivirais de ação direta	1	0,21
Enalapril	C09A	Inibidores da enzima conversora de angiotensina	1	0,21

Enfiuvirtide	J05A	Antivirais de ação direta	1	0,21
Ertapenem	J01D	Outros antibacterianos beta lactâmicos	1	0,21
Estreptomicina	J01G	Antibacterianos aminoglicosídeos	1	0,21
Etambutol	J04A	Fármacos para o tratamento da tuberculose	1	0,21
Fluconazol	J02A	Antimicóticos para uso sistêmico	1	0,21
Insulina NPH	A10A	Insulinas e análogos	1	0,21
Lidocaína	N01B	Anestésicos locais	1	0,21
Metformina	A10B	Fármacos para controle de glicose sanguínea, exceto insulinas	1	0,21
Metoclopramida	A03F	Propulsivos	1	0,21
Metronidazol	J01X	Outros antibacterianos	1	0,21
Oxacilina	J01C	Antibacterianos beta lactâmicos, Penicilinas	1	0,21
Paclitaxel	L01C	Alcaloides de plantas e outros produtos naturais	1	0,21
Pirazinamida	J04A	Fármacos para o tratamento da tuberculose	1	0,21
RIPE	J04A	Fármacos para o tratamento da tuberculose	1	0,21
Talidomida	L04A	Imunossupressores	1	0,21
Não definido			4	0,86
TOTAL			467	100,0

DRG: Doença de refluxo gastroesofágico; SMX/TMP: Sulfametoxazol/Trimetoprima.