MÁRCIA REGINA MEDEIROS MALFARÁ

**Avaliação do impacto das intervenções do farmacêutico clínico na prevenção de
problemas relacionados à farmacoterapia em um centro de terapia intensiva pediátrico
de hospital de ensino**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo, para obtenção do título de
Mestre.

Área de concentração: Saúde da criança e do
adolescente.

Opção: Investigação em Saúde da criança e do
adolescente.

Orientadora: Profa. Dra. Ana Paula C.P.
Carlotti.

Volume único.

Ribeirão Preto

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Malfará, Márcia Regina Medeiros.

Avaliação do impacto das intervenções do farmacêutico clínico na prevenção de problemas relacionados à farmacoterapia em um centro de terapia intensiva pediátrico de hospital de ensino. Ribeirão Preto, 2017.

64 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente.

Orientador: Carlotti, Ana Paula de Carvalho Panzeri.

1. Problemas relacionados à farmacoterapia. 2. Farmácia clínica. 3. Intervenções Farmacêuticas. 4. Centro de terapia intensiva pediátrica. 5. Equipe multidisciplinar.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Márcia Regina Medeiros Malfará: “Avaliação do impacto das intervenções do farmacêutico clínico na prevenção de problemas relacionados à farmacoterapia em um centro de terapia intensiva pediátrico de hospital de ensino”.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente.

Opção: Investigação em Saúde da Criança e do Adolescente.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho a Deus, pela vida e mais uma oportunidade de trabalho e crescimento.

*Aos meus pais Zilda e Marcos (in memoriam) pelo exemplo total de humildade, honestidade e
perseverança.*

Ao meu marido Wilson, meu amor e porto seguro.

Ao meu filho Marcos Felipe, luz da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A todos os meus familiares e em especial a minha mãe pelo amor incondicional e ao meu pai que aonde quer que esteja estará muito orgulhoso e feliz por mais essa conquista, o meu amor eterno.

A minha sogra D. Odila por ser essa pessoa especial e única, pelas suas preces e palavras de bom ânimo. Aos meus cunhados Mauro e Terezinha, meus sobrinhos Nathália, Bianca e Juninho e Ághata pessoas especiais que eu amo e família do coração.

Ao meu marido Wilson, pelo amor e tanta ajuda, que em todos os sentidos fez com que esse trabalho fosse possível, minha inspiração, amor da minha vida.

Ao meu filho Marcos Felipe, que foi a minha alegria e esperança nos momentos de cansaço e desânimo. Peço-te perdão por cada minuto de ti roubado, ficando na certeza que de alguma forma, esse trabalho proporcione maneiras de reverter a ti, todo o meu amor.

A todos os meus colegas da equipe multidisciplinar do CTIP, em especial as enfermeiras Mariléia Malagutti, Dra. Danielle, Dr. Edward Ken Sugo, Dra. Silvia, Dr. Fábio Carmona e a todos os residentes que me ajudaram, pelos conhecimentos trocados, pela convivência respeitosa e agradável. A escriturária Débora e ao Thiago pela amizade e ajuda.

Aos meus companheiros farmacêuticos, a Alexandra Cruz Abramovícios e a Andrea Queiroz Ungari que me designaram para o serviço de farmácia clínica.

A Silvia Clemente e Sônia Serafim pelo apoio e confiança em meu trabalho.

As minhas caras amigas Fabiana Nicola e Helenice Kaku pelo apoio, carinho e incentivo.

A aprimoranda e amiga Gizele Scordamaia Pernassi pela ajuda e cumplicidade e amizade.

A todos os meus colegas farmacêuticos e auxiliares de farmacêutico pela ajuda direta ou indireta.

Ao estatístico Davi Casale Aragon pelas contribuições às análises desse estudo.

À Profa Dra. Ana Paula Carlotti, por seu exemplo de dedicação, profissional e mestre, por tantos ensinamentos, pela sua confiança e respeito no meu trabalho. Pela paciência e carinho. Minha eterna gratidão!

*Toda criança no mundo
Deve ser bem protegida
Contra os rigores do tempo
Contra os rigores da vida.*

*Criança tem que ter nome
Criança tem que ter lar
Ter saúde e não ter fome
Ter segurança e estudar.*

*Não é questão de querer
Nem questão de concordar
Os direitos das crianças
Todos têm de respeitar.*

*Tem direito à atenção
Direito de não ter medos
Direito a livros e a pão
Direito de ter brinquedos.*

*Carrinho, jogos, bonecas,
Montar um jogo de armar,
Amarelinha, petecas,
E uma corda de pular.*

RUTH ROCHA

“Tenho a impressão de ter sido uma criança à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”.

ISAAC NEWTON

RESUMO

MALFARÁ, MRM. **Avaliação do impacto das intervenções do farmacêutico clínico na prevenção de problemas relacionados à farmacoterapia em um centro de terapia intensiva pediátrico de hospital de ensino.** 2017. 64 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Erros de medicação e eventos adversos relacionados a medicamentos são comuns em pacientes hospitalizados. O risco de ocorrer problemas com a população pediátrica é cerca de três vezes maior do que com a população adulta, especialmente em unidades de terapia intensiva, onde os pacientes são submetidos a grande número de prescrições de medicamentos intravenosos, com baixo índice terapêutico e formas farmacêuticas adaptadas. A farmácia clínica tem como objetivo introduzir o farmacêutico clínico junto à equipe multidisciplinar de saúde no sentido de intervir, prevenindo problemas relacionados a medicamentos à farmacoterapia (PRF), otimizando-a e contribuindo para a segurança do paciente. O presente estudo teve como objetivo avaliar a implantação e o impacto das intervenções da farmácia clínica no Centro de Terapia Intensiva-Pediátrico (CTIP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Trata-se de estudo prospectivo, observacional e descritivo que incluiu crianças de zero a dezoito anos, no período de um ano. Foi aplicada a ferramenta *Failure Mode and Effects Analysis* (FMEA – Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos) no início do estudo para avaliar os riscos relacionados aos medicamentos no CTIP e orientar a atuação da farmácia clínica, em que o farmacêutico avaliou as prescrições diárias e realizou intervenções junto à equipe multidisciplinar. Foram acompanhadas 162 crianças e avaliadas 1586 prescrições com uma taxa de PRF de 12,42% (IC95% 10,50-14,04). Foram realizadas 197 intervenções com custo salvo de R\$15.118,73. Os principais tipos de intervenções foram relacionados à indicação e necessidade do medicamento. A partir destas, os grupos foram divididos em pacientes com PRF e sem PRF. Foram detectadas diferenças significativas nas seguintes variáveis: peso, idade, tempo de internação, tempo de acompanhamento, custo total, custo salvo pelas intervenções, gravidade dos pacientes avaliada pelo escore PRISM e PELOD, quantidade total de medicamentos utilizados e quantidade de medicamentos potencialmente perigosos e endovenosos contínuos. Além disso, houve diferenças significativas na taxa de óbito e nas categorias diagnósticas entre os grupos. A implantação do serviço de farmácia clínica no CTIP mostrou impacto positivo na redução de riscos relacionados a todo o processo de utilização de medicamentos. As intervenções do farmacêutico clínico identificaram e preveniram PRF, promovendo o uso racional de medicamentos e contribuindo para a redução de custos associados à prescrição médica.

Palavras-chave: problemas relacionados à farmacoterapia (PRF), farmácia clínica, farmacêutico clínico, intervenções farmacêuticas, equipe multidisciplinar, centro de terapia intensiva pediátrica.

ABSTRACT

Medication errors and adverse events related to drugs are common in hospitalized patients. The potential risk for medication errors in pediatric patients is about three times higher than in adults, especially in intensive care units, where patients are subjected to a large number of intravenous drug prescriptions, with low therapeutic index and adapted pharmaceutical forms. Clinical pharmacy aims to introduce the clinical pharmacist in a multidisciplinary health team in order to intervene, preventing drug-related problems (DRPs) and optimize pharmacotherapy, contributing to patient safety. This study aimed to assess the implementation and the impact of clinical pharmacy interventions in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of Hospital das Clinicas of Ribeirao Preto Medical School, University of São Paulo (HCFMRP-USP). This was a prospective, observational and descriptive study which included children from zero to eighteen years of age, over a one year period. Failure Mode and Effects Analysis Tool (FMEA) was applied at the beginning of the study to assess the risks related to medicines in the PICU and to guide clinical pharmacy work, where the pharmacist evaluated daily prescriptions and made interventions along with a multidisciplinary team. One thousand five hundred and eighty-six prescriptions of 162 children were assessed, and a DRPs rate of 12.42% (95% CI - 10.50 to 14.04) was found. One hundred ninety-seven interventions were performed, with a cost saving of R\$ 15,118.73. The main types of interventions were related to indication and necessity of the drug. From these, the groups were divided in patients with DRPs and without DRPs. Significant differences were found in weight, age, time of hospitalization, time of follow-up, total cost, costs saved by interventions, severity of patients assessed by PRISM and PELOD scores, total amount of medications used, and number of potentially dangerous and continuous intravenous medications. In addition, there were significant differences in mortality rate and diagnostic categories between groups. The implementation of clinical pharmacy service in the PICU showed a positive impact on patients' treatment. The clinical pharmacist interventions identified and prevented DRPs, promoting the rational use of medications and contributing to the reduction of costs associated with medical prescription.

Key Words: drug related problems (DRPs), clinical pharmacy, clinical pharmacist, pharmaceutical interventions, multidisciplinary team, pediatric intensive care unit.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma da metodologia empregada	29
Figura 2 - Número de intervenções por paciente	36
Figura 3 - Relação entre tipo de intervenção e frequência	36
Figura 4 - Frequência de fármacos relacionados a PRF	37
Figura 5 - Custo salvo com as intervenções farmacêuticas	37
Figura 6 - Custo salvo por intervenção	38
Figura 7 - Custo salvo por tipos de intervenções	38
Figura 8 - Diagrama dos pacientes acompanhados e sua separação com PRF e sem PRF.....	40
Figura 9 - Comparação do peso entre os grupos com PRF e sem PRF.....	42
Figura 10 - Comparação da idade entre os grupos com PRF e sem PRF.....	42
Figura 11- Comparação do tempo de internação entre os grupos com PRF e sem PRF.....	43
Figura 12 - Comparação do tempo de acompanhamento entre os grupos com PRF e sem PRF.....	44
Figura 13 - Comparação entre o custo total gasto com medicamentos entre os grupos com PRF e sem PRF.....	44
Figura 14 - Comparação entre o escore PRISM nos grupos com PRF e sem PRF.....	45
Figura 15 - Comparação entre o escore PELOD entre os grupos com PRF e sem PRF	45
Figura 16 - Comparação entre o risco de mortalidade pelo PRISM entre os grupos com PRF e sem PRF	46
Figura 17 - Quantidade de medicamentos utilizados por paciente entre os grupos com PRF e sem PRF	46
Figura 18 - Quantidade de medicamentos perigosos utilizados por paciente entre os grupos com PRF e sem PRF	47
Figura 19 - Quantidade de medicamentos endovenosos contínuos utilizados por paciente entre os grupos com PRF e sem PRF	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Escala de probabilidade de ocorrência de falha	30
Tabela 2 - Escala de detecção da falha	30
Tabela 3 - Escala de gravidade do efeito da falha	31
Tabela 4 - Índices de risco no processo de prescrição de medicamentos.....	32
Tabela 5 - Índices de risco no processo de dispensação de medicamentos	33
Tabela 6 - Índices de risco no processo de administração de medicamentos ...	34
Tabela 7 - Medicamentos de maior custo salvo.....	39
Tabela 8 - Principais categorias diagnósticas dos pacientes na admissão no CTIP	41
Tabela 9 - Desfecho dos pacientes	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviatura	Significado
ACCP	<i>American College of Clinical Pharmacy</i>
CCHSA	<i>Canadian Council on Health Services Accreditation</i>
cPRF	Com problema relacionado à farmacoterapia
CTI-P	Centro de Terapia Intensiva-Pediátrico
FMEA	<i>Failure Mode and Effect Analysis</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IR	Índice de Risco
ISMP	<i>Institute for Safety Medication Practices</i>
JCAHO	<i>Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations</i>
NASA	<i>National Aeronautics and Space Administration</i>
PELOD	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PRISM	<i>Pediatric Risk of Mortality</i>
PRMs	Problemas Relacionados a Medicamentos
PRF	Problemas Relacionados à Farmacoterapia
sPRF	Sem problema relacionado à farmacoterapia
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
FCFRP-USP	Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 OBJETIVOS	25
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	26
4 RESULTADOS	32
4.1 Aplicação do FMEA	32
4.2 Resultados sócio demográficos e clínicos	35
4.2.1 Intervenções	35
4.2.2 Custo salvo	37
4.2.3 PRISM e PELOD	39
4.3 Resultados comparativos	40
4.3.1 Variável peso	41
4.3.2 Variável idade	42
4.3.3 Variável tempo de internação	43
4.3.4 Variável tempo de acompanhamento	43
4.3.5 Variável custo total	44
4.3.6 Variável PRISM e PELOD	45
4.3.7 Variável quantidade de medicamentos	46
4.3.8 Variável quantidade de medicamentos potencialmente perigosos.	47
4.3.9 Variável quantidade de medicamentos EV contínuo	48
5 DISCUSSÃO.....	49
6 CONCLUSÕES	56
7 REFERÊNCIAS	57
ANEXO I – Aprovação do Comitê de Ética	60
ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	61
ANEXO III – Ficha de acompanhamento farmacoterapêutico	62
ANEXO IV – Ficha de aplicação do escore PELOD	63
ANEXO V – Ficha de aplicação do escore PRISM	64

*I
N
T
R
O
D
U
C
T
O*

1 INTRODUÇÃO

Erro de medicação é definido como qualquer evento inapropriado que possa causar dano ao paciente e que pode ser prevenido, como por exemplo, uso desnecessário de medicamentos e doses incorretas. Os erros podem ocorrer em qualquer estágio do processo da utilização do medicamento, desde a prescrição, o armazenamento, a dispensação, a preparação e a administração da medicação (MANIAS et al., 2014).

Problemas relacionados a medicamentos (PRMs) podem ser definidos como qualquer evento ou circunstância envolvendo a terapia que pode interferir potencialmente ou realmente no resultado desejado. De acordo com a última classificação da *Pharmaceutical Care Network Europe*, os PRMs podem ser ineficácia de tratamento, reações adversas a medicamentos, entre outros. As causas dos PRMs são várias, incluindo a seleção da droga, a escolha da dose, o processo de administração e a logística (MANIAS et al., 2014).

No início dos anos 1990, Hepler e Strand publicaram um novo modelo de prática farmacêutica, que foi pioneiro com relação a PRMs. Eles descreveram pela primeira vez a definição de PRMs como “qualquer evento indesejável vivenciado pelo usuário que envolva a farmacoterapia e que interfere com o alcance das metas terapêuticas do tratamento”. Esse conceito foi discutido novamente durante o I Consenso de Granada realizado em 1998 na faculdade de Granada na Espanha, onde se classificou PRMs como “qualquer experiência indesejada, que envolva a terapia farmacológica e interfira real ou potencialmente nos resultados desejados”. Além disso, os autores classificaram os PRMs em oito categorias. Dessa maneira, foi proposta uma ferramenta de trabalho para a prática clínica no acompanhamento farmacoterapêutico (CONSENSO, 2007; SANTOS et al., 2004; SOARES et al., 2016).

Esses conceitos continuaram evoluindo, em virtude dos erros de classificação dos PRMs, sendo que no II Consenso de Granada em 2002, foram eles subdivididos em seis categorias, agrupadas em três supracategorias de indicação, efetividade e segurança (SANTOS et al., 2004).

O III Consenso de Granada, realizado em 2007, propôs a substituição do termo PRMs por Resultados Negativos associados a Medicamentos (RNM), conceituando PRMs como situações no processo de utilização de medicamentos que podem levar a RNM. Ou seja, PRMs são uma série de fatores relacionados à farmacoterapia, que podem ocorrer durante todo o processo de utilização de medicamentos, podendo levar a RNM. Atualmente,

utilizamos o termo problemas relacionados à farmacoterapia (PRF) (CONSENSO, 2007; SOARES et al., 2016).

Os PRF podem ser classificados em quatro grandes grupos: necessidade, efetividade, segurança e adesão. Esta classificação é utilizada na atenção farmacêutica e na farmácia clínica (PEREIRA; FREITAS, 2008; CONSENSO, 2007). A necessidade do uso de medicamentos pode ser de dois tipos: o paciente não usa os medicamentos que necessita ou usa medicamentos que não necessita. Ou seja, refere-se ao uso de medicamentos desnecessários ou sem indicação, ou a necessidade de inclusão de um medicamento na terapia (PEREIRA; FREITAS, 2008; SOARES et al., 2016).

A efetividade da farmacoterapia é a expressão dos efeitos benéficos do tratamento, sendo considerado efetivo quando conduz ao alcance das metas terapêuticas. Problemas comuns que afetam a efetividade podem estar relacionados à prescrição errada, doses inferiores, tempo de tratamento inadequado, dentre outros (PEREIRA; FREITAS, 2008; SOARES et al., 2016).

A segurança da farmacoterapia consiste na expressão dos efeitos prejudiciais do tratamento sobre o paciente. O medicamento é considerado seguro quando não causa novo problema de saúde, nem agrava problema já existente. As reações adversas a medicamentos e a toxicidade são os problemas mais comuns relacionados à segurança (PEREIRA; FREITAS, 2008; SOARES et al., 2016).

Os erros de medicação e os PRF são comuns em pacientes hospitalizados. Estima-se que entre 2,5% e 5,7% de todos os pacientes hospitalizados experimentem algum tipo de erro de medicação. As pesquisas demonstram que o risco de ocorrer PRF na população pediátrica é cerca de três vezes maior do que na população adulta, principalmente em crianças necessitando de cuidados intensivos, que recebem muitos medicamentos intravenosos, sendo muitos deles com baixo índice terapêutico. As crianças constituem uma população com características variáveis, como o peso e a maturidade dos sistemas e do metabolismo, o que afeta a farmacodinâmica e a farmacocinética dos medicamentos.

Os aspectos farmacocinéticos em crianças são muito variáveis e passam por várias modificações até a maturação completa. A absorção, por exemplo, é influenciada pelo pH do estômago, que afeta diretamente a estabilidade e o grau de ionização de fármacos administrados via oral. O recém-nascido apresenta relativa acloridria nas primeiras horas do nascimento, e o pH é praticamente neutro nos primeiros dez dias de vida. A partir de então, ocorre decréscimo lento e gradual até alcançar valores relativamente normais do adulto, por volta dos dois anos de idade (KEARNS et al., 2003; BARTELINK; RADEMAKER, 2006).

A distribuição de fármacos em espaços fisiológicos é dependente da idade e da composição corpórea (KEARNS et al., 2003). No recém-nascido, a quantidade total de água é em torno de 70% do peso corporal, na criança, aproximadamente 65% e no adulto, 60%. Dois terços da água corporal total estão no compartimento intracelular e um terço, no extracelular. Como muitos fármacos se distribuem no espaço extracelular, o volume deste compartimento é importante para determinar a concentração do fármaco no seu sítio ativo, sendo mais significativa para medicamentos hidrossolúveis do que para os lipossolúveis (KATZUNG, 2005; MASTERS et al., 2004).

A distribuição de fármacos com alta ligação a proteínas plasmáticas pode ser influenciada por mudanças em sua concentração. No recém-nascido a termo, a porcentagem de proteína total em relação à massa corpórea total é de 11%, aos quatro meses aumenta para 11,5% e com um ano de idade fica em torno de 15% (ALCORN; MCNAMARA, 2003). O nível reduzido de proteínas totais do plasma, especialmente de albumina, promove aumento das frações livres de fármacos. Durante o período neonatal, a presença da albumina fetal (com reduzida afinidade de ligação para ácidos fracos) e o aumento em bilirrubina e ácidos graxos livres endógenos são capazes de deslocar um fármaco do sítio de ligação na albumina, elevando as frações livre de fármacos, o que aumenta seu efeito e acelera sua eliminação (KEARNS et al., 2003; BARTELINK; RADEMAKER, 2006).

Prematuros, recém-nascidos a termo, lactentes de quatro meses e crianças com um ano de idade têm proporção variável de gordura: cerca de 1%, 14%, 27% e 24,5% do peso corporal, respectivamente. Essa variação pode comprometer diretamente a distribuição de medicamentos lipossolúveis.

A barreira hematoencefálica no recém-nascido é incompleta e facilita a penetração de fármacos no sistema nervoso central (SILVA, 2010), especialmente os lipossolúveis. Além disso, há maior suscetibilidade dessa faixa etária a fármacos que atuam no sistema nervoso central, como os analgésicos (SIMONS; TIBBOEL, 2006).

A atividade enzimática do fígado é importante para muitos fármacos de uso oral, cuja biodisponibilidade depende do metabolismo de primeira passagem. A biotransformação hepática de fármacos (reações de fases I e II) sofre alterações de acordo com a idade da criança. As reações de oxidação (fase I) têm como principal responsável o sistema citocromo P450 (CYP450). As suas isoformas seguem três padrões gerais: expressa pelo fígado fetal e ativo para substratos endógenos (CYP3A7); expressas horas após o nascimento (CYP2D6 e CYP2E1) e expressas mais tarde no desenvolvimento neonatal (CYP1A2, CYP2C e CYP3A4). CYP1A2 é a última isoforma a ser expressa no fígado humano. A CYP3A4 parece

ter regulação tanto no fígado como nos enterócitos. Há relato de baixos níveis de atividade enzimática (CYP3A4) observada em crianças de até três meses de idade (KEARNS et al., 2003; SILVA, 2010). Outras enzimas também demonstram possuir padrões específicos de regulação durante o desenvolvimento (JOHNSON, 2003). Logo, o metabolismo hepático de xenobióticos é especialmente reduzido durante o primeiro mês de vida, ressaltando-se que a quantidade de hepatócitos em neonatos corresponde a menos de 20% da dos adultos (ALCORN; MCNAMARA, 2003). Como consequência, a imaturidade hepática traduz-se por toxicidade marcante de alguns fármacos em recém-nascidos prematuros ou de baixo peso, como por exemplo, a síndrome cinzenta associada ao uso de cloranfenicol pela baixa conjugação com glicuronídeos, por redução na atividade da glicuroniltransferase (KEARNS et al., 2003). Após maturação das enzimas, o fluxo sanguíneo hepático, os sistemas de transporte hepático e a capacidade funcional do fígado são fatores importantes para a determinação da posologia (BARTELINK; RADEMAKER; SCHOBEN, 2006). A expressão da beta-glicuronidase envolvida na eliminação fecal de fármacos aumenta até os três anos de idade. Além disso, no recém-nascido, a secreção biliar, essencial para eliminação de compostos endógenos e xenobióticos, é incompleta (ALCORN; MCNAMARA, 2003).

Ao nascimento, os mecanismos de depuração renal estão comprometidos (ALCORN; MCNAMARA, 2003). A maturação da função renal começa durante a organogênese fetal e se completa no início da infância. A nefrogênese ocorre a partir da nona semana de gravidez e se completa na trigésima-sexta semana de gravidez, seguida de mudanças pós-natais no fluxo sanguíneo renal e intrarrenal. Em prematuros, a nefrogênese incompleta compromete a função tubular e glomerular dos rins (KEARNS et al., 2003). Após o nascimento, a função renal alcança o padrão observado em adultos no primeiro ano de vida (ALCORN; MCNAMARA, 2003). Nas duas primeiras semanas de vida, aumenta a taxa de filtração glomerular em razão do maior fluxo sanguíneo renal (BARTELINK; RADEMAKER; SCHOBEN, 2006). Em prematuros, há valores mais baixos de filtração glomerular e o desenvolvimento durante as primeiras duas semanas pós-parto é mais lento, em comparação a crianças a termo, assim permanecendo até a quinta semana de vida, o que é importante para a estimativa da capacidade de eliminação renal em prematuros. A reabsorção tubular e os processos ativos de secreção tubular podem ser comprometidos por túbulos com tamanho e função limitados, principalmente em prematuros (SILVA, 2010). A maturação desta função leva aproximadamente um ano e o desenvolvimento completo se dá em torno de três anos de idade. A excreção de sódio em neonatos prematuros parece ser inversa à idade gestacional, possivelmente em virtude da imaturidade tubular (BARTELINK; RADEMAKER;

SCHOBEN, 2006). Os rins dos recém-nascidos apresentam capacidade reduzida de excretar ácidos orgânicos fracos como penicilinas, sulfonamidas e cefalosporinas. Valores baixos do pH da urina, em relação aos do adulto, podem aumentar a reabsorção de ácidos orgânicos.

Além das particularidades fisiológicas da faixa etária pediátrica, que propiciam a ocorrência de PRF, outros fatores, como necessidade de doses individualizadas, utilizando vários cálculos de peso, superfície corpórea e idade, criam riscos adicionais de erros. Outro ponto importante é a falta de padronização de dosagens e de formas farmacêuticas, que expõem as crianças ao uso de medicamentos *off-label* (sem aprovação da Anvisa), com necessidade de diluição e administração via sonda, criando riscos adicionais. Estima-se que a prescrição de medicamentos não licenciados seja em torno de 50 a 70% (GLANZMANN et al., 2015). Soma-se a isso, a incapacidade de crianças muito jovens de se comunicarem adequadamente com a equipe de saúde e a alta complexidade dos cuidados, que podem favorecer PRF (ALAGHA et al., 2011; CUNNINGHAM, 2012; MANIAS et al., 2014). Em crianças internadas em unidade de terapia intensiva (UTI), a necessidade de restrição hídrica e a falta de acesso venoso também podem contribuir para os PRF, pela necessidade de administração simultânea de vários medicamentos em um mesmo acesso venoso, o que pode gerar incompatibilidades físico-químicas (DE GIORGI et al., 2010).

A Medicina Intensiva surgiu em 1946, nos Estados Unidos, a partir da epidemia da poliomielite e do início do uso dos respiradores artificiais, na busca da manutenção da vida dos doentes. Várias tentativas foram feitas para a organização das UTIs, mas somente com o desenvolvimento de certos equipamentos e da terapêutica, tornou-se possível a concretização e execução das unidades de tratamento intensivo. Assim, a UTI foi criada e se mantém com o objetivo de concentrar três componentes críticos: os doentes mais graves, o equipamento técnico mais caro e sofisticado e a equipe multidisciplinar com conhecimento e experiência (CIVETTA, 1998).

A unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) é uma unidade hospitalar para pacientes que necessitam de cuidados intensivos, oferecidos por equipe especializada composta por profissionais de diversas áreas, que objetivam promover assistência qualificada, visando alcançar os melhores resultados e melhor evolução para crianças e adolescentes gravemente enfermos (CIVETTA; TAYLOR, 1988; MARTHA et al., 2005).

Assim, a UTIP trata pacientes com alta complexidade de várias especialidades, como nefropatas, transplantados, cardiopatas, pneumopatas, dentre outros e compara componentes que estão relacionados, como a gravidade da doença, os recursos disponíveis e os desfechos. A mortalidade e o tempo de internação são os desfechos mais utilizados para fins de pesquisa.

Para medir a gravidade, utilizam-se escores de risco de mortalidade e de disfunção orgânica, que estabelecem por meio de escala numérica o risco de morte e o grau de disfunção orgânica. Dessa forma, é possível quantificar objetivamente a gravidade do paciente e estimar a probabilidade de morte, enquanto os escores de disfunção orgânica avaliam a morbidade. Além do uso na atenção à saúde, esses instrumentos também possibilitam analisar e comparar indicadores de qualidade do serviço e auxiliam na pesquisa científica, pois são úteis para agrupar os pacientes de acordo com a gravidade das doenças, medir a eficácia da terapêutica, avaliar protocolos e comparar serviços de diferentes regiões e países (EUGENIE et al., 2008; MARTHA et al., 2005; CARLOTTI et al., 2016).

O Pediatric Risk of Mortality (PRISM) foi obtido a partir do Physiologic Stability Index (PSI) e validado em 1988 por Pollack et al., possibilita o cálculo do risco de morte de cada paciente durante a internação na UTIP por meio de fórmula matemática a partir de 14 variáveis fisiológicas medidas rotineiramente. É usado na faixa etária pediátrica, excluindo-se os recém-nascidos, e possui excelente desempenho discriminatório e preditivo. Além de avaliar o risco de morte, o PRISM permite a criação de critérios de triagem para admissão e alta da UTIP (POLLACK et al., 1988).

Em pediatria, o Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) é o escore de disfunção orgânica mais utilizado e com maior poder de discriminação. O número máximo de pontos para um órgão é 20 e o escore PELOD máximo é 71 (LETEURTRE et al., 2003).

Crianças e adolescentes gravemente doentes necessitam da assistência de uma equipe multidisciplinar adequadamente treinada, que inclui o farmacêutico clínico. Este precisa de qualificação e treinamento, com conhecimentos de farmacocinética, farmacodinâmica e fundamentos clínicos e humanísticos que permitirão um adequado acompanhamento farmacoterapêutico. Muitas vezes, o profissional farmacêutico tem oportunidade de identificar e intervir nos PRF aumentando a segurança na utilização de medicamentos (BHATT-MEHTA et al., 2012).

Se não houver intervenções, os PRF podem comprometer a eficácia da farmacoterapia e contribuir para o aumento da morbimortalidade, do tempo de hospitalização e da permanência em UTI, aumentando, conseqüentemente, os custos com a saúde (WESTERLUND; MARKLUND, 2009; DE GIORGI et al., 2010; CUNNINGHAM, 2012; MANIAS et al., 2014). A literatura recente relata que 2 a 5% de todas as admissões hospitalares sofrem de algum tipo de PRF (WESTERLUND; MARKLUND, 2009).

Um trabalho de revisão estimou que 5 a 27% de prescrições pediátricas continham algum tipo de erro de prescrição, dispensação e administração (GLANZMANN et al., 2015).

De acordo com o *Institute of Medicine* (IOM) dos Estados Unidos, cerca de 7.000 mortes ocorrem anualmente relacionadas a medicamentos, representando uma estimativa de custo associado de US\$77 bilhões/ano (WESTERLUND; MARKLUND, 2009). Nesse contexto, organizações de certificação como a *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organization* (JCAHO, 2005), defendem a ideia de que são necessárias estratégias para evitar erros de medicação e PRMs, como a criação do serviço de farmácia clínica (OKUMURA; DA SILVA; COMARELLA, 2016).

A farmácia clínica é definida pela *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP) como uma área das ciências da saúde na qual o farmacêutico provê cuidados para otimizar a terapia medicamentosa e promover a saúde, prevenindo doenças. O farmacêutico clínico contribui para geração de novos conhecimentos e avanços na qualidade de vida e na saúde, participando da seleção, modificação e monitoramento da farmacoterapia junto à equipe multiprofissional de saúde. A estimativa é de que para cada US\$1,00 investido na farmácia clínica US\$4,81 foram ganhos em redução de custos e outros benefícios econômicos (ALJBOURI et al., 2013; PRESLASKI et al., 2013).

Segundo Preslaski et al. (2013) o farmacêutico avalia e verifica a prescrição, a dispensação e a administração medicamentosa, além de observar as condições clínicas do paciente, sugerindo ajustes de doses, melhorando a farmacoterapia, e monitorando e prevenindo eventos adversos. Ainda, acompanha exames laboratoriais e provê informações sobre os medicamentos, sem, contudo, perder de vista a questão econômica relacionada à terapia (FERRACINI et al., 2011; PRESLASKI et al., 2013). Este estudo relata que o farmacêutico contribuiu para redução em 66% dos efeitos adversos evitáveis. Estes se associam ao aumento de permanência hospitalar em 1,9 dias, com consequente aumento da mortalidade (FERRACINI et al., 2011).

Nos Estados Unidos, a farmácia clínica foi caracterizada nos anos 60, compreendendo atividades visando à maximização da terapia e minimização de riscos e custos, promovendo o uso seguro e racional de medicamentos (FERRACINI et al., 2011). No Brasil a RDC 7, de 24 de fevereiro de 2010 e a portaria 930, de 10 de maio de 2012 do Ministério da Saúde, preveem como padrões mínimos para funcionamento das UTIs, dentro dos requisitos de recursos humanos, que deve ser garantido por meios próprios ou terceirizados, a assistência farmacêutica à beira leito, visando a redução de riscos e minimização de eventos adversos relacionados a medicamentos e insumos farmacêuticos (BRASIL, 2010; 2012).

Recentemente, o Conselho Federal de Farmácia publicou a Resolução CFF nº585/2013 (BRASIL, 2013), que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e

embasa legalmente o acompanhamento farmacoterapêutico, incorporando o conceito do *Pharmaceutical care* ou cuidado farmacêutico em todos os níveis de atenção à saúde, incluindo os hospitais. Neste contexto, o farmacêutico atua com o foco no paciente, promovendo o uso racional de medicamentos. Além disso, participa da equipe multidisciplinar no planejamento e na avaliação da farmacoterapia, analisando as prescrições e realizando intervenções com o propósito de auxiliar na seleção, adição, substituição, ajuste ou interrupção da farmacoterapia do paciente. Participa e promove discussões de casos clínicos de forma integrada com os demais membros da equipe de saúde (BRASIL 2013). Sobre a aplicabilidade da farmácia clínica, vários trabalhos relatam benefícios consideráveis acerca da atuação do farmacêutico clínico. Segundo LaRochelle, Glaly e Creel (2012), dentre as intervenções mais recomendadas estavam as relacionadas ao ajuste de dose e aquelas sobre a farmacocinética dos medicamentos utilizados em UTIP, sendo que 98% das intervenções foram aceitas pelas equipes médicas, com custo salvo anual estimado em 119.700 dólares.

Em um estudo realizado em hospital terciário de grande porte no Brasil, os autores concluíram que a farmácia clínica demonstrou impacto positivo em relação ao número de intervenções realizadas, promovendo o uso racional de medicamentos e a segurança do paciente. O farmacêutico foi inserido e garantiu seu espaço junto à equipe multidisciplinar e no processo de segurança do paciente dentro da instituição. As principais intervenções realizadas pelo farmacêutico foram com relação à dose, compatibilidade, interação medicamentosa, utilização de medicamentos via sonda, vias de administração, aprazamento e diluição dos medicamentos (FERRACINI et al., 2011).

Ainda, Fernández-Llamazares et al. (2013), em trabalho realizado em hospital pediátrico, evidenciaram que a principal recomendação feita pelos farmacêuticos esteve relacionada com erros da dose, com 306 casos com repercussões significantes (12 casos fatais). A aceitabilidade das intervenções foi de 95,4%, destas, 64,7% mostraram um impacto na saúde dos pacientes. A conclusão do estudo ressalta a importância da participação do farmacêutico na detecção dos erros de dose, colocando-o como elemento principal na prevenção dos erros de prescrição, assegurando que as crianças recebam fármacos seguros e efetivos.

No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), o trabalho de farmácia clínica nasceu de uma parceria com a Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FCFRP-USP) ainda na década de 1990. Depois, com a criação do Centro de Pesquisas em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (CPAFF-USP) implantou-se em

2011 o serviço de Farmácia Clínica na Neurologia, com um farmacêutico contratado pelo FCFRP-USP e um farmacêutico do HCFMRP. Em 2013 visando à expansão do serviço de farmácia clínica, iniciou-se o projeto de implantação do farmacêutico clínico no Centro de Terapia Intensiva- Pediátrico (CTI-P) do HCFMRP, sendo que o início do serviço se deu em fevereiro de 2014. Nessa mesma época, iniciou-se o serviço de farmácia clínica na Unidade Especializada em Tratamento de Doenças Infecciosas (UETDI) da mesma instituição.

No final de 2014, foi iniciado o serviço de farmácia clínica no Centro de Terapia Intensiva-Adulto, e mais recentemente, iniciou-se a farmácia clínica na unidade de Oncologia. Para avaliar o trabalho em cada local foram criados indicadores, em que cada farmacêutico registra suas intervenções e a adesão das mesmas pelo corpo clínico. No último ano, esses indicadores demonstraram uma adesão do corpo clínico de 80 a 100% de todas as intervenções realizadas.

As principais intervenções do farmacêutico clínico durante o acompanhamento farmacoterapêutico são: informações sobre medicamentos e identificação de interações medicamentosas, monitoração terapêutica, principalmente dos medicamentos de baixo índice terapêutico, reconciliação medicamentosa, ajustes de doses pela função renal, ajustes de horários e orientação junto à equipe de enfermagem quanto às incompatibilidades físico-químicas e diluição de medicamentos.

Trabalhos agregam ainda, além da contribuição relacionada à utilização dos fármacos, a redução dos custos da farmacoterapia. Saokaew, Maphanta e Thangsomboon (2009) concluíram que a participação do farmacêutico aumentou o custo salvo e o custo evitável dos fármacos, e que as principais intervenções envolveram a utilização de antimicrobianos.

Os custos com assistência à saúde estão aumentando a cada ano, e considerando que os gastos com medicamentos representam uma grande parcela dos custos dentro das instituições hospitalares, é necessário compreender como recursos limitados podem ser utilizados de maneira mais eficiente e efetiva. A avaliação da efetividade clínica de qualquer nova intervenção de assistência à saúde, inclusive de medicamentos, é fundamental para determinar seu papel na prática clínica. No caso das intervenções farmacêuticas, a farmacoeconomia tenta medir se o benefício adicionado por uma intervenção compensa o custo adicionado pela mesma. A farmacoeconomia foi definida como sendo a descrição e a análise dos custos da terapia farmacêutica para os sistemas de assistência à saúde e para a sociedade. Ela identifica, mede e compara os custos e as consequências de produto e serviços farmacêuticos (RASCATI, 2010).

Existem quatro tipos básicos de estudos farmacoeconômicos: análise de minimização de custos, análise de custo-efetividade, análise de custo-utilidade e análise de custo-benefício.

Os custos são categorizados em custos diretos médicos, que são os custos mais fáceis de serem medidos. Envolvem insumos médicos utilizados diretamente para prestar o tratamento como medicamentos e exames. Os custos diretos não médicos são custos dos pacientes e das famílias que estão associados ao tratamento como transporte e refeições. Os custos indiretos envolvem custos que resultam da perda da produtividade em virtude da doença como perda de produtividade e morte prematura. Os custos intangíveis incluem custos de dores e sofrimento, como consequências da doença, sendo difícil medir esse tipo de custo (RASCATI, 2010).

Vários modelos de avaliação têm sido desenvolvidos e aplicados com o objetivo de mensurar o impacto econômico das intervenções farmacêuticas. Embora muitos autores concluam que ainda são necessários estudos no sentido da avaliação de custos, existe uma tendência em calcular os custos salvos e os custos evitados (SAOKAEW; MAPHANTA; THANGSOMBOON, 2009; WESTERLUND; MARKLUND, 2009; ALJBOURI et al., 2013).

O custo salvo é o cálculo baseado na diferença entre a terapia anterior e a terapia após a recomendação do farmacêutico. Por exemplo, o paciente estava recebendo ceftazidima, 1 g a cada 8 horas, para tratamento de *Pseudomonas aeruginosa*. Três dias após o início do tratamento, a função renal do paciente piorou e o cálculo do *clearance* de creatinina foi de 16,6 ml/min/1,73 m². O farmacêutico sugere, na sua intervenção, ajustar a dose do antibiótico de acordo com o *clearance* de creatinina para 1 g a cada 24 h. A duração da terapia foi de 7 dias. O custo de cada g da ceftazidima era de US\$ 1,7. Assim o custo salvo da terapia foi de (US\$ 1,7/ 1g x 3 vezes/dia por 7 dias) – [(US\$ 1,7/ 1g 1 vez/dia por 4 dias) + (US\$ 1,7/ 1g x 3 vezes/dia por 3 dias)], ou seja, US\$ 13,6. Isso significa US\$ 13,6 diminuídos ou salvos da terapia. O custo evitado é calculado estimando a probabilidade de uma reação adversa a medicamento acontecer se não houver a intervenção do farmacêutico e os custos evitados com o provável evento (SAOKAEW; MAPHANTA; THANGSOMBOON, 2009).

Apesar da importância bem estabelecida dos serviços de farmácia clínica, nos últimos anos, o Brasil iniciou a implantação de experiências individuais em todo o país, especialmente para pacientes de UTIP, o que levou a resultados interessantes, embora ainda pouco divulgados (OKUMURA; DA SILVA; COMARELLA, 2016).

Estudos recentes descreveram o impacto clínico da implantação dos serviços de farmácia clínica, mostrando também a aceitação das intervenções por parte do corpo clínico. Os autores demonstraram que 74% de todas as variações no tempo de internação foram

associadas a PRMs. No acompanhamento de 53 pacientes, foram detectados 141 PRMs, sendo que 89% de todas as intervenções foram aceitas pelos clínicos (OKUMURA; DA SILVA; COMARELLA, 2016).

Outro estudo publicado recentemente avaliou o impacto do serviço de farmácia clínica em UTIP por 11 anos e concluíram que a inserção do farmacêutico clínico teve associação com a prevenção de eventos adversos e que 79,8% das intervenções foram aceitas pela equipe clínica (TRIPATHI et al., 2015).

O *Failure Mode and Effect Analysis* ou Análise dos Modos de Falha e seus Efeitos (FMEA) é um método de análise de risco não estatístico, crítico, sistematizado, proativo, prospectivo e contínuo de processos, que tem sido recomendado por vários especialistas e órgãos internacionais de acreditação hospitalar como a JCAHO e o *Institute for Safety Medication Practices* (ISMP) e *Canadian Council on Health Services Accreditation* (CCHSA), pela grande quantidade de trabalhos científicos publicados e pelos inúmeros relatos de sucesso obtido (LÓPEZ, 2003; APKON et al., 2004; WETTERNECK et al., 2006; NICKERSON; JENKINS; GREENALL, 2008; LAGO et al., 2012; FERNÁNDEZ-LLAMAZARES et al., 2013). Seu diferencial em relação aos demais métodos de análise de risco e prevenção de erros está no fato de ser executado de forma sistemática para analisar os riscos dos processos antes que os erros aconteçam e minimizar os riscos, desenvolvendo trabalhos de prevenção (LÓPEZ, 2003).

Esse método foi desenvolvido pela NASA (*National Aeronautics and Space Administration*) em 1963, aproximadamente, durante a missão Apollo, e teve como objetivo identificar modos potenciais de falha em sistemas, processos ou serviços, seus fatores causais e, a partir disso, definir ações para reduzir ou eliminar o risco associado a essas falhas. Também tem sido utilizado pelas companhias aéreas e espaciais durante muitos anos para prevenção de falhas. Na indústria automobilística, passou a ser utilizado de forma mais abrangente após 1977 pela *Ford Motors Company*, que traduziu a ferramenta para o português e a utilizou como forma de prevenir a ocorrência de defeitos de seus projetos e processos para a fabricação de automóveis (FERNÁNDEZ-LLAMAZARES et al., 2013).

Além de ser considerado um método de análise de risco, é também citado dentre as ferramentas básicas da qualidade, para identificar melhorias necessárias que reduzirão a chance de eventos adversos não intencionais (FERNÁNDEZ-LLAMAZARES et al., 2013). Esse método possibilita a realização de um grande número de identificações de perigos e riscos em curto espaço de tempo, sem a necessidade de sistemas informatizados complexos, de aplicação de técnicas estatísticas complicadas e de especialistas para a sua aplicação, sendo

também adequado às particularidades de uma organização hospitalar conforme a literatura atual (LÓPEZ, 2003; FERNÁNDEZ-LLAMAZARES et al., 2013).

A experiência em hospital de ensino no Canadá demonstrou que o uso do FMEA foi importante para promover o processo de qualidade dentro da instituição (NICKERSON; JENKINS; GREENALL, 2008). Em outro hospital do Canadá, na UTI, após dois incidentes fatais, a utilização do FMEA ajudou a revisão do processo de prescrição e administração de cloreto de potássio e fosfato de potássio (ESMAIL et al., 2005). Na Califórnia, em hospital com 422 leitos, o FMEA foi utilizado no desenvolvimento de intervenções em busca de melhoria da segurança na administração de medicamento por via endovenosa, especificamente para a administração de dopamina e heparina, reduzindo 50% dos erros (ADACHI; LODOLCE, 2005). Ainda, Wetterneck et al. (2006), utilizaram o FMEA para planejamento e implementação da *Smart Pump*, bomba de infusão intravenosa que visa reduzir os erros de dose, por meio de um software que determina as doses máximas e mínimas permitidas para infusão, em hospital de Wisconsin. Recentemente, Daverio et al. (2015), aplicaram a ferramenta FMEA para melhor caracterizar os erros de prescrição em um hospital na Itália e observaram que a utilização da ferramenta produziu aumento na notificação desses erros, com consequente diminuição de sua gravidade.

A ferramenta FMEA objetiva, portanto, avaliar e minimizar riscos por meio da análise das falhas potenciais (determinação de causa, efeito e risco de cada tipo de falha) e implantação de ações para aumentar a confiabilidade do processo. Na primeira fase, é feito o planejamento, em que são descritos os objetivos e a abrangência da análise (definição do processo a ser analisado), e é formado o grupo de trabalho (equipe com visão multidisciplinar). O trabalho em equipe multidisciplinar é uma das características da ferramenta, responsável por alguns benefícios, como a melhoria da comunicação entre as várias áreas envolvidas no processo e o aumento do conhecimento dos profissionais envolvidos.

Na segunda etapa, é feita a avaliação dos riscos, em que se define: gravidade (G), ocorrência (O) e detecção (D). O índice de risco (IR ou *Risk Priority Number- RPN*), ou seja, a possibilidade de uma variável causar danos será representada pelo cálculo: **Risco = G x O x D**. Esses índices são notas subjetivas e decididas individualmente pelos membros da equipe, com base em seus conhecimentos e vivências profissionais. Os profissionais podem dar notas que vão de 1 a 10, adotando escalas recomendadas pelo método. O cálculo do índice de risco pode ir de 1 a 1000. Quanto maior o índice de risco, maior a urgência de se adotarem ações de prevenção/correção. A título de referência, podemos considerar como itens críticos e/ou

prioritários, aqueles com índice de risco > 125 e com ocorrência, detecção ou gravidade > 7 , isoladamente (LAGO et al., 2012).

Desta forma, diante dos resultados positivos já relatados e da possibilidade de melhoria da qualidade do serviço prestado em nossa instituição, o presente estudo propõe realizar a avaliação sistematizada do processo envolvendo a administração de medicamentos na UTIP e verificar o impacto da atuação do farmacêutico clínico na prevenção dos PRF, no desfecho clínico e nos custos do tratamento.

*O
B
J
E
T
I
V
O
S*

2 OBJETIVOS

Gerais

Descrever o processo de riscos relacionados aos medicamentos e avaliar o benefício da inserção do farmacêutico clínico em um centro de terapia intensiva pediátrico de um hospital universitário do Estado de São Paulo.

Específicos

- Aplicar a ferramenta FMEA no início do estudo para identificar os processos de riscos relacionados aos medicamentos e orientar a priorização das ações específicas da farmácia clínica;
- Descrever as intervenções do farmacêutico clínico, quanto ao tipo e quantidade;
- Descrever a adesão do corpo clínico a estas intervenções;
- Comparar as variáveis demográficas, clínicas e de desfecho entre o grupo com PRF e o grupo sem PRF;
- Descrever a redução de riscos relacionados aos medicamentos, após atuação do farmacêutico clínico junto à equipe;
- Descrever o custo salvo com possíveis PRF.

C

A

S

M

U

É

Í

T

S

O

T

D

I

O

C

S

A

E

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo, observacional e analítico. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local via Plataforma Brasil (Anexo I). Foi aplicado aos participantes que responderam ao FMEA um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo II), e para o estudo com os pacientes foi solicitada a dispensa do mesmo.

Como critérios de inclusão, foram elegíveis para o estudo pacientes de 0 a 18 anos de idade de ambos os sexos, admitidos no Centro de Terapia Intensiva-Pediátrico (CTI-P) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), no período de julho de 2015 a junho de 2016. A amostra foi de conveniência. Foram excluídos os pacientes admitidos com permanência menor do que 24 horas no CTI-P e aqueles que não tiveram o acompanhamento e a avaliação da prescrição pelo farmacêutico clínico.

Inicialmente, foi aplicada, com a colaboração da equipe multidisciplinar, a ferramenta FMEA para identificar os riscos do processo de utilização dos medicamentos e direcionar as prioridades.

O CTIP é composto por 10 leitos e atende cerca de 300 crianças gravemente doentes por ano procedentes de Ribeirão Preto ou encaminhadas de outros serviços da região. Algumas das principais características do serviço incluem a existência da prescrição médica computadorizada, na qual o prontuário médico e as informações clínicas são eletronicamente registrados e podem ser acessados remotamente dentro do hospital por um sistema on-line.

O Serviço de Farmácia Clínica iniciou suas atividades no CTIP em fevereiro de 2014, sendo o farmacêutico clínico contratado para atuar 6 horas por dia, cinco dias da semana.

As atividades da farmácia clínica consistem na participação nas visitas clínicas à beira do leito de 3 a 5 vezes por semana, em conjunto com docentes, médicos assistentes, médicos residentes, equipe de enfermagem e fisioterapeutas, e o acompanhamento farmacoterapêutico, que consiste na análise diária da prescrição médica.

Na avaliação da prescrição o farmacêutico avalia:

- Indicação do medicamento prescrito;
- Dose (se está dentro da dose usual);
- Diluição (se a diluição está correta, se corresponde à concentração indicada);
- Diluente (se o diluente e a quantidade prescritos estão corretos);

- Tempo de infusão (se corresponde ao tempo indicado na literatura);
- Interações medicamentosas;
- Interações físico-químicas;
- Interações medicamento-alimento;
- Reações adversas possíveis.

Para análise das prescrições, o farmacêutico utilizou a literatura (*Trissel's 14 th Ed. Hand book on Injectable Drugs 14 th Ed.*) além de bulas com recomendações dos fabricantes e base de dados disponibilizados na instituição, como *Micromedex* e *Up to date*.

Após a avaliação da prescrição, o farmacêutico clínico identificava os PRF e sugeria as intervenções que eram discutidas com os médicos prescritores, que as aceitavam ou não. O farmacêutico desenvolveu uma ficha de acompanhamento farmacoterapêutico para anotar os dados relacionados ao paciente, prescrição e intervenções (Anexo III). Assim, o farmacêutico realizava a evolução no prontuário do paciente e disponibilizava as informações necessárias aos médicos e à equipe de enfermagem.

Foram consideradas intervenções farmacêuticas quaisquer recomendações que o farmacêutico fazia à equipe médica, relacionadas à modificação ou ao monitoramento da terapia. Foi considerado PRF qualquer problema na prescrição podendo estar relacionado a indicação, dose, frequência de administração, incompatibilidade físico-química, interações medicamentosas e monitoramento que poderiam resultar em um RNM, que geraram intervenções.

As razões de intervenções foram classificadas em 3 tipos:

Relacionadas à Necessidade/Indicação:

Indicação, ambiguidade ou abreviaturas não padronizadas na prescrição; erro causado por falha ou uso inadequado do sistema de prescrição eletrônica; forma farmacêutica prescrita indisponível ou não padronizada; pesquisa farmacêutica (quando a equipe clínica pergunta alguma informação ao farmacêutico). Refere-se ao uso de medicamentos desnecessários ou sem indicação ou a necessidade de utilizar medicamentos para um problema ainda não tratado, ou seja, a inclusão de um medicamento na terapia.

Relacionadas à Efetividade:

Problemas comuns relacionados à efetividade podem estar relacionados a dose insuficiente, falta ou esquecimento da dose de ataque, doses inferiores, tempo de tratamento inadequado, substituição/inclusão necessária à condição do paciente; dose não ajustada pela

função renal, reconciliação medicamentosa, medicamento via sonda (não indicado ou problema com a técnica); incompatibilidade (na mesma solução - injetáveis).

Relacionadas à Segurança:

Dose elevada; alergia documentada à droga prescrita; interação: requer monitoramento; interação: associação contraindicada; monitoração do nível sérico, diluição inadequada; tempo de infusão inadequado.

Além disso, buscou-se compilar os dados demográficos, como sexo, idade, peso e motivo da internação/diagnóstico, taxa de óbito e sobrevida. Foram também registrados o tempo de permanência no CTI-P, o tempo de acompanhamento pela farmácia clínica, a quantidade de prescrições avaliadas pelo farmacêutico clínico e a quantidade de intervenções realizadas. Utilizou-se tabelas no Excel para composição do banco de dados.

Calculou-se também o custo salvo em R\$ com as intervenções realizadas pelo farmacêutico clínico e o custo total do tratamento do paciente utilizando para isso o custo direto com valores dos medicamentos comprados pelo HCFMRP.

Para caracterização das amostras com relação à gravidade dos pacientes foram utilizados o escore de gravidade PRISM e o escore de disfunção orgânica PELOD. Para aplicação desses escores foi utilizada uma ficha, sendo o escore avaliado sempre nas primeiras 24 h de internação (Anexos IV e V).

A aplicação da ferramenta FMEA no início do trabalho seguiu os seguintes passos:

1. Formação da equipe multidisciplinar, que foi composta por:
 - 4 Médicos (2 assistentes e 2 residentes);
 - 5 Farmacêuticos
 - 5 Enfermeiros
 - 5 Técnicos/Auxiliares de Enfermagem
 - 1 Escriturário
2. Reuniões com a equipe multidisciplinar para apresentação da utilização da ferramenta e a descrição dos processos de prescrição, dispensação e administração dos medicamentos com os possíveis riscos ligados aos processos.
3. Determinação dos índices de gravidade (G) do efeito da falha, de probabilidade de ocorrência (O) da causa potencial de falha e de detecção (D) da falha, utilizando as escalas apresentadas nos quadros 1 a 3. O fluxograma da metodologia empregada encontra-se a seguir (figura 1).

Figura 1- Fluxograma da metodologia empregada.

Tabela 1 - Escala de probabilidade de ocorrência da falha

ÍNDICE	OCORRÊNCIA	CRITÉRIOS	POSSÍVEIS TAXAS DE FALHAS
1	<i>Remota ou Inexistente: Quase impossível</i>	<ul style="list-style-type: none"> É mínima a probabilidade de ocorrência, processos semelhantes, de maneira geral, não apresentam este tipo de falha/evento. 	1 em 10000
2 3	<i>Baixa ou relativamente baixa</i>	<ul style="list-style-type: none"> É pequena a probabilidade de ocorrência, processos semelhantes, de maneira geral, não apresentam este tipo de falha/evento. 	1 em 5000
4 5 6	<i>Médio</i>	<ul style="list-style-type: none"> É média a probabilidade de ocorrência, processos semelhantes, de maneira geral, apresentam, ocasionalmente, este tipo de falha/evento 	1 em 200
7 8	<i>Alta probabilidade ou frequente</i>	<ul style="list-style-type: none"> É alta a probabilidade de ocorrência, processos semelhantes, de maneira geral, apresentam com frequência este tipo de falha/evento. 	1 em 100
9 10	<i>Muito alta ou extremamente alta: quase inevitável</i>	<ul style="list-style-type: none"> É muito alta a probabilidade de ocorrência, processos semelhantes, de maneira geral, sempre apresentam este tipo de falha/evento 	1 em 20

Fonte: Joint Commission Accreditation of Healthcare Organizations, 2005

Tabela 2 - Escala de probabilidade de detecção da falha

ÍNDICE	DETECÇÃO	CRITÉRIOS	POSSÍVEIS TAXAS DE FALHAS
1	<i>Muito Alto: certo de detectar</i>	<ul style="list-style-type: none"> Alta probabilidade de detecção. O sistema não permite que o processo continue. 	10 em cada 10
2 3	<i>Alto: Probabilidade alta de detecção</i>	<ul style="list-style-type: none"> Grande probabilidade de detecção. Há tripla checagem em locais diferentes. Grande possibilidade de detecção. Há dupla checagem em locais diferentes. 	7 em cada 10
4 5 6	<i>Médio: Probabilidade moderada de detecção</i>	<ul style="list-style-type: none"> Razoável possibilidade de detecção. Há dupla checagem no mesmo local. Razoável possibilidade de detecção. Há checagem cuidadosa. Razoável possibilidade de detecção. Há checagem com sobrecarga de trabalho. 	5 em cada 10
7 8	<i>Pequeno: probabilidade baixa de detecção</i>	<ul style="list-style-type: none"> Pequena possibilidade de detecção. A checagem é muito rápida. Pequena possibilidade de detecção. Não há checagem. 	2 em cada 10
9 10	<i>Mínimo: quase certo de não detectar</i>	<ul style="list-style-type: none"> Mínima possibilidade de detecção Possibilidade de detecção nula 	0 em cada 10

Fonte: Joint Commission Accreditation of Healthcare Organizations, 2005

Tabela 3 - Escala de gravidade do efeito da falha

ÍNDICE	GRAVIDADE DO EFEITO	CRITÉRIOS
1	<i>Mínimo</i>	<ul style="list-style-type: none"> O efeito da falha pode não ser reconhecido e não comprometer o tratamento ou função, não havendo dano nem aumento da internação e do nível de cuidado.
2 3	<i>Pequeno</i>	<ul style="list-style-type: none"> O efeito da falha pode só ser reconhecido por pessoal altamente capacitado (médicos/enfermeiros), exigindo maior monitoramento, mas pode não comprometer nenhuma função e não causar dano.
4 5 6	<i>Médio</i>	<ul style="list-style-type: none"> O efeito da falha pode causar dano temporário ao paciente, exigindo monitoramento e avaliação especializada. O efeito da falha pode causar dano temporário ao paciente, exigindo monitoramento e avaliação especializada e prolongamento da hospitalização. O efeito da falha pode causar dano temporário ao paciente, exigindo monitoramento e avaliação especializada, uso de antídotos ou aplicação de outros medicamentos para reverter o dano, interferindo no tratamento de base com prolongamento da hospitalização.
7 8	<i>Alto</i>	<ul style="list-style-type: none"> O efeito da falha pode resultar em intervenção para manter a vida do paciente com baixo risco de óbito e de sequelas. O efeito da falha pode resultar em intervenção para manter a vida do paciente com médio risco de óbito e de sequelas, necessitando de monitoramento e medidas especiais em UTI.
9 10	<i>Muito Alto</i>	<ul style="list-style-type: none"> O efeito da falha pode resultar em intervenção para manter a vida do paciente com alto risco de óbito e de sequelas, necessitando de monitoramento e medidas especiais em UTI. O efeito da falha pode resultar em dano permanente de função sensorial, motora, psicológica, ou intelectual, ou pode resultar na morte do paciente.

Fonte: Joint Commission Accreditation of Healthcare Organizations, 2005

Análise Estatística

Os dados foram descritos em mediana (variação) ou número (%). Os pacientes foram divididos em grupos, conforme a ocorrência ou não de PRF. Para as comparações entre os grupos nas variáveis categóricas: número de óbitos e gênero foi utilizado o teste exato de Fisher. Para a comparação das variáveis contínuas: peso, idade, tempo de internação, tempo de acompanhamento, custo total, PRISM, Risco PRISM, PELOD, quantidade de medicamentos, quantidade de medicamentos perigosos e quantidade de medicamentos EV contínuos, foi aplicado o teste U de Mann Whitney. Para comparação entre as categorias diagnósticas foi utilizado o teste qui-quadrado.

Foram utilizados os programas estatísticos Graphpad Prism® 6.0 (Graphpad Software, La Jolla, CA, USA) e SAS 9.2, R 2.15.1(SAS/STAT® User's Guide, Version 9.2, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2008). Os resultados foram considerados significantes quando $p < 0,05$.

*R
E
S
U
L
T
A
D
O
S*

4 RESULTADOS

4.1 Resultados da aplicação do FMEA

Na aplicação da ferramenta FMEA juntamente com a equipe multidisciplinar, foram descritos os processos de prescrição, administração e dispensação de medicamentos, obtendo-se a descrição dos principais problemas potenciais. Foram identificados 75 índices de risco, dos quais 19 foram potencialmente reduzidos com a atuação do farmacêutico clínico, que são demonstrados nas tabelas que se seguem:

Tabela 4 - Índices de risco (IR) no processo de prescrição de medicamentos

Possibilidade de erro	IR
Médico não suspende medicamentos no sistema / recuperação	720
Não existe barreira para a dose / via	640
Não existe link com tabelas doses máximo/mínimo	480
Médico consegue prescrever para paciente de outra enfermaria	480
Sistema de prescrição não barra duplicidade	432
Interações medicamentosas não são sinalizadas no sistema	400*
Não existem alertas no sistema para função renal	400*
Falta de conferência da prescrição pelo R4/médico assistente nos finais de semana	400
Permissão para a prescrição de medicamentos não padronizados	378
Efeitos colaterais e interações importantes não são sinalizados no sistema	336
Não existem as diluições mínimas vinculadas ao sistema	250
Não existe tabela com tempo mínimo de infusão	250
Correção da prescrição manual e repetição dos erros no próximo dia	240
Horários padrões do sistema de prescrição nem sempre são viáveis	240*
Mudanças no horário por vários motivos nem sempre são discutidas com o médico ou o farmacêutico	210*
Sistema não proíbe o “se necessário” para medicamentos de alta vigilância	210
Falta de prescrição de tempo de infusão / diluente	180*
Não existe padronização na prescrição (cada médico prescreve de uma forma)	150
Não existe limite para o “se necessário” de acordo com a posologia do medicamento (h/h)	42
Os parâmetros da nutrição parenteral não são bem definidos no sistema	25
Medicamentos prescritos por unidade	24
Média	316

* Índice de Risco (IR) potencialmente reduzido com a atuação do farmacêutico clínico

Conforme demonstrado na tabela 4, foram identificados 21 índices de riscos relacionados com a prescrição de medicamentos, dos quais 5 foram potencialmente reduzidos após a atuação do farmacêutico clínico, sendo que os principais índices de riscos relacionados ao processo de prescrição que foram reduzidos estão ligados ao sistema informatizado, que apresenta algumas características, como, por exemplo: permissibilidade de recuperação de prescrição, prescrição de medicamentos duplicados, prescrição em horários pré-determinados, prescrição sem informações de diluição ou tempo de infusão, inserção dos medicamentos em ordem aleatória.

A tabela 5 abaixo apresenta resultados relacionados ao processo dispensação de medicamentos.

Tabela 5 - Índices de risco (IR) no processo de dispensação de medicamentos

Possibilidade de erro	IR
Validação da prescrição médica pelo farmacêutico antes da dispensação	640*
Participação do farmacêutico nas discussões multiprofissionais	576*
Não existe acompanhamento do monitoramento das drogas pelo farmacêutico	576*
Não há farmacêuticos em todas as especialidades	512
Não é realizada a reconciliação medicamentosa	512*
Não existe priorização de inclusão de pacientes na Farmácia Clínica	448
Não existe farmacêutico clínico no hospital como um todo	432
Farmacovigilância e detecção dos erros	360
Não existe um Centro de Informação de Medicamentos	360
Falta de integração do sistema de prescrição médica com outros sistemas de apoio à decisão	360
Falta de local adequado para análise das prescrições médicas	343
Não existe manual farmacoterapêutico	300
Estrutura física insuficiente (farmacêutico não fica no andar)	300
Não existe supervisão direta do farmacêutico no processo de dispensação	240
Não existe farmacêutico no período noturno	225
Não é realizada a evolução no prontuário do paciente	192*
Guarda de medicamentos em lugar errado	120
Falta de conferência na distribuição dos medicamentos dispensados	75
Falta de medicamentos	64
Ausência do farmacêutico no setor de psicotrópicos	60
Não existe farmácia satélite	40
Utilização de requisição manual (rosa) com riscos de erros	25
Média	307

* Índice de Risco (IR) potencialmente reduzido com a atuação do farmacêutico clínico

Conforme demonstrado na tabela 5, foram identificados 22 riscos relacionados ao processo de dispensação, dos quais 9 foram potencialmente reduzidos, sendo estes: não existir validação da prescrição médica pelo farmacêutico antes da dispensação, a não participação do farmacêutico nas discussões multiprofissionais, não acompanhamento do monitoramento das drogas pelo farmacêutico, falta de reconciliação medicamentosa, não realização da evolução farmacêutica no prontuário do paciente.

A tabela 6 demonstra os IR relacionados à administração do medicamento.

Tabela 6 - Índices de risco no processo de administração do medicamento

Possibilidade de erro	IR
Médico não suspende medicamentos no sistema / recuperação	720
Não existe barreira para a dose / via	640
Não é realizada a dupla checagem durante o preparo e a administração	640
Medicamentos que possuem estabilidade são jogados fora	560*
Desperdício de medicamentos	512*
Não existe sistema de medicamentos com dose individualizada	512
Médico consegue prescrever para paciente de outra enfermaria	480
Não existe lugar apropriado para o preparo de medicamentos no CTIP	480
Não existe conferência da medicação no momento de entrega no CTIP	480*
Não existe manual de diluição/estabilidade	480*
Falta de estoque de alguns medicamentos na unidade (p.ex., milrinona)	448*
Sistema não barra duplicidade	432
Várias modificações na prescrição médica (manuscritas pelo médico)	420
Na geladeira não existem divisórias de separação dos medicamentos	384*
Falta de espaço físico	384
Não existe tabela de incompatibilidades físico-químicas	384*
Permissão para a prescrição de medicamentos não padronizados	378
Medicamentos prescritos com posologias e observações diferentes	336
Sobrecarga do técnico de enfermagem	320
Falta de identificação nas embalagens abertas "uso comum" líquidos	320
Administração errada de horários "se necessário"	300
Medicamentos de geladeira em cima da pia	288
Medicamentos com frascos e etiquetas idênticos	256*
Sistema não "cruza" alergia e não é identificada na prescrição médica	210
Sistema não proíbe o "se necessário" para medicamentos de alta vigilância	210
Armazenagem em local errado (troca do leito ou divisórias)	180
Várias prescrições	168
Falta de prescrição de tempo de infusão / diluente	60*
Não existe limite para o "se necessário" de acordo com a posologia do medicamento (h/ h)	42
Não há como descrever o motivo das solicitações avulsas	30
Centralização	30
Medicamentos prescritos por unidade	24
Média	347

* Índice de Risco (IR) potencialmente reduzido com a atuação do farmacêutico clínico

Na tabela 6, observou-se que foram identificados 42 índices de risco relacionados ao processo de administração de medicamentos sendo que 9 das situações com maiores índices de risco (*) reduzidos foram: desperdício de medicamentos que possuem estabilidade, falta de conferência da medicação no momento de entrega no CTIP, falta do manual de diluição/estabilidade, falta de alguns medicamentos vitais em estoque na unidade, inexistência de divisórias de separação dos medicamentos na geladeira, falta de tabela de incompatibilidades físico-químicas dos medicamentos, medicamentos com frascos e etiquetas idênticos, falta de informação de tempo de infusão e diluente na prescrição.

4.2 Resultados sócio-demográficos e clínicos dos pacientes

Durante o período do estudo, 321 pacientes foram internados no CTIP, sendo que 162 foram acompanhados pelo farmacêutico clínico. Destes, 99 foram do gênero feminino (61,1%) e 63 foram do gênero masculino (38,9%). O peso dos pacientes variou entre 1,1 e 100,5 Kg com mediana de 8,5 Kg e a idade variou entre 12 dias e 16 anos, com mediana 1 ano.

A mediana do tempo de internação foi de 5 dias, variando de 1 a 223 dias. A mediana do tempo de acompanhamento desses pacientes pelo serviço de farmácia clínica foi de 56,7% do tempo de internação, com mediana de 3 dias, variando de 1 a 216 dias. As principais categorias diagnósticas dos pacientes na admissão foram pós-operatório de cirurgia cardíaca (47,5%), pós-operatório de neurocirurgia (13%), insuficiência respiratória (9,5%) e outros (17,9%). A taxa de óbito dos pacientes incluídos foi de 15%, sendo que a taxa de alta para enfermaria foi de 85%.

4.2.1 Intervenções

O número de prescrições avaliadas no período do estudo foi de 1.586 e a taxa de PRF encontrada foi de 12,42% (95% IC - 10,80 a 14,04). Das 162 crianças acompanhadas pelo farmacêutico clínico, 94 (58%) não sofreram nenhuma intervenção, e 68 (42%) delas sofreram uma ou mais intervenções (figura 2), com média de 1,21 intervenções por paciente.

Figura 2 - Número de intervenções por paciente.

Das 197 intervenções realizadas, 97 % delas (191) foram aceitas pela equipe médica e 3% delas (6) não foram aceitas pela mesma. As razões para não adesão foram principalmente relacionadas à decisão de não realizar o monitoramento do nível sérico de algumas drogas, ou devido a condições clínicas individuais dos pacientes.

As intervenções foram divididas em três tipos: Efetividade, Necessidade/Indicação e Segurança. Segundo a figura 3, as mais frequentes foram relacionadas à necessidade/indicação.

Figura 3 - Relação entre tipo de intervenção e frequência.

Os fármacos que mais apresentaram PRF estão descritos na figura 4

Figura 4 - Frequência de fármacos relacionados a PRF.

4.2.2 Custo Salvo

O custo salvo com as intervenções farmacêuticas no grupo com PRF foi de R\$15.118,73 variando de R\$ 0,40 a R\$3.784,00 (figura 5).

Figura 5 - Custo salvo com as intervenções farmacêuticas.

O valor mediano do custo salvo nas intervenções objetivas foi de R\$ 10,73. O custo total gasto com medicamentos no período do estudo para esses pacientes foi de R\$ 490.323,73. Assim, o custo salvo contribuiu para uma economia de 3% no valor total gasto com os medicamentos.

Observa-se ainda que, na maioria, as intervenções realizadas foram aquelas cujo custo salvo ficou entre R\$ 0,40 e R\$ 500,00, mas esporadicamente, houve intervenções com custo salvo mais expressivo (figura 6).

Figura 6 - Custo salvo por intervenções

Relacionando o custo salvo com os tipos de intervenção, observa-se que as intervenções com maiores custos salvo foram as relacionadas à administração dos medicamentos e ao sistema de prescrição (figura 7).

Figura 7- Custo salvo por tipos de intervenções

Os medicamentos de maior custo salvo estão descritos na tabela 7.

Tabela 7 - Medicamentos de maior custo salvo

Fármaco	Frequência	%	Custo salvo (R\$)	%
Levosimendana	2	1,0	3784,43	27,3
Alprostadi	5	2,5	3166,30	22,8
Micafungina	4	2,0	1792,55	12,9
Tigeciclina	1	0,5	1417,00	10,2
Dexmedetomidina	2	1,0	1119,60	8,1
Vecurônio	2	1,0	768,00	5,5
Cetamina	3	1,5	520,00	3,8
Cefepima	4	2,0	302,70	2,2
Teicoplanina	1	0,5	138,60	1,0

4.2.3 PRISM e PELOD

Na avaliação da gravidade dos pacientes da amostra total, obteve-se valor mediano do PRISM de 3, com variação de 0 a 26 e valor mediano de PELOD de 11, variando de 0 a 30. Na avaliação do risco de mortalidade pelo PRISM a amostra total da população apresentou uma mediana de 1,5, variando entre 0 a 64,6%.

4.2.4 Quantidade de Medicamentos

A quantidade total de medicamentos utilizados pelos 162 pacientes foi de 1689 medicamentos, com uma mediana de 10 medicamentos por paciente, variando de 2 a 29 unidades por pacientes.

4.2.5 Quantidade de Medicamentos Potencialmente Perigosos

A quantidade total de medicamentos potencialmente perigosos utilizados pelos 162 pacientes foi de 600 medicamentos, com uma mediana de 3 medicamentos por paciente, variando de 0 a 11 unidades por pacientes.

4.2.6 Quantidade de Medicamentos Endovenosos Contínuos

A quantidade total de medicamentos endovenosos contínuos utilizados pelos 162 pacientes foi de 463 medicamentos, com uma mediana de 3 medicamentos por paciente, variando de 0 a 9 unidades por pacientes.

4.3 Resultados comparativos

Os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles com problemas relacionados à farmacoterapia (cPRF) totalizando 68 pacientes, e aqueles sem problemas relacionados à farmacoterapia (sPRF), num total de 94 (figura 8). As seguintes variáveis foram comparadas entre os grupos: peso, idade, tempo de internação, tempo de acompanhamento pelo farmacêutico, custo total do tratamento dos pacientes, custo salvo pelas intervenções do farmacêutico, escore de gravidade PRISM, risco de mortalidade pelo PRISM, escore de disfunção orgânica PELOD, quantidade de medicamentos utilizados por paciente, quantidade de medicamentos considerados perigosos utilizados pelo paciente e quantidade de medicamentos pela via endovenosa.

Figura 8 - Diagrama dos pacientes acompanhados e sua separação (cPRF e sPRF).

As principais categorias diagnósticas dos pacientes na admissão estão descritas na tabela 8. A comparação das categorias diagnósticas entre os grupos mostrou que insuficiência respiratória foi mais prevalente no grupo com PRF, enquanto que as categorias PO de cirurgia pediátrica e neurocirurgia foram mais frequentes no grupo sem PRF. Observou-se também que a principal categoria em ambos os grupos foi PO de cardiopatia congênita, correspondendo a 47,5% de toda a amostra.

Comparando-se a taxa de óbito entre os grupos com PRF e sem PRF, observou-se uma taxa de óbito significativamente maior no grupo com PRF (23% versus 8,5%; $p < 0,01$) (tabela 9).

Tabela 8 - Principais categorias diagnósticas dos pacientes na admissão no CTI-P

<i>Diagnóstico</i>	<i>cPRF(n=68)</i>		<i>sPRF(n=94)</i>	
	n	%	n	%
Insuficiência Respiratória	9	13,2	6	6,4
PO cardiopatia Congênita	35	51,4	42	44,6
PO Neurocirurgia	3	4,4	18	19,1
PO cirurgia pediátrica	3	4,4	10	10,6
Neoplasia	3	4,4	4	4,2
Outros	15	22	14	14,9

Valores expressos como n(%)

Tabela 9 - Desfecho dos pacientes (óbito/sobrevida)

<i>Desfecho</i>	<i>cPRF(n=68)</i>		<i>sPRF(n=94)</i>	
	n	%	n	%
Óbito	16	23,5	8	8,5
Sobrevida	52	76,5	86	91,5

Valores expressos como n(%)

4.3.1 *Peso*

Os pacientes do grupo com PRF apresentaram uma mediana de peso de 5,78 Kg, variando de 1,1 Kg a 78 Kg enquanto que no grupo sem PRF a mediana encontrada foi de 10,55 Kg variando de 2,3 a 100,5 Kg, conforme observa-se na figura 9. Houve diferença significativa entre os grupos ($p < 0,0001$).

Figura 9 - Comparação do peso (kg) entre os grupos cPRF e sPRF ($p < 0,0001$).

4.3.2 Idade

A idade mediana dos pacientes no grupo com PRF foi de 10 meses com variação de 12 dias a 14 anos. No grupo sem PRF, a variação foi de 18 dias a 16 anos com mediana de 1,9 anos, conforme representado na figura 10, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,0001$).

4.3.3 Tempo de Internação

Comparando o tempo de internação entre os grupos, obteve-se no grupo com PRF uma mediana de 18 dias, variando de 1 dia a 223 dias, enquanto que no grupo sem PRF a mediana encontrada foi de 3 dias, com a variação de 1 a 63 dias, conforme pode-se observar na figura 11.

Figura 11 - Comparação do tempo de internação (dias) entre os grupos cPRF e sPRF ($p < 0,0001$).

4.3.4 Tempo de Acompanhamento

Os pacientes do grupo com PRF tiveram um tempo de acompanhamento pela farmácia clínica variando entre 1 a 216 dias, com mediana de 11 dias. No grupo sem PRF, o tempo de acompanhamento variou de 1 a 22 dias, com mediana de 2 dias, conforme demonstrado na figura 12.

Figura 12 - Comparação do tempo de acompanhamento pelo serviço de farmácia clínica (dias) entre os grupos cPRF e sPRF ($p < 0,0001$).

4.3.5 Custo Total

Avaliou-se o custo total direto com os medicamentos utilizados na farmacoterapia, observando-se que o grupo com PRF teve custo mediano de R\$ 1.200,00, variando entre R\$ 32,00 a R\$ 71.414,00. O grupo sem PRF apresentou custo mediano de R\$163,00 com variação de R\$ 8,93 s R\$35.618,00 (figura 13).

Figura 13 - Comparação do custo total da farmacoterapia entre os grupos cPRF e sPRF ($p < 0,0001$).

4.3.6 PRISM e PELOD

Na avaliação da gravidade dos pacientes no grupo com PRF, obteve-se valor mediano do PRISM de 4, com variação de 0 a 12 e valor mediano de PELOD de 12, variando de 0 a 30. No grupo sem PRF, a mediana do PRISM foi de 1,5 variando de 0 a 26 e o valor mediano do PELOD foi de 10, variando de 0 a 30 (figuras 14 e 15). Na avaliação do risco de mortalidade pelo PRISM, o grupo cPRF apresentou mediana de 1,9, variando entre 0 e 9,1%, enquanto que no grupo sPRF, a mediana foi de 1,0 com variação de 0 a 64,6%, com $p<0,001$ (figura 16).

Figura 14 - Comparação do escore PRISM entre os grupos cPRF e sPRF ($p<0,001$).

Figura 15 - Comparação do escore PELOD entre os grupos cPRF e sPRF ($p<0,001$).

Figura 16 - Comparação do risco de mortalidade dos pacientes pelo escore PRISM, entre os grupos cPRF e sPRF ($p < 0,001$).

4.3.7 Quantidade de Medicamentos

No grupo com PRF, a quantidade total mediana de medicamentos utilizados foi de 12, variando de 2 a 29 medicamentos por paciente. No grupo sem PRF, a mediana do total de medicamentos utilizados por paciente foi de 8,5, variando de 2 a 23 medicamentos por paciente (figura 17).

Figura 17 - Quantidade total de medicamentos utilizados por paciente entre os grupos cPRF e sPRF ($p < 0,0001$).

4.3.8 Quantidade de Medicamentos Potencialmente Perigosos

A quantidade de medicamentos potencialmente perigosos por paciente no grupo com PRF variou de 0 a 10 (mediana de 5). No grupo sem PRF, a mediana foi de 2,5, variando de 0 a 11 (figura 18).

Figura 18 - Comparação da quantidade total de medicamentos perigosos utilizados por paciente entre os grupos cPRF e sPRF ($p < 0,0001$).

4.3.9 Quantidade de Medicamentos Endovenosos Contínuos

No grupo com PRF, a mediana da quantidade de medicamentos endovenosos contínuos foi de 4, variando de 0 a 9, enquanto que no grupo sem PRF, a mediana foi de 2, variando de 0 a 9 (figura 19).

Figura 19 - Comparação da quantidade total de medicamentos endovenosos contínuos utilizados por paciente entre os grupos cPRF e sPRF ($p < 0,0001$).

D

I

S

C

U

S

S

Ã

O

5 DISCUSSÃO

Na aplicação da ferramenta FMEA a equipe multidisciplinar descreveu os processos de prescrição, dispensação e administração dos medicamentos. Foram encontradas 75 possibilidades de erros relacionadas a todo o processo de utilização de medicamentos no CTIP. Esses achados são semelhantes aos obtidos por Nickerson et al, que aplicaram a ferramenta em um hospital do Canadá e identificaram 78 possibilidades de erros relacionados ao processo de utilização de medicamentos (NICKERSON et al., 2008).

Na descrição de riscos relacionados ao processo de prescrição (tabela 4) identificamos 21 tipos de riscos, sendo que os maiores índices de risco descritos foram com relação a limitações do sistema informatizado, dentre elas, o fato de o sistema não barrar duplicidade de prescrições e a recuperação das prescrições, não sinalizar interações medicamentosas e não possuir alertas para situações patológicas, como alteração da função renal. Tais ocorrências não possibilitaram uma resolução durante o período do estudo, pois representam situações que são dependentes de outros fatores (administrativos, tecnologia da informação e investimentos administrativos) e independem da atuação do farmacêutico.

Outros riscos foram relacionados com um sistema de suporte de decisão no momento da prescrição, como tabelas de diluição, interações medicamentosas, doses máximas e mínimas, esquemas posológicos e aprazamento de horários. Todos estes nortearam a atuação clínica do farmacêutico, que conseguiu reduzir o índice de risco de uma forma geral, disponibilizando tabelas de diluição, padronizando horários e esquemas posológicos e comunicando a equipe das principais interações medicamentosas diariamente, com evolução no prontuário eletrônico do paciente. Lago et al., em um estudo publicado na Itália também encontraram 76 tipos de tipos de riscos identificados em uma UTIP, sendo que 49 deles estavam relacionados ao processo de prescrição (LAGO et al., 2012).

No processo de dispensação de medicamentos, as situações com maiores índices de risco (tabela 5) foram potencialmente reduzidas, pois o farmacêutico clínico passou a analisar as prescrições médicas, participar das visitas multiprofissionais, acompanhar o monitoramento dos fármacos, realizar a reconciliação medicamentosa e evoluir no prontuário do paciente. Com essas atividades, o farmacêutico conseguiu realizar o acompanhamento farmacoterapêutico identificando PRF e impedindo que muitos desses atingissem o paciente.

Os índices de riscos envolvidos no processo de administração representaram 42% de todos os índices de risco identificados (tabela 6). LAGO et al, demonstraram que com a

aplicação da FMEA em um Hospital da Universidade de Pádua, na Itália, com 213 leitos, eles conseguiram reduzir 60% dos maiores índices de risco identificados na UTIP, sendo que 58 % dos riscos nessa unidade estavam relacionados ao preparo e à administração de medicamentos (LAGO et al., 2012).

Os índices de risco potencialmente reduzidos durante o período do estudo foram aqueles diretamente ligados à estabilidade dos medicamentos. A atuação do farmacêutico clínico consistiu em confeccionar e disponibilizar tabelas de estabilidade de medicamentos, baseada na literatura, evitando o desperdício dos medicamentos que possuem estabilidade físico-química e microbiológica. Os medicamentos mais expressivos nesse sentido foram a albumina e os antimicrobianos. O farmacêutico também passou a evoluir as interações físico-químicas no prontuário eletrônico do paciente para visualização da equipe de enfermagem. Apkon et al., em um estudo realizado em um CTIP com 11 leitos durante um ano na Universidade de Yale, nos EUA, também aplicaram a FMEA e após identificar altos índices de risco relacionados a administração dos medicamentos padronizaram a preparação das soluções para infusão contínua e o tempo de infusão das drogas (APKON et al., 2004).

Das 162 crianças acompanhadas pelo farmacêutico clínico, 94 (58%) não sofreram nenhuma intervenção e 68 (42%) delas sofreram mais do que uma intervenção (figura 2), com média de 1,21 intervenções por paciente. Esses dados também são semelhantes aos encontrados por Glanzmann et al. (2015), que relataram que dos 153 pacientes acompanhados, 65 pacientes receberam uma ou mais intervenções.

Esses problemas geraram as intervenções farmacêuticas. Um estudo publicado em 2015 realizado em um hospital pediátrico de Zurique, em período de 10 meses, descreveu sobre análise de erros de prescrições em crianças criticamente doentes e relatou que o farmacêutico clínico analisou 1.129 prescrições e encontrou uma taxa de erro de prescrição de 14%, dados bem semelhantes aos encontrados nesse estudo (GLANZMANN et al., 2015).

A taxa de adesão da equipe clínica às intervenções do farmacêutico clínico nesse estudo ficou em 97%. Okumura et al. (2015) descreveram uma taxa de adesão do corpo clínico às intervenções do farmacêutico clínico de 89%. Ainda, Tripalathi et al. (2015), acompanharam as intervenções clínicas por período de 11 anos em hospital de Minnesota e avaliaram a adesão a 27.773 intervenções, obtendo uma taxa de adesão de 79,8%. Outros estudos recentes também demonstram uma taxa de adesão de 98 a 99%, sendo que o Hospital Israelita Albert Einstein publicou uma taxa de adesão pela equipe médica de 99,5% de todas as intervenções realizadas pelos farmacêuticos clínicos no ano de 2010 (FERRACINI et al., 2011).

Os pacientes acompanhados pela farmácia clínica foram os mais graves, em virtude dos próprios critérios de inclusão. A comparação das categorias diagnósticas dos pacientes na admissão no CTI-P mostra que a insuficiência respiratória correspondeu a 13,2% dos pacientes do grupo com PRF e 6,4% no grupo sem PRF, sendo que casos de recuperação mais rápida, como pós-operatório de neurocirurgia e de cirurgia pediátrica foram mais prevalentes no grupo sem PRF.

A taxa de óbito da unidade, considerando todos os pacientes ficou abaixo de 10% no período do estudo, no entanto, considerando apenas os pacientes acompanhados pela farmácia clínica, em razão da gravidade e complexidade das enfermidades, a mesma se manteve mais alta (em torno de 15%).

O tipo de intervenção mais frequente (35,5%) foi o relacionado à necessidade ou indicação, pois estas incluíram a indicação ou substituição de medicamentos e também as pesquisas solicitadas ao farmacêutico no momento da prescrição. Obteve-se proporções semelhantes das intervenções relacionadas com a efetividade e segurança (figura 3). Krupicka et al. também encontraram dados parecidos, relatando que 28% das intervenções do farmacêutico foram relacionadas a mudanças em doses dos medicamentos prescritos e 26% relacionadas a informações sobre drogas. Notamos assim, que a discussão da farmacoterapia entre médicos e farmacêuticos antes da prescrição pode ser muito eficaz para impedir que PRF atinja o paciente, contribuindo assim para a efetividade e a segurança da terapia (KRUPICKA et al., 2002).

Os fármacos que mais apresentaram PRF necessitando da intervenção do farmacêutico incluíram o fenobarbital, omeprazol, digoxina, vancomicina, fenitoína, enoxaparina, gliconato de cálcio, meropenem e cefepima (figura 4). Outros estudos também demonstraram a associação desses fármacos com PRF.

Esses dados concluem que o farmacêutico clínico precisa priorizar a avaliação da prescrição de pacientes com a utilização de fármacos com baixo índice terapêutico, antimicrobianos e aqueles que necessitam de ajuste pela função renal. Outros fármacos necessitaram de adequação em sua forma farmacêutica por não possuir apresentação apropriada para crianças. Dentre eles, destacaram-se o alopurinol e o ácido ursodesoxicólico, os quais após a sugestão de manipulação do xarope conseguiu-se alcançar o objetivo terapêutico.

Com relação às intervenções relacionadas à dose e à efetividade, essas foram responsáveis por 29,9% das intervenções (figura 3), principalmente ajuste no intervalo de doses dos medicamentos, o que contribuiu para melhora na farmacoterapia, pelas

características farmacocinéticas particulares de cada droga e seu horário de administração. Permitiu também melhor aproveitamento das formas farmacêuticas envolvendo o tempo de estabilidade.

Comparando-se o peso e a idade dos pacientes do grupo com PRF e sem PRF (figuras 9 e 10) é notável a diferença que demonstra que as crianças com baixo peso e com idade menor estão mais sujeitas a sofrer PRF. Isso é explicado por particularidades fisiológicas e farmacocinéticas (MANIAS et al., 2014; GLANZMANN et al., 2015).

A diferença entre o tempo de internação no CTIP também foi significativa entre os grupos (figura 11), sendo maior (18 dias) no grupo com PRF. Em 2016 Okumura et al. também relataram tempo de permanência de 18 dias no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (OKUMURA; DA SILVA; COMARELLA, 2016).

O farmacêutico clínico trabalhou durante cinco dias por semana, cerca de seis horas por dia. Assim, como limitação do estudo, não foi possível avaliar 100% das prescrições de todos os pacientes. Além disso, os pacientes que permaneceram por período menor que 24 horas ou apenas nos finais de semana não foram incluídos no estudo. A mediana de dias de acompanhamento do farmacêutico clínico foi de 11 dias no grupo com PRF e dois dias no grupo sem PRF (figura 12). Encontramos um estudo na literatura que comparando o tempo de acompanhamento do farmacêutico clínico em grupos de pacientes com e sem recomendações na terapia, esse ficou em sete, três e cinco dias, respectivamente (KRUPICKA et al., 2002).

Em um estudo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com 12 leitos de UTIP, ao analisar a correlação entre PRF e tempo de permanência na UTIP, verificou-se que 74% de todas as variações no tempo de permanência hospitalar estiveram associadas a PRF (OKUMURA; DA SILVA; COMARELLA, 2016).

Avaliando o impacto econômico das intervenções do farmacêutico clínico, observou-se que a maior parte delas possui custo evitável difícil de ser mensurado, o qual não foi possível calcular. Na literatura, são poucos os estudos que relatam o custo evitável envolvido com as intervenções do farmacêutico clínico. Krupicka et al. (2002) encontraram custo salvo de U\$1.977,00 durante seis meses de estudo.

Calculamos o custo salvo em 44 intervenções (22,3%), resultando em um total de R\$15.118,73, com valor mediano de R\$ 10,73 por intervenção (figura 5), sendo que a maioria das intervenções obteve custo salvo de até R\$ 500,00 (figura 6). Mesmo considerando somente o custo salvo, conseguiu-se uma economia geral de 3% do valor total gasto com medicamentos.

Ao comparar o custo salvo pelo tipo de intervenção percebeu-se que, embora as intervenções relacionadas à segurança tenham representado 34,5% das intervenções totais, elas constituíram o grupo com o menor custo salvo (figura 7). Isso pode ser explicado pelo fato de que nesse estudo não conseguiu-se calcular o custo evitável. Não é fácil mensurar o custo evitável, pensando nas consequências das interações medicamentosas, se não houvesse a intervenção do farmacêutico clínico. As interações relacionadas à segurança das drogas também são de grande relevância, podendo afetar principalmente o desfecho clínico dos pacientes. Essas intervenções foram principalmente recomendações para a dosagem de nível sérico de fármacos de baixo índice terapêutico, como fenobarbital, fenitoína, digoxina e vancomicina.

Na maioria das vezes, os pacientes estavam com níveis tóxicos e, a partir dessa intervenção, a equipe clínica suspendia esses medicamentos. O custo envolvido nessa intervenção não foi calculado. Estudos demonstram que esse custo precisa ser calculado estimando os gastos com a gravidade das reações adversas e pressupondo o custo de aumento na hospitalização ou na mortalidade (SAOKAEW; MAPHANTA; THANGSOMBOON, 2009).

As intervenções referentes à efetividade estiveram relacionadas principalmente a recomendações sobre a diluição dos medicamentos e sua guarda, aproveitando-os para múltiplas doses, de acordo com a sua estabilidade. Notou-se que as mesmas representaram o tipo de intervenção com maior custo salvo (figura 7). Esses dados demonstram a importância da avaliação da prescrição pelo farmacêutico clínico para diminuir o desperdício dentro de unidades pediátricas, contribuindo para estudos de farmacoeconomia.

As intervenções referentes ao sistema de prescrição foram intervenções realizadas no momento da prescrição, em que os médicos solicitavam a pesquisa farmacêutica como suporte para decisão da prescrição. Surpreendentemente, obteve-se custo salvo significativo com esse tipo de intervenção, correspondendo a 42,7% do custo salvo (figura 7), mostrando a importância da discussão da terapia nas visitas multidisciplinares, pois nesse momento o farmacêutico consegue interagir com o médico e decidir a apresentação e a forma farmacêutica mais viável, antes que a prescrição fosse realizada, aumentando a segurança e o uso racional de medicamentos. Tripalhti et al. (2015) também comprovaram esses dados, ao avaliar retrospectivamente o impacto clínico de 11 anos de intervenções da farmácia clínica.

Os fármacos que apresentaram PRF com maior custo salvo, descritos na tabela 8, representam uma parcela significativa dos gastos com medicamentos nas unidades

hospitalares. Esses itens precisam ser avaliados com mais atenção pelo farmacêutico para a melhor gestão dos recursos, evitando desperdícios.

Para avaliação da gravidade dos pacientes utilizou-se os escores PRISM e PELOD, os quais mostraram que o grupo com PRF apresentou valores mais altos de escores de gravidade, com mediana de 4 para o PRISM, 12 para o PELOD e 1,9 para o risco de morte, enquanto que no grupo sem PRF, os valores medianos observados foram de 1,5, 10 e 1%, respectivamente (figuras 14-16).

Krupicka et al. (2002) encontraram exatamente o mesmo valor de PRISM para o grupo com problemas na farmacoterapia, e La Rochelle et al. (2012) relataram PRISM de 8,36 na sua amostra em um CTIP.

Foram avaliadas a quantidade de medicamentos total, a quantidade de medicamentos perigosos e a quantidade de medicamentos endovenosos prescritos por pacientes e constatou-se que foi significativamente maior no grupo com PRF, com mediana de 12, 5,5 e 4, respectivamente, enquanto que no grupo sem PRF esses valores apresentaram mediana de 8,5, 2,5 e 2, respectivamente (figuras 17-19). Não foram encontrados na literatura estudos comparando essas variáveis em crianças, mas essa diferença é significativa sugerindo-se pensar em critérios de priorização no acompanhamento farmacoterapêutico de crianças gravemente doentes.

Uma das limitações do estudo foi não conseguir mensurar objetivamente o custo evitável e o impacto clínico da atuação do farmacêutico clínico. Além disso, foram encontradas algumas dificuldades na composição da equipe multidisciplinar para aplicação da ferramenta FMEA. Talvez a falta de conhecimento da ferramenta e a sobrecarga de trabalho por parte dos profissionais tenham contribuído para tal dificuldade. Mesmo assim, a ferramenta FMEA mostrou-se eficaz ferramenta da qualidade em descrever os processos de trabalho e riscos relacionados a esses processos.

Notou-se que a participação do farmacêutico clínico contribuiu com a redução do risco relacionado a todo o processo de utilização de medicamentos. O acompanhamento farmacoterapêutico realizado pelo farmacêutico clínico promove a otimização da terapia e contribui para o uso racional e diminuição de custos com medicamentos. O farmacêutico foi incluído com sucesso na equipe multidisciplinar conquistando seu espaço junto à equipe clínica.

As intervenções clínicas foram identificadas quanto ao tipo e a quantidade, e custos salvos, caracterizando e descrevendo o serviço de farmácia clínica e indicando como deve ser implantado em instituições com centro de terapia intensiva pediátrica. Porém, mais estudos

são necessários para avaliar o impacto clínico da atuação do farmacêutico clínico e mensuração dos custos.

C
O
N
C
L
U
S
Õ
E
S

6 CONCLUSÕES

Após a realização do estudo pode-se concluir que a implantação do serviço de farmácia clínica no centro de terapia intensiva pediátrica mostrou impacto positivo na terapia dos pacientes. As intervenções do farmacêutico clínico identificaram e preveniram problemas relacionados à farmacoterapia, promovendo o uso racional e contribuindo para a redução de custos associados à prescrição médica.

*R
E
F
E
R
Ê
N
C
I
A
S*

7 REFERÊNCIAS

- ADACHI, W.; LODOLCE, A.E. Use of failure mode and effects analysis in improving the safety of IV drug administration. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 62, n. 9, 2005.
- ALAGHA, H. Z. et al. Reducing prescribing errors in the paediatric intensive care unit: an experience from Egypt. **Acta Paediatrica**, v. 100, n. 10, p. 169-174, 2011.
- ALCORN, J.; MCNAMARA, P. J. Pharmacokinetics in the newborn. **Advanced drug delivery reviews**, v. 55, n. 5, p. 667-686, 2003.
- ALJBOURI, T. M. et al. Impact of clinical pharmacist on cost of drug therapy in the ICU. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, n. 4, p. 371-374, 2013.
- APKON, M. et al. Design of a safer approach to intravenous drug infusions: failure mode effects analysis. **Quality and Safety in Health Care**, v. 13, n. 4, p. 265-271, 2004.
- BARTELINK, I. H. et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clinical pharmacokinetics**, v. 45, n. 11, p. 1077-1097, 2006.
- BHATT-MEHTA, V. et al. Recommendations for meeting the pediatric patient's need for a clinical pharmacist: a joint opinion of the Pediatrics Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy and the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 33, n. 2, p. 243-251, 2013.
- BRASIL, ANVISA. Resolução RDC nº 7, de 24 de Fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para o funcionamento de unidades de terapia intensiva e dá outras providências. Brasília, 2010.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 930, de 10 de maio de 2012. **Define as diretrizes e objetivos para a organização da atenção integral e humanizada ao recém-nascido grave ou potencialmente grave e os critérios de classificação e habilitação de leitos de Unidade Neonatal no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)**. Brasília, 2012.
- CIVETTA, J. M.; TAYLOR, R. W. **RR Kirby Critical Care**. 1988.
- CARLOTTI, Ana Paula de Carvalho Panzeri; CARMONA, Fabio (Org.). **Rotinas em terapia intensiva pediátrica**. Ribeirão Preto: Blucher, 2015. Cap. 4. p. 55-65.
- CONSENSO, Comité. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). **Ars Pharmaceutica**, v. 48, n. 1, p. 5-7, 2007.
- CUNNINGHAM, K. J. Analysis of clinical interventions and the impact of pediatric pharmacists on medication error prevention in a teaching hospital. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 17, n. 4, p. 365-373, 2012.

- DAVERIO, M. et al. Failure mode and effective analysis ameliorate awareness of medical errors: a 4-year prospective observational study in critically ill children. **Pediatric Anesthesia**, v. 25, n. 12, p. 1227-1234, 2015.
- DE GIORGI, I. et al. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. **Pharmacy world & science**, v. 32, n. 4, p. 520-529, 2010.
- ESMAIL, R. et al. Using Healthcare Failure Mode and Effect Analysis tool to review the process of ordering and administrating potassium chloride and potassium phosphate. **Healthcare quarterly**, v. 8, n. Sp, 2005.
- EUGENIE, D. R. N. et al. Fármacia clínica na Unidade de Terapia Intensiva. **Rev. Pharmacia Brasileira**, 2008.
- FERNÁNDEZ-LLAMAZARES, C. M. et al. Profile of prescribing errors detected by clinical pharmacists in paediatric hospitals in Spain. **International journal of clinical pharmacy**, v. 35, n. 4, p. 638-646, 2013.
- FERRACINI, F. T. et al. Implantação e evolução da farmácia clínica no uso racional de medicamentos em hospital terciário de grande porte. **Einstein (16794508)**, v. 9, n. 4, 2011.
- GLANZMANN, C. et al. Analysis of medication prescribing errors in critically ill children. **European journal of pediatrics**, v. 174, n. 10, p. 1347-1355, 2015.
- JOHNSON, T. N. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. **Toxicology**, v. 192, n. 1, p. 37-48, 2003.
- JOINT COMMISSION ON ACCREDITATION OF HEALTHCARE ORGANIZATIONS et al. **Hospital Accreditation Standards: Standards, Intent: HAS**. Joint Commission , 2005.
- KATZUNG, B. G. et al. **Basic & clinical pharmacology**, Lange Medical Books/McGraw-Hill New York, NY, USA, 2005.
- KEARNS, G. L. et al. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 12, p. 1157-1167, 2003.
- KRUPICKA, M.I. et al. Impact of a pediatric clinical pharmacist in the pediatric intensive care unit. **Critical care medicine**, v. 30, n. 4, p. 919-921, 2002.
- LAGO, P. et al. Use of FMEA analysis to reduce risk of errors in prescribing and administering drugs in paediatric wards: a quality improvement report. **BMJ open**, v. 2, n. 6, p. 1249, 2012.
- LAROCHELLE, J. M.; GHALY, M.; CREEL, A. M. Clinical pharmacy faculty interventions in a pediatric intensive care unit: an eight-month review. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 17, n. 3, p. 263-269, 2012.
- LÓPEZ, M. J. O. Errores de medicación y gestión de riesgos. **Revista española de salud pública**, v. 77, n. 5, p. 527-540, 2003.

- MANIAS, E. et al. Interventions to reduce medication errors in pediatric intensive care. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 48, n. 10, p. 1313-1331, 2014.
- MARTHA, V. F. et al. Comparação entre dois escores de prognóstico (PRISM e PIM) em unidade de terapia intensiva pediátrica. **J. Pediatr. (Rio J.)**, v. 81, n. 3, p. 259-264, June 2005.
- NICKERSON, T.; JENKINS, M.; GREENALL, J. Using ISMP Canada's framework for failure mode and effects analysis: a tale of two FMEAs. **Healthc Q**, v. 11, n. 3, p. 40-6, 2008.
- OKUMURA, L. M.; DA SILVA, D. M.; COMARELLA, L. Relação entre o uso seguro de medicamentos e serviços de farmácia clínica em Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos. **Revista Paulista de Pediatria**, 2016.
- PEREIRA, L.R.L.; FREITAS, O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, 2008.
- PRESLASKI, C. R. et al. Pharmacist contributions as members of the multidisciplinary ICU team. **CHEST Journal**, v. 144, n. 5, p. 1687-1695, 2013.
- RASCATI, K. L. **Introdução à farmacoeconomia**. Artmed Editora, 2010.
- SANTOS, H. et al. Segundo Consenso de Granada sobre problemas relacionados com medicamentos. **Acta Med Port**, v. 17, p. 59-66, 2004.
- SAOKAEW, S.; MAPHANTA, S.; THANGSOMBOON, P. Impact of pharmacist's interventions on cost of drug therapy in intensive care unit. **Pharmacy practice**, v. 7, n. 2, p. 81, 2009.
- SILVA, Penildon. **Farmacologia**. Guanabara Koogan, 2010.
- SIMONS, S. H.; TIBBOEL, D. Pain perception development and maturation. In: **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. WB Saunders, 2006. p. 227-231.
- SOARES, L. et al. Assistência Farmacêutica no Brasil: Política, Gestão e clínica; v.5 Atuação clínica do farmacêutico. UFSC, 2016.
- TRIPATHI, S. et al. Impact of Clinical Pharmacist on the Pediatric Intensive Care Practice: An 11-Year Tertiary Center Experience. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 20, n. 4, p. 290-298, 2015.
- WESTERLUND, T.; MARKLUND, B. Assessment of the clinical and economic outcomes of pharmacy interventions in drug-related problems. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 34, n. 3, p. 319-327, 2009.
- WETTERNECK, T.B. et al. Using failure mode and effects analysis to plan implementation of smart iv pump technology. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 63, n. 16, p. 1528-1538, 2006.

*A
N
E
X
O
S*

ANEXO I - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

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

Ribeirão Preto, 05 de agosto de 2015.

Ofício nº 2750/2015
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 7239/2015

Prezadas Pesquisadoras,

O trabalho intitulado **"AVALIAÇÃO DO IMPACTO DAS INTERVENÇÕES DO FARMACÊUTICO CLÍNICO NA PREVENÇÃO DE PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS EM UM CENTRO DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICO DE HOSPITAL DE ENSINO"** - Projeto de Pesquisa Versão 2 de 29/06/2015, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 412ª Reunião Ordinária realizada em 03/08/2015, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2 de 29/06/2015.

Atenciosamente,

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA

Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras

MÁRCIA REGINA MEDEIROS Malfará

PROFª DRª ANA PAULA DE CARVALHO PANZERI CARLOTTI (Orientadora)

Depto. de Puericultura e Pediatria

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário - Monte Alegre
14048-900 - Ribeirão Preto - SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
PWA-00002733 / RR-50002186 e
Registro Plataforma Brasil / CONEP nº 5448
(016) 3600-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro Participante:

Gostaríamos de convidá-lo a participar como voluntário da pesquisa intitulada **"Avaliação do impacto das intervenções do farmacêutico clínico na prevenção de problemas relacionados a medicamentos em um centro de terapia intensiva pediátrico de hospital de ensino"** o qual se refere a um projeto de mestrado da pesquisadora Márcia Regina Medeiros Malfará pertencente a Divisão de Assistência Farmacêutica do Hospital das Clínicas-FMRP.

O objetivo deste estudo é descrever o processo de riscos relacionados aos medicamentos e avaliar o benefício da inserção do farmacêutico clínico em um Centro de Terapia Intensiva pediátrico de um hospital universitário.

Sua forma de participação consiste em participar, juntamente com uma equipe multidisciplinar formada por médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem e farmacêuticos da aplicação da ferramenta FMEA (Failure Mode and Effect Analysis ou Análise dos Modos de Falhas e seus Efeitos) que é um método de análise de risco não estatístico, sendo uma ferramenta básica de qualidade, onde o objetivo é identificar melhorias necessárias que reduzirão a chance de erros com medicações. Para o uso dessa ferramenta você participará de uma reunião inicial, onde será explicado o uso dessa ferramenta e depois você participará de mais duas reuniões, sendo uma para aplicar a ferramenta e uma para analisar os resultados. Sua contribuição na aplicação dessa ferramenta será com base em seus conhecimentos e vivências profissionais.

Seu nome não será utilizado em qualquer fase da pesquisa, o que garante seu anonimato, e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários.

Não será cobrado nada, não haverá gastos e não estão previstos ressarcimentos ou indenizações. Além disso, a pesquisa não oferece riscos.

São esperados os seguintes benefícios imediatos da sua participação nesta pesquisa: Espero diminuir os índices de risco em todo o processo de prescrição e administração de medicamentos, com impacto no desfecho clínico dos pacientes e redução dos custos do tratamento.

Gostaríamos de deixar claro que sua participação é voluntária e que poderá recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento, ou ainda descontinuar sua participação se assim o preferir, sem penalização alguma ou sem prejuízo ao seu cuidado.

Desde já, agradecemos sua atenção e participação e colocamo-nos à disposição para maiores informações.

Você ficará com uma via deste Termo que será rubricado pela pesquisadora e por você, e em caso de dúvida(s) e outros esclarecimentos sobre esta pesquisa poderá entrar em contato com o pesquisador principal, Márcia Regina Medeiros Malfará pelos telefones: (16) 3602-2292 ou 99118-4418 ou ainda pelo BIP 7247. Ou entre em contato com o CEP pelo telefone: 3602-2228.

Eu _____

RG nº _____ confirmo que a pesquisadora Márcia Regina Medeiros Malfará explicou-me os objetivos desta pesquisa, bem como, a forma de participação. As alternativas para minha participação também foram discutidas. Eu li e compreendi este Termo de Consentimento, portanto, eu concordo em dar meu consentimento para participar como colaborador desta pesquisa.

Ribeirão Preto, _____, de _____ de 2015.

(Assinatura do sujeito da pesquisa ou representante legal)

ANEXO III- Ficha de Acompanhamento Farmacoterapêutico

USP - RIBEIRÃO estudo - ensino - pesquisa	visão de Assistência Farmacêutica Serviço de Farmácia Clínica CTI Pediátrica ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO			REGISTRO						PESO
				PACIENTE						ALTURA
				IDADE						SONDA ENTERAL ()
				COND. CLÍNICA						NPT ()
				DIAS INTERNAÇÃO		DIAS SEGMENTO				DIALISE ()
*** INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS MAIORES ***					*** INTERAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS ***					
					*** MEDICAMENTOS DE USO HABITUAL ***					
*** RAMS/ PRM ***										
*** MEDICAMENTOS ***					*** OBSERVAÇÕES CLÍNICAS DA VISITA ***					
DROGAS VASOATIVAS		Dose:	Horários:							
1)										
2)										
3)										
SEDAÇÃO		Dose:	Horários:							
1)										
2)										
3)										
ANTIHIPERTENSIVOS		Dose:	Horários:							
1)										
2)										
3)										
ELETROLITOS		Dose:	Horários:		*** INTERVENÇÕES/EVOLUÇÃO FARMACÊUTICA ***					
1)										
2)										
3)										
DIURÉTICOS		Dose:	Horários:							
1)										
2)										
ANTIMICROBIANOS		Dose:	Horários:	Data de Início:	Data final:	Microorganismo				
1)										
2)										
3)										
OUTROS		Dose:	Horários:	OUTROS	Dose:	Horários:				
1)				4)						
2)				5)						
3)				6)						

ANEXO IV - FICHA DE APLICAÇÃO DO PELOD

Nome:

Prontuário:

Data:

Observações gerais:

	Scoring system			
	0	1	10	20
Organ dysfunction and variable				
Neurological*				
Glasgow coma score	12–15	7–11	4–6	3
Pupillary reactions	Both reactive	NA	Both fixed	NA
Cardiovascular†				
Heart rate (beats/min)				
<12 years	≤195	NA	>195	NA
≥12 years	≤150	NA	>150	NA
Systolic blood pressure (mm Hg)				
<1 month	>65	NA	35–65	<35
1 month–1 year‡	>75	NA	35–75	<35
1–12 years‡	>85	NA	45–85	<45
≥12 years	>95	NA	55–95	<55
Renal				
Creatinine (μmol/L)				
<7 days	<140	NA	≥140	NA
7 days–1 year‡	<55	NA	≥55	NA
1–12 years‡	<100	NA	≥100	NA
≥12 years	<140	NA	≥140	NA
Respiratory§				
PaO ₂ (kPa)/FIO ₂ ratio	>9.3	NA	≤9.3	NA
PaCO ₂ (kPa)	≤11.7	NA	>11.7	NA
Mechanical ventilation§	No ventilation	Ventilation	NA	NA
Haematological				
White blood cell count (×10 ⁹ /L)	≥4.5	1.5–4.4	<1.5	NA
Platelets (×10 ⁹ /L)	≥35	<35	NA	NA
Hepatic				
Aspartate transaminase (IU/L)	<950	≥950	NA	NA
Prothrombin time¶ (or INR)	>60	≤60	NA	NA
	(<1.40)	(≥1.40)		

PaO₂=arterial oxygen pressure. FIO₂=fraction of inspired oxygen. PaCO₂=arterial carbon dioxide pressure. INR=international normalised ratio. *Glasgow coma score: use lowest value. If patient is sedated, record estimated Glasgow coma score before sedation. Assess patient only with known or suspected acute central nervous system disease. Pupillary reactions: non-reactive pupils must be >3 mm. Do not assess after iatrogenic pupillary dilatation. †Heart rate and systolic blood pressure: do not assess during crying or iatrogenic agitation. ‡Strictly less than. §PaO₂: use arterial measurement only. ¶Percentage of activity. PaO₂/FIO₂ ratio, which cannot be assessed in patients with intracardiac shunts, is considered as normal in children with cyanotic heart disease. PaCO₂ may be measured from arterial, capillary, or venous samples. Mechanical ventilation: the use of mask ventilation is not counted as mechanical ventilation.

Table 1: **PELOD scoring system**¹²

ANEXO V - PEDIATRIC RISK OF MORTALITY (PRISM)

Variável	Valores	Escore
PA sistólica (mmHg)	<u>Lactentes</u> 130-160 150-200	<u>Crianças</u> 2
	55-65	65-75
	>160	>200
	40-54	50-64
	<40	<50
PA diastólica (mmHg)	<u>Todas as idades</u> >110	6
Frequência cardíaca (bpm)	<u>Lactentes</u> >160	<u>Crianças</u> >150
	<90	<80
Frequência respiratória (rpm)	<u>Lactentes</u> 61-90	<u>Crianças</u> 51-70
	>90	>70
	Apnéia	Apnéia
PaO ₂ /FiO ₂ *	<u>Todas as idades</u> 2	
	<200	3
PaCO ₂	<u>Todas as idades</u> 1	
	>65	5
Escala de Coma de Glasgow**	<u>Todas as idades</u> <8	6
Pupilas	<u>Todas as idades</u> Desiguais ou dilatadas	4
	Fixas e dilatadas	10
TP/TTPA	<u>Todas as idades</u> 1,5 x controle	2
Bilirrubina total (mg/dl)	<u>> 1 mês de idade</u> >3,5	6
Potássio (mEq/l)	<u>Todas as idades</u> 3,0-3,5	1
	6,5-7,5	1
	<3,0	5
	>7,5	5
Cálcio	<u>Todas as idades</u> <u>Iônico(mmol/l)</u> 0,8-0,85	<u>Total (mg/dl)</u> 7,0-8,0
	1,3-1,5	12,0-15,0
	<0,8	<7,0
	>1,5	>15,0
Glicose(mg/dl)	<u>Todas as idades</u> 40-60	4
	250-400	4
	<40	8
	>400	8
Bicarbonato (mEq/l)	<u>Todas as idades</u> <16	3
	>32	3

Variáveis não medidas são consideradas normais. PRISM da admissão deve ser realizado entre 8-31 horas de internação na UTI. * Não pode ser avaliado em pacientes com shunts intracardíacos ou insuficiência respiratória crônica. ** Não pode ser avaliado em pacientes com sedação iatrogênica, paralisia, anestesia, etc.