UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO
FABIANA ANGELO MARQUES CARIZIO

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

Ribeirão Preto
2019

FABIANA ANGELO MARQUES CARIZIO

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

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

Área de concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis
Leira Pereira

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

Ribeirão Preto

2019

RESUMO

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

1 INTRODUÇÃO

1.1 Farmácia Clínica e Farmacovigilância

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.2 Reação Adversa a Medicamento

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.3 Idosos e suas particularidades

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1.4 Unidade de Terapia Intensiva e atuação do farmacêutico clínico

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

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

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

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

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

Os níveis incluem as seguintes atividades:

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

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

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

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

1.5 Justificativa

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

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

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

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

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

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

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

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

5 CONCLUSÕES

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

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

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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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