

C492477
R966363
02/02/99

Francisco Albano de Meneses

Uso de Fármacos em Unidade de Tratamento Intensivo e seu Potencial Iatrogênico

**Dissertação apresentada ao
Curso de Pós-Graduação em Farmacologia
da Universidade Federal do Ceará
como requisito parcial para obtenção de
grau de mestre**

FC-00006146-3

Fortaleza - Ceará - Brasil

1998

tese
845.1
M499u
1998

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

UFC	BIBLIOTECA UNIVERSITÁRIA
Nº. R 966363	
02 / 02 / 99	

M499u Meneses, Francisco Albano de

Uso de fármacos em Unidade de Tratamento Intensivo e seu potencial iatrogênico / Francisco Albano de Meneses. - Fortaleza, 1998.

xxiii, 147f. : il.

Orientadora: Prof Dra Helena Serra Azul Monteiro.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará

Dissertação: Mestrado em Farmacologia. Departamento de Farmacologia.

1. Fármacos - utilização. 2. Farmacoepidemiologia. 3. Terapia intensiva. 4. Iatrogenia. I. Título.

CDD 615.58

Esta dissertação foi submetida como parte dos requisitos necessários a obtenção do Grau de Mestre em Farmacologia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e encontra-se a disposição dos interessados na Biblioteca Central do Centro de Ciências da Saúde da referida Universidade.

Francisco Albano de Meneses

Dissertação defendida e aprovada no dia 27 de Novembro de 1998

Prof Dra Helena Serra Azul Monteiro

Orientadora

Prof Dr Aldo Ângelo Moreira Lima

Prof Dr Jorge Luiz Nobre Rodrigues

A

Rose,

esposa e companheira dedicada

A

André Luis, Camille e Maria Carolina,

filhos e destinatários de minha fé no futuro

A

Francisca e Edgar (*in memoriam*),

meus pais, lastro de humildade e educação

A

Edmar,

irmão e parceiro de tantas lutas

AGRADECIMENTOS

À Professora Helena Serra Azul Monteiro, do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, pela orientação propiciada em todos os momentos, com saber e serenidade;

Aos Médicos Sílvio Paulo C Rocha Furtado e Cláudio Machado Rocha, diretores, respectivamente, do Hospital Geral de Fortaleza - SUS e Hospital São Mateus, pela aquiescência em permitir a realização desse estudo nas instituições por eles gerenciadas;

Ao Médico Manuel Dias da Fonseca Neto, pelo apoio desinteressado no desenho epidemiológico do estudo ora apresentado;

A Bibliotecária Norma Carvalho Linhares, da Universidade Federal do Ceará, pela sábia e paciente organização das referências bibliográficas;

Ao acadêmico de Medicina Gustavo Rêgo Coelho, pela ajuda na elaboração gráfica.

“Quanto mais se tem a perder, maior e mais cheia de consequência é a opção de levar a sério o chamado de Deus [...] não nos deixemos impressionar pela alegação da necessidade de manter a ordem social [...] que não se trata de ordem, mas de desordem estratificada”

Dom Hélder Câmara (In: O deserto é fértil, 1983)

SUMÁRIO

	Páginas
Lista de figuras	xi
Lista de tabelas	xvi
Lista de abreviaturas	xix
Resumo	xx
Abstract	xxii
1 Introdução	1
1.1 Uso de fármacos	1
1.2 A prescrição de fármacos	1
1.2.1 Segurança	3
1.3 Iatrogenia	4
1.3.1 Iatrogenia hospitalar	5
1.3.2 Iatrogenia farmacológica	5
1.3.2.1 Classificação	8
1.3.2.1.1 Conforme a previsibilidade	8
1.3.2.1.2 Conforme o estágio na cadeia terapêutica	8

1.3.2.1.2.1 Interações medicamentosas	9
1.3.3 Iatrogenia farmacológica hospitalar	13
1.3.3.1 Iatrogenia farmacológica na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI)	14
1.3.3.1.1 O paciente grave	14
1.3.3.1.2 A Unidade de Tratamento Intensivo	15
1.3.3.1.3 Iatrogenia na UTI	16
1.3.3.1.4 Uso de fármacos na UTI	18
1.3.3.1.5 Farmaco-iatrogenia na UTI	19
1.3.3.1.6 Farmaco-iatrogenias mais comuns na UTI	20
1.3.3.1.7 Custos das farmaco-iatrogenias na UTI	23
1.3.3.2 Monitorização e controle das farmaco-iatrogenias hospitalares (e na UTI)	23
2 Objetivo	29
3 Pacientes e método	31
3.1 Critérios de inclusão	32
3.2 Definições	32
3.2.1 Gravidade e disfunção orgânica	33
3.2.2 Parâmetros laboratoriais - referenciais	34
3.2.3 Fármacos	35
3.2.4 Interações medicamentosas	35
3.3 Autorização do estudo	36

3.4 Análise estatística	36
4 Resultados	37
4.1 Características demográficas	37
4.2 Uso de fármacos	43
4.2.1 Uso de fármacos por internação	43
4.2.2 Uso de fármacos por dia	50
4.2.3 Fármacos mais frequentemente prescritos	50
4.3 Interações medicamentosas “droga-droga” potenciais	64
4.4 Correlações	79
5 Discussão	82
5.1 Perfil demográfico	83
5.2 Uso de fármacos	86
5.2.1 Fármacos mais frequentemente prescritos	89
5.2.1.1 Antibióticos	90
5.2.1.2 Vasoativos/inotrópicos	92
5.2.1.3 Analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares	94
5.2.1.4 Anti-ulcerosos	102
5.2.1.5 Broncodilatadores	104
5.2.1.6 Diuréticos	106
5.2.1.7 Anti-hipertensivos	107
5.2.1.8 Trombolíticos e anti-coagulantes	109

5.3 Interações medicamentosas potenciais	111
5.3.1 Interações medicamentosas “droga-droga” potenciais	112
5.3.2 Interações “droga-disfunção/alteração laboratorial” potenciais	115
5.3.3 Interações medicamentosas potenciais e o paciente idoso	117
6 Conclusões	119
7 Referências bibliográficas	121
8 Anexos	145

LISTA DE FIGURAS

Figuras	Páginas
1 - Distribuição pareada (UTI1/UTI2) dos pacientes de acordo com estratos de APACHE II	40
2 - Distribuição pareada (sobreviventes/não-sobreviventes) dos pacientes admitidos a UTI1 conforme estratos de APACHE II	41
3 - Distribuição pareada (sobreviventes/não-sobreviventes) dos pacientes admitidos a UTI2 conforme estratos de APACHE II	41
4 - Distribuição pareada (UTI1/UTI2) dos pacientes sobreviventes conforme oferta estratificada dos fármacos	44
5 - Distribuição pareada (UTI1/UTI2) dos pacientes não-sobreviventes conforme oferta estratificada dos fármacos	44
6 - Distribuição pareada (UTI1/UTI2) dos pacientes com	

menos de 65 anos conforme oferta estratificada de fármacos	45
7 - Distribuição pareada (UTI1/UTI2) dos pacientes com 65 anos ou mais conforme oferta estratificada de fármacos	46
8 - Demanda estratificada de fármacos entre os pacientes sobreviventes admitidos a UTI1 conforme a gravidade	47
9 - Demanda estratificada de fármacos entre os pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI1 conforme a gravidade	47
10 - Demanda estratificada de fármacos entre os pacientes sobreviventes admitidos a UTI2 conforme a gravidade	48
11 - Demanda estratificada de fármacos entre os pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI2 conforme a gravidade	48
12 - Distribuição pareada (UTI1/UTI2) dos pacientes cuja internação durou menos de 8 dias, conforme oferta estratificada de fármacos	49
13 - Distribuição pareada (UTI1/UTI2) dos pacientes cuja internação durou 8 ou mais dias, conforme oferta estratificada de fármacos	49
14 - Fármacos mais frequentemente prescritos (e suas	

respectivas demandas) aos pacientes sobreviventes admitidos a UTI1	60
15 - Fármacos mais frequentemente prescritos (e suas respectivas demandas) aos pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI1	61
16 - Fármacos mais frequentemente prescritos (e suas respectivas demandas) aos pacientes sobreviventes admitidos a UTI2	62
17 - Fármacos mais frequentemente prescritos (e suas respectivas demandas) aos pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI2	63
18 - Incidência estratificada de interações medicamentosas potenciais entre os pacientes admitidos a UTI1, conforme a evolução	67
19 - Incidência estratificada de interações medicamentosas potenciais entre os pacientes admitidos a UTI2, conforme a evolução	67
20 - Incidência estratificada das interações medicamentosas potenciais entre os pacientes admitidos a UTI1, conforme faixas etárias	69
21 - Incidência estratificada das interações medicamentosas potenciais entre os pacientes admitidos a UTI2,	

conforme faixas etárias	69
22 - Interações medicamentosas potenciais de moderada gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes sobreviventes admitidos a UTI1	71
23 - Interações medicamentosas potenciais de moderada gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI1	72
24 - Interações medicamentosas potenciais de moderada gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes sobreviventes admitidos a UTI2	73
25 - Interações medicamentosas potenciais de moderada gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI2	74
26 - Interações medicamentosas potenciais de grande gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes sobreviventes admitidos a UTI1	75
27 - Interações medicamentosas potenciais de grande	

gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI1	76
28 - Interações medicamentosas potenciais de grande gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes sobreviventes admitidos a UTI2	77
29 - Interações medicamentosas potenciais de grande gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI2	78

LISTA DE TABELAS

Tabelas	Paginas
1 - Distribuição dos pacientes conforme o sexo	37
2 - Médias de idade dos pacientes	38
3 - Idade dos pacientes: distribuição estratificada	38
4 - Médias dos escores APACHE II	39
5 - Médias dos escores APACHE II conforme a idade	40
6 - Médias dos tempos de permanência	42
7 - Frequência das disfunções orgânicas/alterações laboratoriais	42
8 - Médias de fármacos por internação, conforme a evolução	43
9 - Médias de fármacos por internação, conforme a idade	45
10 - Médias de fármacos por dia, conforme a evolução	50
11 - Médias de fármacos por dia, conforme a idade	51
12A - Fármacos mais frequentemente prescritos: antibióticos	52
12B - Uso de antibióticos por internação, conforme estratos	53
12C - Fármacos mais frequentemente prescritos: com ação	

cardiovascular	54
12D - Fármacos mais frequentemente prescritos: com ação sobre o sistema nervoso	55
12E - Fármacos mais frequentemente prescritos: com ação sobre o trato digestivo	56
12F - Fármacos mais frequentemente prescritos: com ação sobre o trato respiratório	57
12G - Fármacos mais frequentemente prescritos: com ação sobre a coagulação	58
13 - Fármacos mais frequentemente prescritos, conforme a disfunção/alteração laboratorial	65
14 - Interações medicamentosas potenciais: distribuição	66
15 - Médias de interações medicamentosas potenciais por paciente	66
16 - Médias de interações medicamentosas potenciais, conforme estratos etários	68
17 - Interações medicamentosas potenciais mais comuns	70
18 - Correlações entre APACHE II e número de fármacos	80
19 - Correlações entre APACHE II e número de interações medicamentosas potenciais	80
20 - Correlações entre total de fármacos por internação e número de interações medicamentosas potenciais	81

21 - Correlações entre média de fármacos por dia e número
de interações medicamentosas potenciais

81

LISTA DE ABREVIATURAS

AMIB	Associação de Medicina Intensiva Brasileira
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CIM	Centro de Informação sobre Medicamentos
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
GG	Interações de Grande Gravidade
MG	Interações de Moderada Gravidade
TI	Total de Interações
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

RESUMO

A internação de pacientes em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) está vinculada a demandas de monitorização e tratamento diferenciados. Entre as modalidades terapêuticas, avultam os recursos farmacológicos; propiciadores de benefício e estabilização, por um lado, podem significar iatrogenia, por outro. Essa preocupação se intensifica quando é contemplada a farmacoterapia do doente grave e portador de múltiplas disfunções orgânicas. O objetivo deste trabalho consistiu em traçar um perfil do uso de fármacos em UTI de pacientes adultos, com particular interêsse no potencial iatrogênico respectivo. Procedeu-se a uma análise descritiva e retrospectiva de 200 pacientes admitidos às UTIs do Hospital Geral de Fortaleza - INSS (instituição pública) e Hospital São Mateus (instituição privada), em Fortaleza, Ceará, Brasil. Os pacientes estudados foram distribuídos equitativamente, conforme a instituição e a evolução (sobreviventes e não-sobreviventes). Ambas UTIs admitem pacientes clínico-cirúrgicos, sendo a primeira do tipo fechado, e submetida a um formulário padronizado de fármacos; já a segunda, é do tipo aberto, com escolha e prescrição de fármacos sem restrições. Foram prescritos 201 fármacos genéricos, com demanda significativamente maior na UTI privada.

Houve tendência a prescrição de mais fármacos aos pacientes não-sobrevivente, idosos e portadores de APACHE II superior a 14 pontos. Os antibióticos foram os fármacos mais frequentemente prescritos, seguindo-se de vasoativos/inotrópicos e analgésicos/sedativos/ bloqueadores neuromusculares. Foram registradas 1118 potenciais interações medicamentosas, com predomínio na UTI privada, nos pacientes não-sobreviventes e entre os idosos. Quanto a gravidade, houve nítida supremacia das interações de moderada intensidade (82,47 por cento) sobre as de grande intensidade. Os pacientes admitidos a ambas UTIs submeteram-se, portanto, a polifarmácia e estiveram expostos ao frequente risco de potenciais interações medicamentosas. Registrou-se, porém, uma tendência menos acentuada na UTI dotada de formulário padronizador e com perfil funcional do tipo fechado.

ABSTRACT

Patient admissions to Intensive Care Unit (ICU) are related to differentiated monitoring and treatment demands. Among the therapeutic modalities, the pharmacological resources prevail; benefit and stabilization, on one side, they can mean iatrogeny, for another. This concern intensifies when it is contemplated the pharmacotherapy of the critically ill, and carrier of multiple organic dysfunctions. The objective of this work consisted of tracing a profile of the drugs use in adult patients' ICU, with particular interest in their iatrogenic potentials. A descriptive and retrospective analysis was done in 200 patients admitted in the ICUs of the Hospital Geral de Fortaleza - INSS (public institution) and Hospital São Mateus (private institution), in Fortaleza, Ceará, Brazil. The patients studied were equitably distributed, according to each institution and their evolution (survivors and non-survivors). Both ICUs admit clinical-surgical patients, being the public ICU of the closed type, and submitted to a drug formulary; already the private ICU, it is of the open type, with drugs' choice and prescription without restrictions. Two-hundred-one generic drugs were prescribed, with significantly larger demand in the private ICU. There was a tendency to prescribe more drugs to the non-survivor patients, the elderly and

carriers of APACHE II score higher than 14 points. The antibiotics were the more frequently prescribed drugs, followed by the vasoactive/inotropics, and analgesics/sedatives/neuromuscular blockers. One-thousand-hundred-eighteen potential drug interactions were registered, with prevalence in private ICU, the patients non-survivors and the elderly. Regarding the gravity, there was a clear supremacy of the moderate intensity interactions (82,47 percent) over great intensity interaction one. The patients admitted to both ICUs underwent, therefore, polipharmacy and were exposed to the frequent risk of potential drug interactions. There was, however, a less accentuated tendency in the closed type ICU, endowed with drug formulary.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Uso de fármacos

A utilização de fármacos remonta a alguns milênios antes da era cristã, conforme atestam documentos súmero-assírio-babilônios e egípcios. A evolução ao longo dos séculos seguintes testemunhou avanços e recuos tangentes às doenças, ao prescritor e ao desenvolvimento de fármacos. O contexto que circunscreve a prescrição se reveste de peculiaridades pertinentes a cada um dos determinantes acima referidos, e enseja um halo de preocupação quando se constata que uma **prescrição de fármacos** acontece entre 50% e 70% das consultas, constituindo o procedimento médico mais frequente (MEYER, 1988; ROCHON & GURWITZ, 1997).

1.2 A prescrição de fármacos

A prescrição de um fármaco implica um processo lógico, obedecendo etapas obrigatórias, sob pena de infligir-se a uma pessoa o ônus da não-beneficiência, e, às vezes, da maleficiência - traduzida em morbidade ou, até, letalidade. O

prescritor há-de ter conhecimentos suficientes para escolher fármacos efetivos, individualizando o doente e sua doença. O ensino ordinário versando sobre a prescrição repousa, essencialmente, nos conhecimentos sobre as drogas (ensino droga-centrado), quando mais prudente parece ser o enfoque priorizando o doente (ensino paciente-centrado). Sucinta e didaticamente, a Organização Mundial de Saúde (DE VRIES et al., 1998) preconiza que uma **prescrição racional** obedeça as etapas seguintes:

- i) definição de um diagnóstico (etiológico, sempre que possível),
- ii) especificação do objetivo terapêutico (cura da doença, eliminação/redução da sintomatologia, frenagem ao processo mórbido, ou prevenção de uma doença ou sintomatologia),
- iii) inventário dos grupos farmacológicos efetivos,
- iv) escolha de um grupo efetivo,
- v) escolha do fármaco mais efetivo.

Seguindo um apelo lógico, a escolha final de um fármaco, entre vários de um grupo, deve contemplar os critérios de eficácia, **segurança**, disponibilidade e custo-benefício.

1.2.1 Segurança

A preocupação com a segurança nos serviços oferecidos a uma pessoa (ou comunidade) se faz presente e ganha ênfase, sobretudo, quando há um potencial de complicação inaceitável; tal é o caso na utilização das usinas nucleares e dos aviões. Essa preocupação permeia as atividades médicas, com certeza, há muitos anos, sendo o seu grande referencial o princípio hipocrático “primum non nocere”. As últimas duas décadas testemunharam uma crescente e coletiva inquietação com as complicações advindas dos atos médicos, dando margem a geração de propostas corretivas, mais ou menos pedagógicas (algumas litigiosas). O fenômeno da “malpractice claim” surgiu nesse lastro, assumindo caráter aterrorizante entre os médicos norte-americanos (BUTTERWORTH et al., 1997). Felizmente, ganham projeção, nos dias de hoje, as iniciativas buscando a qualidade total, utilizando medidas estratégicas individualizadas (e não-litigiosas). A busca de segurança no cotidiano médico pode ser traduzida, nos primeiros momentos, na excelência do trabalho individual. Hoje, porém, ganha destaque nas avaliações e propostas corretivas promovidas por algumas especialidades médicas; entre elas, a Anestesiologia e a Medicina Intensiva. Ilustrando essa preocupação, a Society of Critical Care Medicine elaborou o “Task Force on Safety in the Intensive Care Unit” (THE INTERNATIONAL TASK FORCE ON SAFETY IN THE INTENSIVE CARE UNIT, 1993), estabelecendo como sua missão gerar padrões para uma prevenção

custo-efetiva, detecção precoce e tratamento de eventos que possam injuriar os pacientes graves.

1.3 Iatrogenia

Em artigo publicado em 1956, MOSER cunhou a expressão “doenças do progresso médico”, e definiu iatrogenia como doença que não aconteceria se uma terapêutica não fosse aplicada. Um ano antes, BARR alertara para inevitáveis intercorrências atreladas a introdução de procedimentos diagnósticos e terapêuticos, inobstante a correta indicação e os benefícios alvejados. No início do século atual, OSLER (apud BEAN, 1950) já clamava para o uso compulsivo de drogas pelo homem; ironicamente, MOLIÈRE (1673), ainda no século XVII, através de um personagem, dizia que “quase todos os homens morrem de seus remédios, e não de suas doenças”. A complicação iatrogênica tem natureza multifatorial, tornando a correção difícil (MYERS, 1981), face a explosão de conhecimentos, bem como a finitude cognitiva que limita a assimilação dos mesmos. Estatísticas americanas estimam que anualmente cerca de 1,3 milhões de pessoas acidentalmente sofrem alguma forma de iatrogenia, dois terços dos quais secundários a erros de conduta (LEAPE et al., 1993).

1.3.1 Iatrogenia hospitalar

O potencial iatrogênico assume proporções significativamente maiores no contexto hospitalar, pressupondo-se a existência de morbidade avançada, e que exige medidas intervencionistas diagnósticas e/ou terapêuticas (LEFEVRE et al., 1992). Em 1964, SCHIMMEL assinalou que 20 por cento dos doentes admitidos a enfermarias gerais, ao longo de 08 meses, tiveram uma ou mais complicações iatrogenicas. STEEL et al. (1981) acharam que 36 por cento de 815 doentes internados consecutivamente em uma enfermaria geral tiveram uma complicação iatrogênica; sendo que nove por cento tiveram grandes complicações, 20 por cento dos quais evoluíram para o óbito. BRENNAN et al. (1991) relataram a ocorrência de complicações iatrogênicas em 3,7 por cento de 30 121 registros de internação em 51 hospitais americanos; extrapolando para o país (EUA) como um todo, significaria mais de um milhão de pessoas acometidas, culminando com cerca de 180 mil óbitos, anualmente (BATES et al., 1995).

1.3.2 Iatrogenia farmacológica

Os acidentes terapêuticos acompanham o ser humano desde os seus primórdios, manifestando-se mormente nos dias atuais, mercê de uma maior disponibilidade de opções, bem como de variações pertinentes ao doente e ao prescritor (MANIGAND, 1980). Desenvolvidos e prescritos com a finalidade de

beneficiar, os fármacos podem eventualmente ocasionar efeitos lesivos ao paciente. As **farmaco-iatrogenias** assumem graus diversos de severidade (desde formas banais e inespecíficas de morbidade até a falência e o óbito), pleomorfismo de expressão, e simulam doenças afetando qualquer órgão. Nenhum medicamento é atóxico, mesmo que administrado isoladamente (GIUDICELLI & ADVENIER, 1980; HINDERLING, 1988).

As intercorrências farmaco-iatrogênicas são evitáveis, embora se reconheça a dificuldade em fazê-lo (FERNER, 1995). Representam hoje uma grande preocupação para a comunidade que usa, que prescreve, e para a que desenvolve e produz fármacos. A consciência disso propiciou o surgimento de órgãos reguladores e de vigilância, bem como os Centros de Informação sobre Medicamentos (intra- e extra-hospitalares) - CIMs. Os CIMs estão localizados em pontos estratégicos, e são gerenciados por médicos ou farmacêuticos habilitados a esclarecer questões pertinentes ao uso de fármacos, bem como encarregados de promover eventos propiciadores de aprendizado em terapêutica farmacológica (JOSHI, 1997). Mercê do interesse de estudiosos, e da criação e do exercício real dos órgãos mencionados acima, paralelamente ao lançamento de novos fármacos, crescem os registros de epifenômenos adversos secundários a sua utilização. A documentação de farmaco-iatrogenias pós-comercialização de produtos recentemente (ou não) lançados em uso tem dado margem a críticas veementes, com maior ênfase repousando nas seguintes (HINDERLING, 1988; GURWITZ & AVORN, 1991; EDWARDS, 1997):

- 1)pequenas casuísticas, computando não mais de 3 mil doentes;
- 2)a exclusão de grupos etários (crianças e idosos) e de condições especiais (gravidez, simultaneidade com outros fármacos, **pacientes graves**);
- 3)brevidade nos tempos de experimentação (3 anos, em média).

A literatura pertinente às farmaco-iatrogenias é vasta, constituída por documentos emitidos, predominantemente, nos últimos 40 anos, após o registro contundente dos efeitos atribuídos a Talidomida. A casuística disponível versa sobre farmaco-iatrogenias observadas em ambiente hospitalar ou na comunidade, detendo-se, de modo particular, nos registros de prescrição inadequada a populações dotadas de peculiaridades. Entre elas, o paciente hospitalizado em enfermarias gerais (SMITH et al., 1966; DANIELSON et al., 1982; LESAR et al., 1990; BATES et al., 1995) e o paciente idoso (BEERS et al., 1992; WILLCOX et al., 1994; HANLON et al., 1996). Têm, também, motivado pesquisas as impropriedades na prescrição individualizada de psicofármacos (CALIL, 1996), anti-microbianos (BALDY et al., 1984), digitálicos (GROSSMANN et al., 1992) e anti-inflamatórios (SHANKEL et al., 1992).

1.3.2.1 Classificação

1.3.2.1.1 Conforme a previsibilidade

O risco iatrogênico, segundo RAWLINS & THOMPSON (1991), pode ser previsível (tipo A) ou imprevisível (tipo B). O primeiro constitui-se mais importante, porquanto respondendo pela maioria dos casos (70 a 80 por cento), bem como pelo fato de ser coibível. O segundo, inobstante a pequena frequência, preocupa face sua elevada morbi-mortalidade.

1.3.2.1.2 Conforme o estágio na cadeia terapêutica

A cadeia terapêutica contempla as etapas de prescrição, dispensação e administração do fármaco. Enfocando o potencial farmaco-iatrogênico da **prescrição “per se”**, eventos adversos poderão decorrer de:

- 1) escolha errada do(s) fármaco(s);
- 2) dose errada do(s) fármaco(s);
- 3) via-de-administração errada do(s) fármaco(s);
- 4) frequência errada na administração do(s) fármaco(s);
- 5) **interação(ões) com o fármaco (interações medicamentosas;** interesse do presente estudo).

1.3.2.1.2.1 Interações medicamentosas

As últimas três décadas têm contemplado um substancial desenvolvimento de fármacos com potencial (e desejado) benefício, bem como com potencial (e indesejável) risco de malefício. Preocupa, sobretudo, a interação de um fármaco com diversas condições propiciadoras de iatrogenia. Os epifenômenos adversos associados a interações não-desejadas com o fármaco podem ser secundários a alterações na cinética (**interação farmacocinética**) e/ou a alterações na dinâmica (**interação farmacodinâmica**) de uma droga (QUINN & DAY, 1997). Comumente estão vinculadas a idade (mormente, o idoso; **interação droga-idade**), a disfunção orgânica (**interação droga-disfunção**) e polifarmácia (**interação “droga-droga”**).

Interação farmacocinética. Admite-se como tal a interferência na cinética (absorção, distribuição, metabolismo, excreção) de um fármaco, infligidas por outro(s) fármaco(s) ou disfunção orgânica. Sucintamente, as interações farmacocinéticas podem ser assim ilustradas (QUINN & DAY, 1997):

a)interferência com a **absorção de fármacos**: alteração do pH dos fluidos gastrintestinais, alteração no esvaziamento gástrico e na peristalse intestinal, quelação de fármacos; hipoperfusão tissular;

b)interferência na **distribuição de fármacos**: alterações na volemia e na quantidade de proteínas ligadoras;

c)interferência com o **metabolismo de fármacos**: alterações na perfusão hepática; indução ou inibição das Citocromo-P-450;

d)interferência com a **excreção de fármacos**: alteração da taxa de filtração glomerular renal, competição pela secreção tubular renal; alterações no pH urinário.

Interação farmacodinâmica. Acontece quando um (ou mais) fármaco(s) interfere(m) no acoplamento de um fármaco a um sítio receptor ou sistema fisiológico, culminando com potenciação, sinergismo ou antagonismo de ação deste último (QUINN & DAY,1997).

Interação droga-idade. A ocorrência de impropriedades farmaco-terapêuticas no idoso, é amplamente reconhecida e estudada; contudo, a verdadeira magnitude do problema permanece incerta. Sabe-se, porém, que as consequências são suficientes para caracterizá-lo como um dos cinco grandes problemas na conduta do paciente idoso (FINK et al., 1987). Avulta essa preocupação quando se sabe que a população mundial tende a se tornar mais idosa, saltando de 11 por cento em 1980, para 15 por cento ou mais em 2040 (GREENBLAT et al., 1982). Se a prescrição medicamentosa para uma pessoa de qualquer idade exige grandes qualidades, maiores desafios oferecerá um paciente idoso, que requer cerca de três vezes mais fármacos que um mais jovem (ROCHON & GURWITZ, 1995), e cerca de um terço de todos os fármacos prescritos. Ressalte-se que, apesar do potencial farmaco-iatrogênico

sabidamente grande, os protocolos pre-comercialização de fármacos não contemplam o universo dos idosos (GREENBLATT et al., 1982; BUGEJA et al., 1997). A maioria dos estudos pertinentes a farmaco-iatrogenia no idoso considera as alterações degenerativas interferindo na farmacocinética e na farmacodinâmica (GREENBLATT et al., 1982; GREENBLATT, 1989). A farmacocinética do idoso sofre modificações degenerativas, que culminam com disfunção gradual ao nível da absorção ao longo do trato digestivo, redução no volume de distribuição, hipometabolismo, e menor poder de depuração renal. Quanto a farmacodinâmica, sabe-se que a densidade de receptores sofre redução, resultando em respostas maiores ou menores do que as desejadas. Mais complexo ainda, ambos os mecanismos podem simultaneamente acontecer. GURWITZ & AVORN (1991) acreditam, contudo, que a maior incidência de farmaco-iatrogenias entre os idosos se deva ao fato de que consomem mais medicamentos e são mais frequentemente portadores de morbidades que os mais jovens. Face a esses problemas, têm se desenvolvido esforços buscando preveni-los; para isso, painéis de consenso tem originado formulários listando fármacos a serem prescritos, bem como fármacos a serem excluídos (BEERS et al., 1991; MACLEOD et al., 1997). Inobstante, WILLCOX et al. (1994) encontraram em estudo recente 23,5 por cento de 6171 pacientes idosos (vivendo na comunidade) usando fármacos potencialmente inapropriados, 20 por cento dos quais usando dois fármacos.

Interação droga-disfunção orgânica. Podem ser registradas disfunções orgânicas induzidas por doenças, de natureza e intensidade diversas, isoladas ou em concêrto, agudas ou crônicas. Assumem particular preocupação as disfunções simultâneas observadas no paciente grave, cuja manipulação exige a prescrição de múltiplos fármacos; sobretudo, quando as opções terapêuticas trazem consigo uma carga de toxicidade acentuada. A ênfase maior tem recaído sobre o potencial farmaco-iatrogênico observado em pacientes portadores de disfunção hepática, hipoalbuminemia e disfunção renal; em outras palavras, nos mecanismos alterados de metabolismo, transporte e excreção de drogas (ou seus metabólitos).

Interação “droga-droga”. A segurança fica bastante comprometida quando se prescrevem vários fármacos simultaneamente, propiciando um potencial de interação que culmina com uma resposta respectiva desejada ou não (sinergismo, potenciação, antagonismo) (QUINN & DAY, 1997). Há uma boa correlação entre o número de fármacos prescritos e a incidência de reações adversas. MAY et al. (1977) computaram quatro por cento de reações adversas quando até 05 fármacos foram prescritos simultaneamente; esse número saltou para 54 por cento, quando entre 16 e 20 fármacos eram prescritos. Em tórno de sete por cento desses eventos adversos subjaz uma interação medicamentosa (BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM, 1972). Há-de se ressaltar, contudo, que a menção a uma reação adversa potencial não implica necessariamente uma reação adversa real. PUCKETT & VISCONTI

(1971), prospectivamente, registraram 6,2 por cento de eventos reais em um universo de eventos potenciais.

1.3.3 Iatrogenia farmacológica hospitalar

Os eventos adversos associados a utilização de fármacos no contexto hospitalar assumem relevância ante a crescente morbi-mortalidade e aos custos derivados. Números bastante díspares são relatados, refletindo essencialmente as diferentes definições e métodos usados para detecção de tais eventos. A maioria dos estudos enfoca reações observadas em pacientes clínicos, consignando-lhes maior impacto em relação aos cirúrgicos. SCHIMMEL (1964) registrou 51 por cento de reações farmaco-iatrogênicas em sua casuística. SMITH et al. (1966) relataram que 10,8 por cento dos pacientes admitidos a um hospital manifestaram reações a droga. REIDENBERG (1968), após avaliar 86 100 pacientes na Pensilvania, referiu 0,9 por cento de acidentes associados ao uso de fármacos. Em seu estudo de 1981, STEEL et al. constataram que os fármacos foram responsáveis pela maioria das complicações iatrogênicas observadas em seu estudo. CLASSEN et al. (1997) registraram, por sua vez, a cifra de 2,4 por cento de eventos em hospital filiado a Utah School of Medicine.

Pesquisadores de várias procedências se detiveram nos custos decorrentes da farmaco-iatrogenia hospitalar. CLASSEN et al. (1997) estimaram um consumo anual de cerca de 1,56 bilhões de dólares. MELMON (1971), por seu lado,

afirmou que um sétimo dos dias de internação é decorrente de farmacopatogênias.

1.3.3.1 Iatrogenia farmacológica na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI)

1.3.3.1.1 O paciente grave

Ao longo da evolução do ser humano, o binômio saúde-doença tem sido uma característica inexorável que o acompanha, assumindo variações de ordem quantitativa e/ou qualitativa. Apesar dos seus progressos, preocupa sobremaneira o refluxo traduzido por manifestações de doenças com características pleomórficas e de controle gradualmente refratário. Nesse contexto, aparecem as doenças graves, cuja abordagem diagnóstica e terapêutica exige um aparato diferenciado, sob pena de perdas (maior morbidade, evolução para o óbito). Nos primeiros anos deste século, OSLER (apud BEAN, 1950) já dizia que os doentes raramente morrem de sua(s) doença(s) básica(s); sim, das complicações impostas a sua fisiologia, fenômenos contraditórios no doente grave. Igualmente inteligível, o doente se torna grave seguindo uma série de desajustes não devidamente confrontados por sua economia orgânica. Sem dúvidas, inexiste uma nosologia universal, face as peculiaridades de cada organismo, do meio onde se insere, a heterogeneidade de hábitos e costumes, bem como a diversidade de recursos

econômicos e tecnológicos. Genericamente, algumas características se destacam no universo de pacientes admitidos a uma UTI:

- 1) predominantemente idosos,
- 2) portadores de doenças degenerativas em evolução (vasculopatia multiorgânica; em particular, coronariana e cerebral),
- 3) portadores de complicações secundárias ao diabetes,
- 4) portadores de quadros infecciosos avançados, primários ou secundários,
- 5) politraumatizados,
- 6) pós-operatórios complicados, ou pós-operatórios de cirurgias extensas em pacientes com acentuada predisposição a complicações,
- 7) disfunções, secundárias a várias etiologias, de órgãos nobres (pulmonar, cardiocirculatória), instaladas ou potenciais, e que demandam suportes fisiológicos.

1.3.3.1.2 A Unidade de Tratamento Intensivo

Embora a Medicina Intensiva remonte aos primórdios da vida humana, a UTI encontra sua origem apenas nas primeiras décadas do século XX, adquirindo sua personificação de modo inconteste após 1950 (BRYAN-BROWN & CRIPPEN, 1997). A UTI se presta a oferecer benefícios em três níveis: monitorização, terapêutica e suporte fisiológico. A admissão a uma UTI pressupõe que exista um potencial de reversibilidade associado às disfunções (DAWSON, 1993). Conforme a disponibilidade de recursos (da instituição ou

órgão mantenedor), um hospital disporá de tantas UTIs quanto racional, considerando a população que atende, em termos quantitativos e qualitativos (UTI clínica, UTI cirúrgica, UTI pediátrica, UTI neonatal). No tangente ao funcionamento (STROSBERG, 1993), ocorrem dois modelos: **fechado** - cujo controle dos pacientes (admissão, acompanhamento e alta do serviço) cabe ao grupo responsável pela UTI, e **aberto** - onde o controle dos pacientes é atribuição de médicos não pertencentes ao quadro clínico da UTI.

1.3.3.1.3 Iatrogenia na UTI

Singular preocupação assumem os eventos iatrogênicos que acontecem na UTI, tendo-se em conta, por um lado, as pluriexigências diagnósticas, terapêuticas e suportivas impostas por uma economia orgânica fragilizada, e por outro, as demandas de recursos sabidamente vultosos (THE INTERNATIONAL TASK FORCE ON SAFETY IN THE INTENSIVE CARE UNIT, 1993). Os eventos adversos têm a maior probabilidade de causar disfunções severas (FERRARIS & PROPP, 1992; GIRAUD et al., 1993), bem como se associam a um maior obituário (ABRAMSON et al., 1980). FERRARIS & PROPP (1992) concluíram que, após 72 horas de permanência na UTI, 37 por cento dos pacientes tinham alguma complicação iatrogênica, mais comumente observadas naqueles que não obtinham melhora, e geralmente associadas a intervenções farmacológicas. DONCHIN et al. (1995), estudando também pacientes de UTI, encontraram 31 por cento de complicações iatrogênicas, 13 por cento das quais consideradas

sérias. Os pacientes mais graves carecem de maiores intervenções, e assim sofrem maior número de complicações; os idosos e aqueles com disfunção de múltiplos órgãos detêm o maior potencial (STEEL et al., 1981; BECKER et al., 1987; LEAP et al., 1991). A presença e o número de complicações iatrogênicas guardam correlação com morbidade e mortalidade (FERRARIS & PROPP, 1992). Apesar dos erros atribuídos aos equipamentos, a falha humana representa o maior risco e responde por até dois terços das complicações documentadas, sendo o médico o maior responsável (ABRAMSON et al., 1980; WRIGHT et al., 1991; DONCHIN et al., 1995). GIRAUD et al. (1993) encontraram correlação entre iatrogenias na UTI e idade acima de 65 anos, disfunção de dois ou mais órgãos, erros humanos, e sobrecarga de trabalho da enfermagem. CULLEN et al. (1997), por seu lado, concluíram que as UTIs estão mais predispostas a altos riscos porquanto o trabalho ali é intenso, as interações paciente-profissionais são maiores, e a doença grave reduz o poder de defesa do doente.

MCKENNEY & CIVETTA (1997) sistematizaram a iatrogênese na UTI em seis grupos:

- 1)secundária a diagnóstico incorreto,
- 2)secundária a medidas terapêuticas,**
- 3)secundária a um procedimento invasivo,
- 4)secundária a um erro laboratorial,

- 5)secundária a úlcera de decúbito,
- 6)secundária a quedas no hospital.

1.3.3.1.4 Uso de fármacos na UTI

Alguns estudos (CAMPOS et al., 1980; BOUCHER et al., 1990; SMYTHE et al., 1993) têm caracterizado a utilização de fármacos na UTI, salientando-se, porém, as dificuldades comparativas face a heterogeneidade dos enfoques (DASTA, 1994). Tendo em perspectiva o paciente grave, portador de uma ou mais disfunções orgânicas, prescrevem-se-lhe comumente diversos fármacos. Conforme DASTA (1994), cada paciente recebe seis a nove fármacos, diariamente, e oito a 12 fármacos, ao longo da internação; SMYTHE et al. (1993) reportaram, por sua vez, respectivamente, 7,5 e 12,1 fármacos. BATES et al. (1995) constataram que os pacientes internados em UTI demandam 50 por cento mais fármacos que aqueles admitidos às enfermarias clínicas ou cirúrgicas convencionais. Inobstante as peculiaridades das várias modalidades de UTIs, os fármacos mais comumente prescritos incluem antimicrobianos, analgésicos, antagonistas-H₂ e anti-hipertensivos (BOUCHER et al., 1990; SMYTHE et al., 1993; DASTA et al., 1994). O uso racional de fármacos na UTI constitui uma preocupação, tendo-se em conta seu potencial iatrogênico, bem como os custos decorrentes de sua ineficácia. A otimização desse objetivo tem se concretizado efetivamente, utilizando-se a análise sistemática das demandas peculiares de cada serviço.

1.3.3.1.5 Farmaco-iatrogenia na UTI

Computadas a gravidade do doente e a polifarmácia administrada, entende-se quão propícias são as condições a culminar com iatrogenia nos ambientes de UTI (MYERS, 1981; BOUCHER et al., 1990). Embora a maior casuística versando sobre farmaco-iatrogenias contemple pacientes hospitalizados, a ocorrência dos mesmos no interior das UTIs é pouco pesquisada. Existem poucos estudos pertinentes, guardando diferenças metodológicas entre si, e inviabilizando conclusões mais densas (DASTA, 1994). CLASSEN et al. (1991) utilizaram um sistema detector de farmaco-iatrogenias em 648 pacientes, encontrando 701 eventos adversos; um terço dos pacientes experimentaram-nos enquanto internados na UTI. FERRARIS & PROPP (1992) concluíram que os fármacos lideravam, com 38 por cento, a lista de iatrogenias acontecendo em uma UTI; e alertaram para a sua importância como um marcador evolutivo, bem como para seu controle posto que preveníveis. GIRAUD et al. (1993) listaram os erros terapêuticos entre as intervenções mais frequentes que culminaram em grandes complicações iatrogênicas em UTI (21,5 por cento). CULLEN et al. (1997), em estudo multicêntrico, diagnosticaram cerca de duas vezes mais eventos potencialmente adversos associados a um fármaco na UTI que na enfermaria convencional, e cerca de duas vezes mais na UTI clínica que na cirúrgica. Quando tais possibilidades não são cogitadas, podem-se observar consequências potencialmente desastrosas; infelizmente, face a acentuada

gravidade dos doentes internados, os efeitos adversos podem ser interpretados como se fossem primários, determinando prescrições adicionais. O fenômeno da “cascata da prescrição” (ROCHON & GURWITZ, 1997) exige um apurado nível de suspeição do prescritor, considerando-se sempre a possibilidade de que novos sinais e/ou sintomas decorram de um fármaco em uso.

1.3.3.1.6 Farmaco-iatrogenias mais comuns na UTI

Em meio a uma grande quantidade de opções farmacológicas disponíveis, algumas classes são comumente associadas a reações adversas. Essa propensão decorre de suas propriedades intrínsecas (estrito índice terapêutico, por exemplo) e dos desequilíbrios na economia orgânica (disfunções circulatória, hepática e renal). Incluem-se entre os fármacos frequentemente implicados os antibióticos (aminoglicosídeos, beta-lactâmicos, quinolonas), a lidocaína, a fenitoína, a teofilina, os benzodiazepínicos e os bloqueadores neuro-musculares. Alguns fármacos tem sido mais estudados, merecendo os comentários a seguir.

Benzodiazepínicos. A ansiedade e o medo atormentam a maioria dos pacientes graves, sobretudo aqueles internados em uma UTI. Face a isso, os sedativos e ansiolíticos representam os recursos farmacológicos disponíveis, com notoriedade para os benzodiazepínicos (DURBIN, 1994). Sua utilização nesse contexto exige a sensatez da individualização do fármaco e da dose, bem

como a obrigação de considerar-se a possibilidade de uma gama de interações. Seus epifenômenos adversos são potenciados no paciente idoso, hipovolêmico ou com disfunção de múltiplos órgãos. Frequentemente, são registrados a depressão ventilatória e a instabilidade cardiovascular, exigindo prontas medidas reanimatórias.

Bloqueadores neuromusculares. Movidos pela imperativa necessidade de satisfazer as exigências de oxigenação e perfusão tissulares, os intensivistas com frequência recorrem a paralisia neuromuscular, utilizando fármacos bloqueadores da transmissão de impulso nervoso. São condições demandantes típicas os estados hipermetabólicos associados a sepse, ao tétano e as hipoxemias refratárias que exigem suporte ventilatório com total controle da prótese. Existe, porém, no momento uma preocupação universal com a paralisia muscular prolongada pós-uso de bloqueadores neuromusculares (HOYT, 1994). A documentação de vários casos deflagrou estudos buscando esclarecer o real papel desempenhado por aqueles fármacos, resultando, até o momento, na indicação de cautela quanto a seu uso.

Antibióticos aminoglicosídeos. Os antibióticos encontram-se entre os fármacos mais frequentemente utilizados em UTI (DASTA, 1986; BOUCHER et al., 1990), portando um potencial de toxicidade considerável. Dentre eles, os aminoglicosídeos (mormente Gentamicina e Amicacina) dispõem de farto registro de manifestações adversas, predominando a nefro- e a ototoxicidade.

São dignas de relato, também, suas interações com outros fármacos, tais como os bloqueadores neuromusculares aminosteróides (PRIELIPP & COURSIGN, 1994), os antibióticos beta-lactâmicos (QUINN & DAY, 1997) e os diuréticos (QUINN & DAY, 1997). Consideram-se como predisponentes a toxicidade o seu uso prolongado, a disfunção renal e/ou hepática, o choque circulatório, e a idade avançada. Face a essa preocupação, métodos mais fidedignos de monitorização da terapêutica com aminoglicosídeos tem sido pesquisados; sua titulação sérica tem sido postulada, embora ainda não disponha de aceitação consensual (ARMSTRONG et al., 1996). Na mesma perspectiva de auferir segurança, muitos estudos preconizam a administração dos aminoglicosídeos em dose diária única (MARIK et al., 1991), ressaltando-se a preservação de sua eficácia.

Aminofilina. Derivado da Teofilina, indicada na manutenção da patência de vias aéreas, esse fármaco pode interagir com muitos outros e assumir níveis séricos tóxicos. Compete ao prescritor identificar e triar aqueles fármacos que inibem a atividade microsomal das enzimas Citocromo-P-450, responsáveis pela metabolização da Aminofilina. Não percebidas, tais interações resultarão em níveis séricos elevados, traduzidas em manifestações clínicas tais como arritmias cardíacas e crises convulsivas. Os fármacos que mais frequentemente interagem com a Aminofilina são a Cimetidina, a Eritromicina, os beta-bloqueadores e o Verapamil. Face a seu estreito índice terapêutico (e a sua variabilidade interindividual), postula-se cada vez mais a titulação dos níveis

séricos da Teofilina ante a necessidade de reduzir seus efeitos adversos (ARMSTRONG et al., 1996).

1.3.3.1.7 Custos das farmaco-iatrogenias na UTI

Segundo estudos americanos, os custos atribuídos a uma UTI representam 20 por cento do montante hospitalar, gerando um consumo global de cêrca de um por cento do produto nacional bruto (JACOBS & NOSEWORTHY, 1990). Os custos com fármacos “per se” significam seis a nove por cento daquele total, segundo CHRISPIN & RIDLEY (1997); e, segundo DASTA & ARMSTRONG (1988), podem significar até 15 a 40 por cento do custo total com fármacos no hospital. Adicione-se a isso a duplicação da permanência hospitalar infligida por cada evento adverso droga-induzido, e se dimensionará o impacto econômico respectivo (GIRAUD et al., 1993; CLASSEN et al., 1997).

1.3.3.2 Monitorização e contrôle das farmaco-iatrogenias hospitalares (e na UTI)

Ante uma demanda terapêutica exigente e diversificada, imposta por uma nosologia cada vez mais crescente e mutável, mais fármacos se tornam disponíveis, trazendo consigo o potencial de benefícios e riscos ao doente. Compete ao prescritor, em meio a uma gama de possibilidades, administrá-los da melhor forma. Porém, não é facil, sobretudo quando o doente é portador de

múltiplas disfunções orgânicas e requer a prescrição de vários fármacos. Torna-se imperativo, pois, que se vislumbre a linha divisória entre o benefício e o risco, e que diante da inexorabilidade deste se busque sua redução (se possível, o bloqueio). A natureza e a dimensão dos riscos inerentes a um fármaco são multifatoriais; seu entendimento e bloqueio exigem que fontes de informação pertinentes sejam disponíveis. Conforme LEAPE et al. (1995) e LESAR et al. (1997), a farmaco-iatrogenia decorre, essencialmente, do conhecimento insuficiente do prescritor em relação aos fármacos e ao doente. Existem vários trabalhos documentando a ignorância farmacológica. Entre eles, destaca-se o de LOPER et al. (1989), enfocando os conhecimentos pertinentes a sedativos, analgésicos e bloqueadores neuro-musculares: 80 por cento dos médicos consideraram o Diazepam um fármaco analgésico, e cinco por cento afirmaram que o Pancurônio tinha propriedades analgésicas.

Fato inolvidável, a plethora de opções farmacológicas não representa uma preocupação recente. SYDENHAM, já no século XVII, afirmava que “estamos sufocados por uma abundância infinita de medicamentos sempre exaltados e ainda acrescentam um novo”. Em 1939, SOMA WEISS (apud MYERS, 1981) previa que “em dias futuros” o internista disporia de medidas terapêuticas mui poderosas, necessitando de hábeis conhecimentos para uma aplicação correta. Numa tentativa de organização, na década de trinta, os hospitais norte-americanos criaram os Comitês de Farmácia e Terapêutica (KEHOE, 1970), no que foram seguidos pelos ingleses. Nesse contexto, foram oficializados

(porquanto já existentes na prática de alguns hospitais, embora não percebidos como tal) os formulários, mecanismos reguladores dos fármacos a serem oferecidos a uma determinada população. Inobstante os questionamentos da funcionalidade de um formulário (HEILIGENSTEIN, 1996; MIETTINEN & HARTZ, 1997), a realidade mostra que trouxeram consigo, mais que um ímpeto cerceador, o objetivo do consenso racional, derivado do bom-senso de quantos prescrevem um fármaco naquele universo em que é validado (hospital, comunidade) (MA & RHO, 1995; AMERICAN COLLEGE OF PHISICIANS, 1990). Exposta a dimensão do problema, não restrito a comunidades isoladas, a Organização Mundial de Saúde vem, desde 1977, gerando mecanismos voltados para a seleção de fármacos essenciais. Com esse interêsse, editou o Guia Para a Boa Prescrição Médica (DE VRIES et al., 1998), em colaboração com a Universidade de Gronigen.

O American College of Physicians, também consciente do imperativo acima referido, concitou os médicos a aderirem a normas mais racionais de prescrição, através do melhor conhecimento dos fármacos, bem como apelando para os recursos oferecidos pelos Centros de Informação sobre Medicamentos - (HEALTH AND PUBLIC POLICY COMMITTEE, 1988). Estudos canadenses indicam que uma atenção cada vez maior deve ser destinada a avaliar e coibir a impropriedade subjacente a cada prescrição, posto que frequente; identificados os problemas, intervenções educacionais têm sido encetadas objetivando o médico, o farmacêutico e o paciente (MACLEOD, 1996). Porquanto inexistentes,

ou pouco divulgados, não são referidos nesta dissertação os encaminhamentos realizados neste sentido em território brasileiro; salvo menções ocasionais (VIDOTTI, 1997), parece haver maior interesse na vigilância dos fármacos em circulação, ficando a qualidade da prescrição relegada a nível secundário.

O conhecimento das peculiaridades do doente grave claramente implica em melhora nos índices de sobrevida, e conseqüente redução nos custos secundários a epifenômenos iatrogênicos. Vários trabalhos (LI et al., 1984; REYNOLDS et al., 1988; BROWN & SULLIVAN, 1989) oferecem respaldo suficiente, comparando a evolução quando o paciente é conduzido apenas por seu médico assistente, ou por este e um intensivista. CARLSON et al. (1996) acreditam que a prescrição, na UTI, de antibióticos, sedativos e bloqueadores neuromusculares pelo intensivista (e não outro especialista) redundará em mais benefícios e menos iatrogenias secundárias. KNAUS et al. (1986), em um estudo multicêntrico envolvendo UTIs, identificaram na boa UTI a existência de protocolos clínicos ao invés de tecnologia sofisticada, enfatizando, portanto, um aspecto organizacional.

É inconteste que os eventos farmaco-iatrogênicos hospitalares podem e devem melhor ser avaliados que aqueles acontecendo fora do hospital. Posto que mais perigosos, frequentes e onerosos, por um lado, porém mais propícios a detecção e monitorização, por outro, tais eventos são hoje suscetíveis de

contrôle, mercê da informatização disponível ao prescritor e aos serviços de dispensação de fármacos (AVORN, 1997).

HINDERLING (1988) propõe que se identifiquem “a priori” grupos de pacientes sob risco (idosos e portadores de disfunção de múltiplos órgãos) uma vez indicada a prescrição de fármacos potencialmente indutores de morbidade (detentores de estreito índice terapêutico, cinética não-linear, variável biodisponibilidade, etc). A busca de eficácia e segurança em farmacoterapia impõe-se em todos os pacientes, e em todos os momentos. Porém, a individualização de cada caso não pode ficar a mercê de subjetividades (NIERENBERG & MELMON, 1992), sobretudo quando o paciente está gravemente comprometido (COOK & PEARL, 1992; BENOWITZ et al., 1997). Para minorar tais dificuldades, estratégias mais objetivas tem se delineado ao longo do tempo. Merece citação a monitorização dos níveis séricos de fármacos cuja efetividade ou segurança exigem controle. Assim, inserem-se na rotina de grandes serviços (as UTIs, em particular) as dosagens séricas de aminoglicosídeos, Vancomicina, Teofilina, Fenitoína, Digoxina, por exemplo (ARMSTRONG et al., 1996). A prescrição de fármacos balizada pelo peso, área corpórea, ou ditada por uma dose padrão não implica níveis séricos suficientes para atingir os sítios receptores. CRISP et al. (1990) registraram, em uma UTI cirúrgica, 73 por cento de divergência entre os níveis séricos esperados e os mensurados. Acima de 50 por cento das reações adversas em um grande hospital de ensino americano, na década de '60, decorreram da administração

de fármacos em doses padronizadas - altas para aqueles pacientes (KOCH-WESER et al., 1969). A despeito das críticas àquele método, a utilização de uma faixa terapêutica ou tóxica tem sido preconizada com entusiasmo. Evidentemente, a concentração do fármaco não deve ser considerada isoladamente, mas, sim, para ajudar a compor uma questão clínica (um diagnóstico, uma terapêutica).

Medidas mais genéricas, de controle de qualidade, tem sido invocadas, passando pelo melhor desempenho pessoal e/ou pela utilização de recursos da informática (CLASSEN et al., 1991; EVANS et al., 1994). A conduta punitiva, por sua vez, tem gradualmente sido substituída por uma postura que busca analisar a impessoalidade do erro, identificando estágios na cadeia terapêutica onde a falha aconteceu (ABRAMSON et al., 1980; LESAR et al., 1990; LESAR et al., 1997).

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral: traçar, de modo descritivo, um perfil dos fármacos utilizados em duas UTIs de pacientes adultos, com particular interesse em analisar o potencial farmaco-iatrogênico.

2.2 Objetivos específicos:

- 1 Comparar a utilização de fármacos entre as UTIs, conforme:
 - i) a evolução (sobreviventes x não-sobreviventes),
 - ii) a idade (menos de 65 anos X 65 anos ou mais),
 - iii) a gravidade (utilizando o escore APACHE II);
- 2 Rastrear (individualmente e conforme o grupo) os fármacos mais frequentemente prescritos em cada UTI;
- 3 Pesquisar as interações medicamentosas potencialmente iatrogênicas, quantitativa e qualitativamente ("droga-droga" e "droga-disfunção/alteração laboratorial");
- 4 Dimensionar o grau de exposição dos pacientes às interações medicamentosas potenciais, segundo a gravidade (moderada e grande) destas;

5 Cotejar os índices de interações medicamentosas potenciais entre as UTIs, conforme a evolução e a idade;

6 Estabelecer eventuais correlações entre parâmetros demográficos, demanda de fármacos e interações medicamentosas potenciais.

3 PACIENTES E MÉTODO

Foram estudados os registros de internação (prontuários médicos) em UTI de 200 pacientes, admitidos em dois hospitais: 100 pacientes internados em um hospital público, Hospital Geral de Fortaleza - SUS, **UTI1**, e 100 pacientes internados em um hospital privado, Hospital São Mateus, **UTI2**. A população de cada hospital foi rateada em dois grupos, conforme a evolução - **sobreviventes** e **não-sobreviventes** na UTI -, com 50 pacientes cada, respectivamente. Ambos hospitais estão situados em Fortaleza, no Estado do Ceará, e suas UTIs preenchem critérios que as identificam, respectivamente, como do tipo fechado (UTI1) e do tipo aberto (UTI2). Ambas UTIs recebem pacientes de natureza clínica ou cirúrgica, independentes da sub-especialidade. Todos os fármacos prescritos na UTI1 são submetidos ao controle de um formulário padronizado, fato não observado na UTI2. Também ressaltável, todos os itens de prescrição (entre eles, os fármacos), de todos os pacientes internados na UTI1 são diariamente revisados por um mesmo médico-diarista, ao longo da semana (não ocorrendo na UTI2).

3.1 Critérios de inclusão

Trata-se de um estudo retrospectivo, onde cada registro de internação foi analisado quanto a dados demográficos, clínicos e de prescrição. O estudo abrangeu pacientes internados entre 01 de Outubro de 1994 e 30 de Agosto de 1997, obedecendo os seguintes critérios de inclusão:

- 1) permanência na UTI por no mínimo 48 horas,
- 2) idade superior a 12 anos,
- 3) existência de dados suficientes para o preenchimento da ficha protocolar respectiva.

Os prontuários foram obtidos seguindo a sequência de internação, excluindo-se aqueles que não satisfaziam os critérios de inclusão, bem como aqueles não disponíveis no arquivo na ocasião da pesquisa.

3.2 Definições

A ficha protocolar consistiu numa lista de dados que identificavam o doente, a doença, as disfunções, a gravidade e os fármacos utilizados durante a internação.

3.2.1 Gravidade e disfunção orgânica

Foram utilizados os sistemas de avaliação prognóstica **Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II - APACHE II** (KNAUS et al., 1985) e **Multiple System Organ Failure - MSOF** (KNAUS & WAGNER, 1989), posto que universalmente conhecidos e referendados.

A magnitude da gravidade estimada usando o escore **APACHE II** resulta do somatório de variáveis (discriminadas abaixo) observadas após as 24 horas iniciais de internação na UTI. Para sua obtenção, considera-se sempre o valor mais discrepante (entre os registrados ao longo do dia prévio) em relação àquele tido como referencial de normalidade. Quanto maior a pontuação, mais grave estará o doente; seus valores extremos são zero e 71 pontos. Este escore computa variáveis de três naturezas:

- 1) fisiológicas: temperatura, pressão arterial média, frequência cardíaca, frequência respiratória, oxigenação (gradiente alvéolo-arterial ou PaO₂), pH arterial, concentrações séricas de sódio, potássio e creatinina, hematócrito, leucometria, escore de Glasgow;
- 2) idade do paciente (em anos);
- 3) presença (ou não) de insuficiência orgânica crônica.

Consignou-se uma **disfunção** (ou falência) **orgânica**, conforme o **MOSF**, quando um ou mais elementos de ordem clínica ou laboratorial (discriminados

em seguida) se achavam presentes durante um período de 24 horas. Face ao interesse do presente trabalho, apenas as disfunções seguintes foram pesquisadas:

1)Disfunção renal:

Diurese menor ou igual a 479ml/24hs,

Uréia sérica igual ou maior que 100mg/dl,

Creatinina sérica igual ou maior que 3,5mg/dl;

2)Disfunção hepática:

Bilirrubina total sérica igual ou maior que 6mg/dl,

Tempo de protrombina 4 segundos acima do nível controle (na ausência de anticoagulação sistêmica).

3.2.2 Parâmetros laboratoriais - referenciais

As principais variações pesquisadas refletiram desvios dos valores seguintes tidos como padrões de normalidade:

Albumina sérica: 3,5 a 5,5g/dl,

Uréia sérica: 15 a 40mg/dl,

Creatinina sérica: 0,4 a 1,3mg/dl,

Sódio sérico: 135 a 148mEq/l,

Potássio sérico: 3,5 a 5,5mEq/l,

Magnésio sérico: 1,8 a 3,0mg/dl.

3.2.3 Fármacos

Foram registradas todas as substâncias químicas prescritas, **excluindo-se** os derivados sanguíneos, as soluções hidroeletrólíticas e as soluções para suporte nutricional. Computou-se a frequência de drogas por doente, derivando-se em seguida as médias por instituição, por evolução, por faixa etária e por tempo de permanência.

3.2.4 Interações medicamentosas

Foram pesquisadas as **interações droga-droga, droga-disfunção e droga- alteração laboratorial**, não constituindo substrato do presente estudo o registro de impropriedades tais como escolha, dosagem, intervalos, vias-de-administração ou duração de tratamento errados. Utilizou-se o consenso editado por TATRO et al. (1996) referente a interações observadas em seres humanos, sendo registradas apenas aquelas consignadas como de **moderada e grande severidade**, assim definidas:

a)**moderada gravidade (MG)**: os efeitos podem causar deterioração no estado clínico do paciente, podendo determinar tratamento adicional ou prolongamento no tempo de internação;

b)**grande gravidade (GG)**: os efeitos são potencialmente ameaçadores ou capazes de induzir dano permanente.

As interações foram computadas conforme sua frequência por doente, derivando-se em seguida suas médias por instituição, por evolução e por faixa etária.

3.3 Autorização do estudo

O projeto da pesquisa em aprêço foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (COMEPE) da Faculdade de Medicina e Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará, obtendo-se a aprovação necessária. O desenvolvimento foi iniciado após a autorização respectiva dos diretores de cada instituição (Hospital Geral de Fortaleza e Hospital São Mateus) envolvida na pesquisa.

3.4 Análise estatística

Foi utilizado o programa EPI INFO versão 6.02, com testes de análise de variância para detecção das diferenças de médias; $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo; os dados são apresentados como média \pm DP.

4 RESULTADOS

4.1 Características demográficas

4.1.1 Distribuição conforme o sexo (tabela 1). A proporção masculino/feminino demonstrou uma grande semelhança entre as populações de ambas UTIs, observando-se um predomínio masculino.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes conforme o sexo

	<u>UTI1</u>	<u>UTI2</u>
Masculino		
Sobrev	27	28
Não-sobrev	26	30
Total	53	58
Feminino		
Sobrev	23	22
Não-sobrev	24	20
Total	47	42

Sobrev: sobreviventes; Não-sobrev: não-sobreviventes

Distribuição conforme a idade (tabelas 2 e 3). Os pacientes admitidos a UTI2 eram significativamente mais idosos que aqueles da UTI1, sendo os

sobreviventes mais jovens que os não-sobreviventes. Os pacientes idosos detiveram maiores percentuais de não-sobrevivência, em ambas UTIs.

Tabela 2. Médias de idade dos pacientes

	Idade#	
	<u>UTI1</u>	<u>UTI2</u>
Sobreviventes*	49,34±19,22 (13-92)	62,26±18,31 (26-94)
Não-sobreviventes*	55,78±19,68 (13-87)	63,80±16,84 (19-92)
Total*	52,56±19,71	63,03±17,61

#: Média±DP (extremos), anos; *: p < 0,05

Tabela 3. Idade dos pacientes: distribuição estratificada

	Número de Pacientes			
	<u>UTI1</u>		<u>UTI2</u>	
	<u><65 anos</u>	<u>=/≥65 anos</u>	<u><65 anos</u>	<u>=/≥65 anos</u>
Sobreviventes	41	9	27	23
Não-sobreviventes	31	19	21	29
Total	72	28	48	52

4.1.3 Distribuição conforme a gravidade - APACHE II. A tabela 4 evidencia que as populações de ambas UTIs foram estatisticamente semelhantes, com maiores índices de gravidade encontrados entre os pacientes não-sobreviventes. A distribuição segundo estratos (figura 1) demonstrou

paralelismo entre ambos hospitais, sendo cêrca de 60 por cento dos pacientes portadores de APACHE II superior a 14 pontos. Considerando as faixas etárias (tabela 5), os pacientes idosos (em ambas UTIs) apresentaram índices superiores a seus pares, com relêvo entre aqueles internados na UTI1. Ficou bastante evidente, também, que para escores de APACHE II superiores a 14 pontos o número de pacientes não-sobreviventes foi maior que o de sobreviventes (figuras 2 e 3).

Tabela 4. Médias dos escores APACHE II

	APACHE II#	
	<u>UTI1</u>	<u>UTI2</u>
Sobreviventes	12,68±7,12 (2-31)	10,62±6,59 (0-28)
Não-sobreviventes	20,48±7,20 (5-38)	21,02±6,94 (8-37)
Total	16,58±8,15	15,82±8,53

#: Média±DP (extremos)

4.1.4 Distribuição conforme o tempo de permanência (tabela 6). Os valores encontrados indicam que os pacientes internados na UTI1 permaneceram significativamente mais tempo que aqueles da UTI2.

4.1.5 Disfunções orgânicas e alterações laboratoriais (tabela 7). Evidenciou-se um maior registro desses fenômenos na população não-sobrevivente, assumindo destaque a disfunção renal, a hiponatremia, a hipoalbuminemia, a hipomagnesiemia e a hipocalemia.

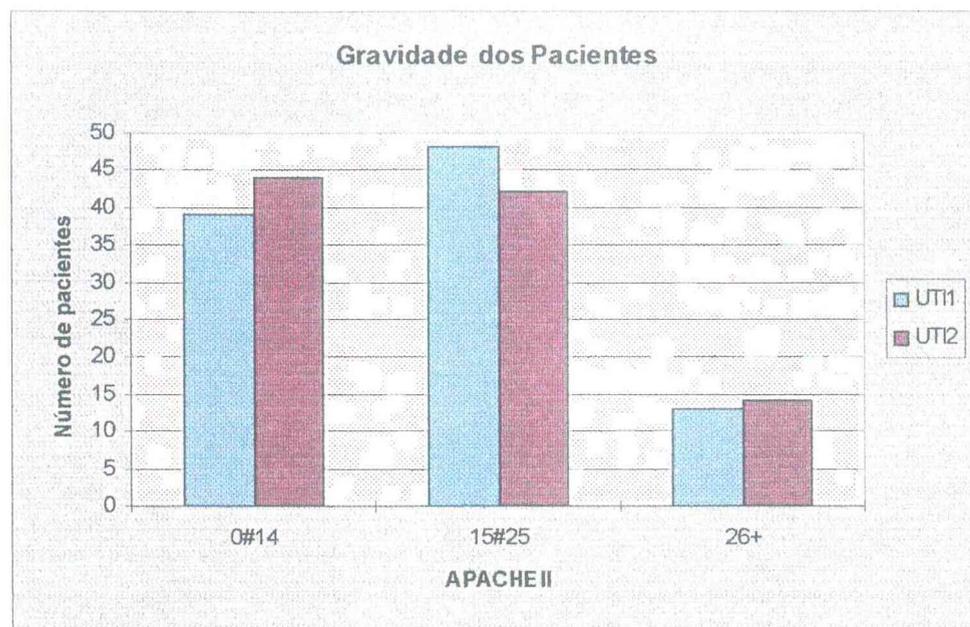


Figura 1. Distribuição pareada (UT1/UT2) dos pacientes de acordo com estratos de APACHE II

Tabela 5. Médias dos escores APACHE II conforme a idade

	APACHE II#			
	<u>UT1</u>		<u>UT2</u>	
	<u><65 anos</u>	<u>=/>65 anos</u>	<u><65 anos</u>	<u>=/>65 anos</u>
Sobreviventes	11,02±5,92	20,22±7,26	7,22±5,28	14,60±5,67
Não-sobreviventes	18,87±6,44	23,10±7,58	19,61±7,66	22,03±6,16
Total	14,40±7,27	22,17±7,60	12,64±8,90	18,75±6,99

#: Média±DP

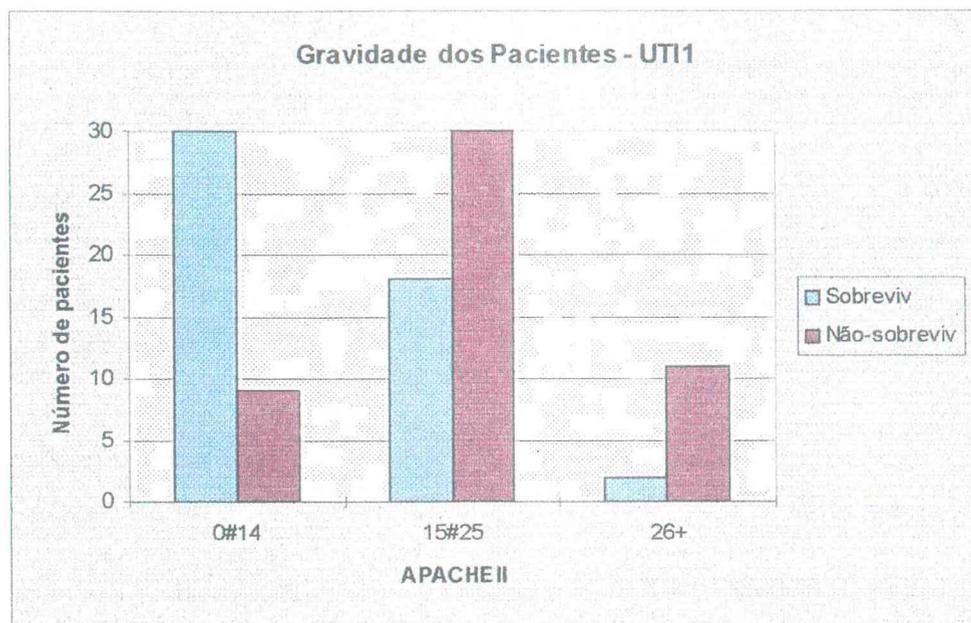


Figura 2. Distribuição pareada (sobreviventes/não-sobreviventes) dos pacientes admitidos a UTI1 conforme estratos de APACHE II

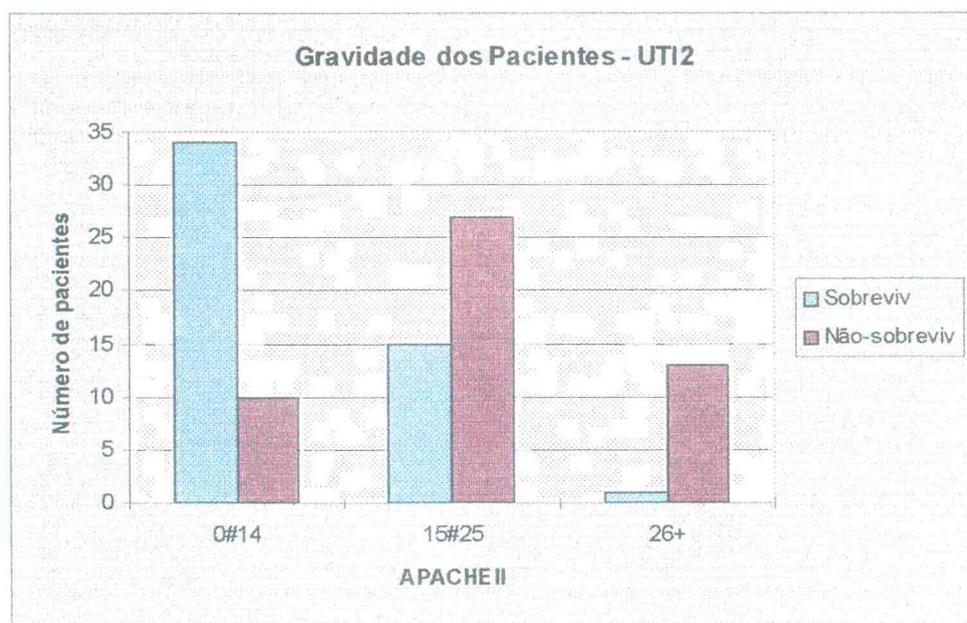


Figura 3. Distribuição pareada (sobreviventes/não-sobreviventes) dos pacientes admitidos a UTI2 conforme estratos de APACHE II

Tabela 6. Médias dos tempos de permanência

	Tempo de Permanência#	
	<u>UTI1</u>	<u>UTI2</u>
Sobreviventes*	12,32±12,23 (3-65)	6,58±4,34 (3-22)
Não-sobreviventes*	14,06±12,52 (3-72)	9,70±7,73 (3-38)
Total*	13,19±12,41	8,14±6,46

#: Média±DP (extremos), dias; *: p < 0,05

Tabela 7. Frequência das disfunções orgânicas/alterações laboratoriais

Disfunção/Alteração Laboratorial	Número de Pacientes(%)			
	<u>UTI1</u>		<u>UTI2</u>	
	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>
Disfunção renal	11(22)	21(42)	3(6)	26(52)
Disfunção hepática	5(10)	16(32)	1(2)	13(26)
Hipoalbuminemia	26(52)	39(78)	13(26)	29(58)
Hipocalcemia	17(34)	27(54)	11(22)	23(46)
Hipercalemia	2(4)	14(28)	4(8)	13(26)
Hiponatremia	22(44)	37(74)	19(38)	40(80)
Hipernatremia	1(2)	11(22)	0(0)	1(2)
Hipomagnesiemia	28(56)	23(46)	14(28)	19(38)
Hipermagnesiemia	2(4)	1(2)	4(8)	6(12)

Sobrev: sobreviventes; Não-Sobrev: não-sobreviventes

4.2 Uso de fármacos

4.2.1 Uso de fármacos por internação

4.2.1.1 Total. Computando-se ambas UTIs, foram prescritos 201 fármacos genéricos: 94 na UTI1 e 188 na UTI2. Setenta e oito fármacos foram, simultaneamente, prescritos em ambas UTIs; 16 apenas na UTI1, e 110 apenas na UTI2. As médias por paciente da UTI1 e da UTI2 foram, respectivamente, $14,01 \pm 5,33$ (valores extremos: 3 e 29) e $17,95 \pm 9,11$ (valores extremos: 3 e 47) fármacos, traduzindo uma demanda significativamente maior na instituição privada. Noventa por cento dos pacientes em ambas instituições receberam oito ou mais fármacos; apenas dois por cento receberam menos de quatro fármacos.

4.2.1.2 Quanto a evolução. Conforme demonstrado na tabela 8, constatou-se uma tendência estatisticamente significativa para utilização de maior número de fármacos pelos não-sobreviventes, em ambas UTIs. Acima de 80 por cento dos pacientes, quer sobreviventes, quer não-sobreviventes, receberam oito ou mais fármacos (figuras 4 e 5).

Tabela 8. Médias (#) de fármacos por internação, conforme a evolução

	<u>Sobreviventes</u>	<u>Não-sobreviventes</u>
UTI1*	11,58±4,68 (3-25)	16,44±4,82 (7-29)
UTI2*	14,12±6,94 (3-33)	21,78±9,41 (3-47)

#: Média±DP (extremos); *: $p < 0,05$

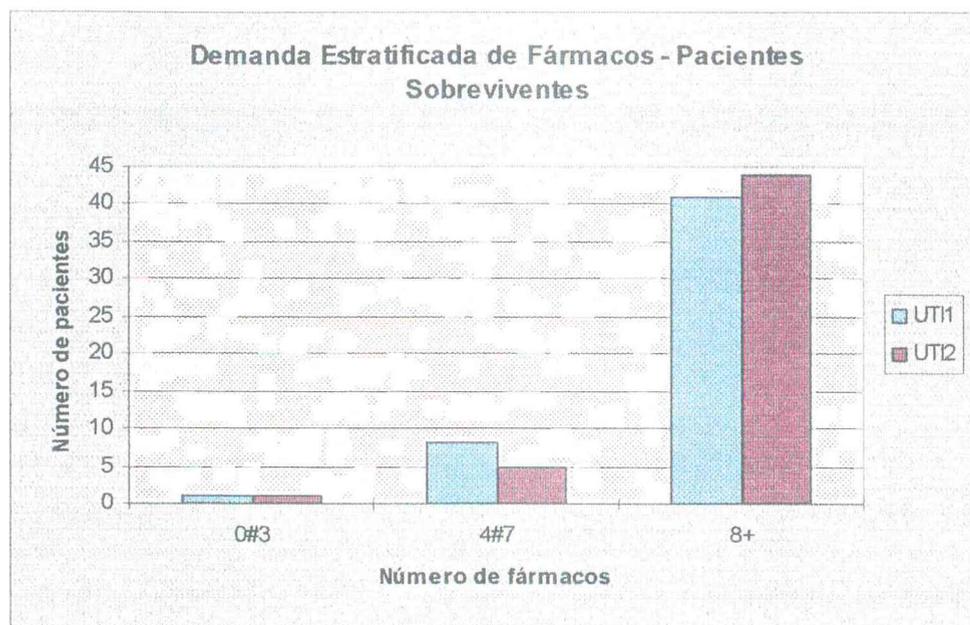


Figura 4. Distribuição pareada (UT1/UT2) dos pacientes sobreviventes conforme oferta estratificada dos fármacos

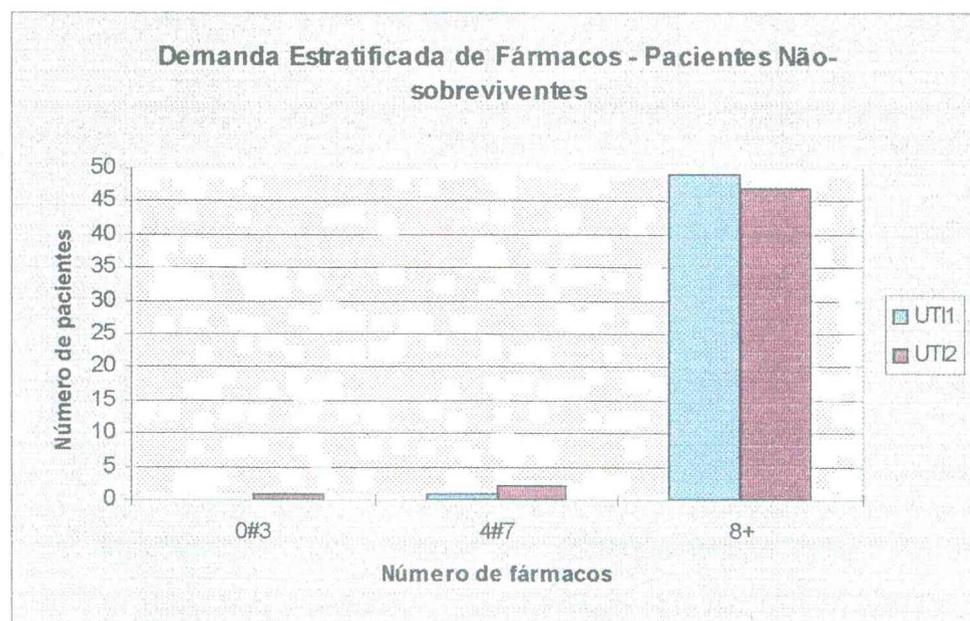


Figura 5. Distribuição pareada (UT1/UT2) dos pacientes não-sobreviventes conforme oferta estratificada de fármacos

4.2.1.3 Quanto a idade. Confrontadas as faixas etárias (tabela 9), não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre as médias obtidas em qualquer uma das UTIs. Observou-se uma tendência similar para a utilização, entre idosos ou não, de oito ou mais fármacos (figuras 6 e 7).

Tabela 9. **Médias (#) de fármacos por internação, conforme a idade**

	<u>Idade < 65 anos</u>	<u>Idade =/> 65 anos</u>
UTI1		
Sobrev	11,60±4,82 (4-25)	11,44±3,94 (8-22)
Não-sobrev	16,51±5,40 (7-29)	16,31±3,68 (10-24)
UTI2		
Sobrev	12,77±6,08 (3-32)	15,69±7,53 (7-33)
Não-sobrev	20,71±9,48 (4-42)	22,55±9,29 (3-47)

#: Média±DP (extremos)

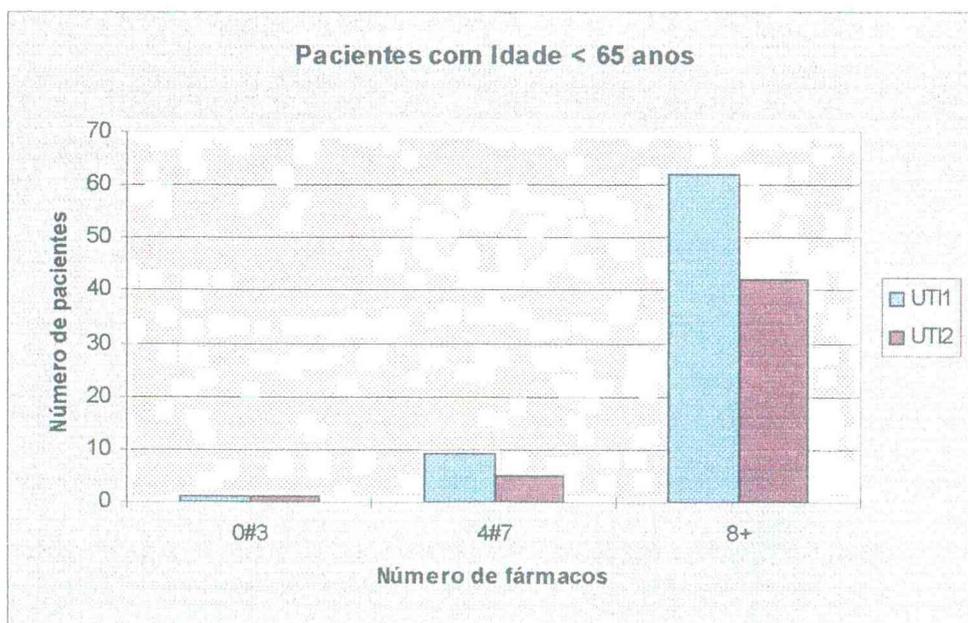


Figura 6. Distribuição pareada (UTI1/UTI2) dos pacientes com menos de 65 anos conforme oferta estratificada de fármacos

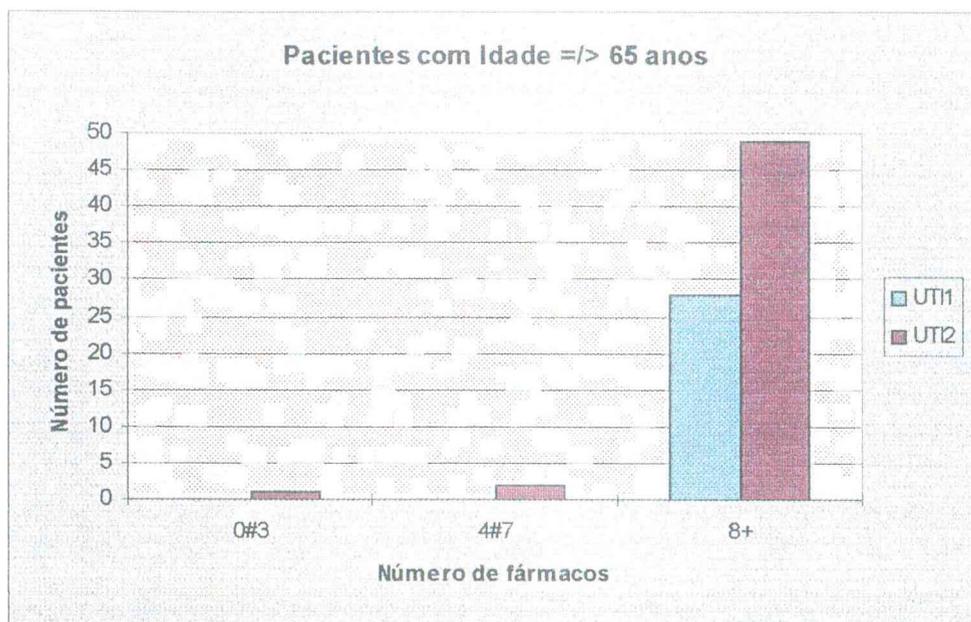


Figura 7. Distribuição pareada (UTI1/UTI2) dos pacientes com 65 anos ou mais conforme oferta estratificada de fármacos

4.2.1.4 Quanto a gravidade (APACHE II) (Figuras 8 a 11). Em ambas instituições, para o mesmo estrato de APACHE II, os pacientes não-sobreviventes portando valores superiores a 14 pontos demandaram mais frequentemente a prescrição de fármacos. Confrontadas as UTIs, a do hospital privado registrou um número maior de pacientes não-sobreviventes recebendo oito ou mais fármacos (16 por cento deles acima de 12 fármacos).

4.2.1.5 Quanto ao tempo de internação (figuras 12 e 13). Registrou-se uma tendência semelhante a prescrição de oito ou mais fármacos entre os pacientes com permanência de oito ou mais dias (98 por cento dos pacientes na UTI1; 100 por cento, na UTI2).

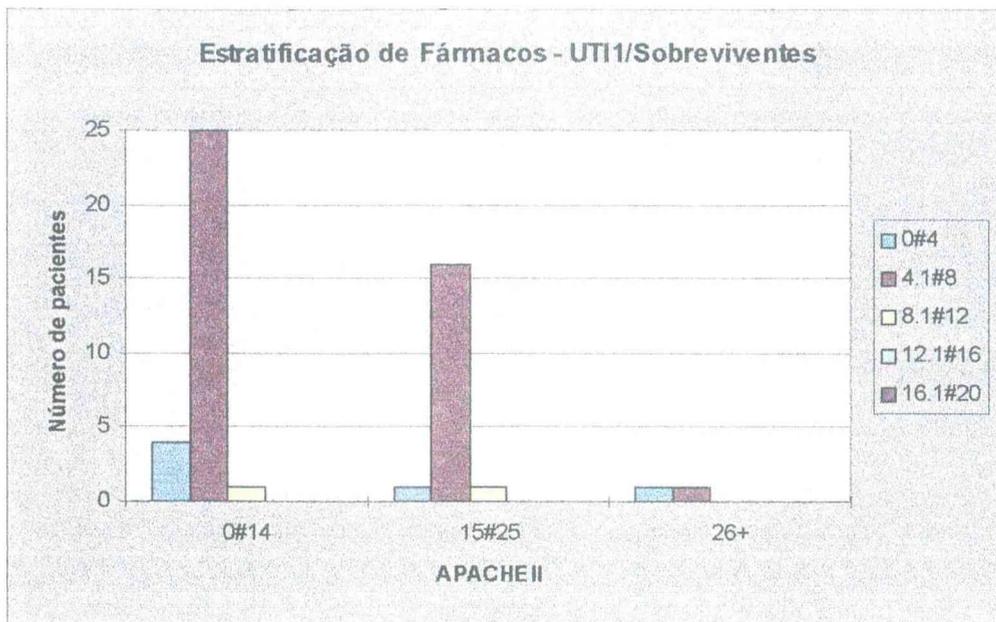


Figura 8. Demanda estratificada de fármacos entre os pacientes sobreviventes admitidos a UTI1 conforme a gravidade

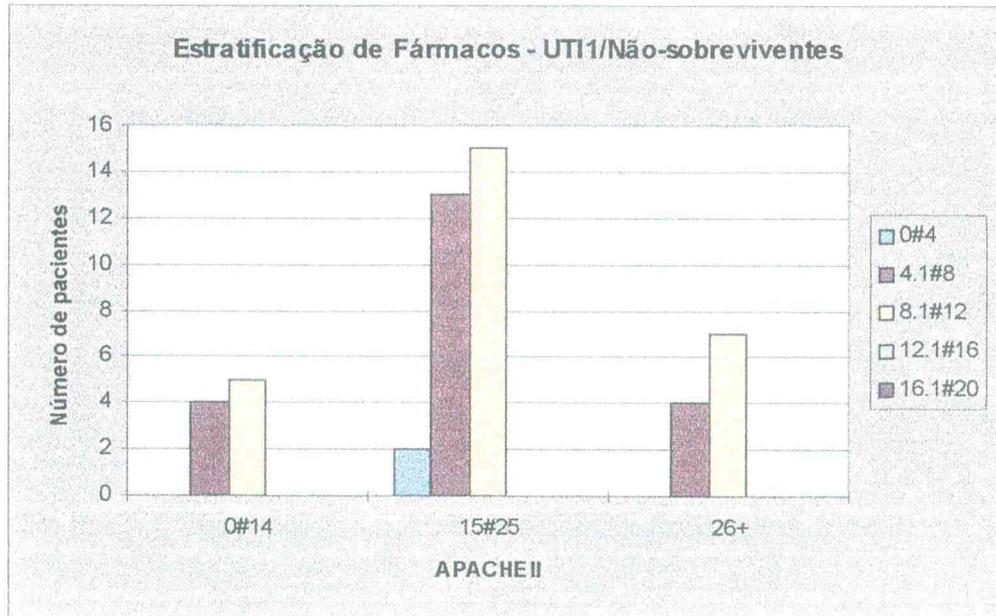


Figura 9. Demanda estratificada de fármacos entre os pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI1 conforme a gravidade

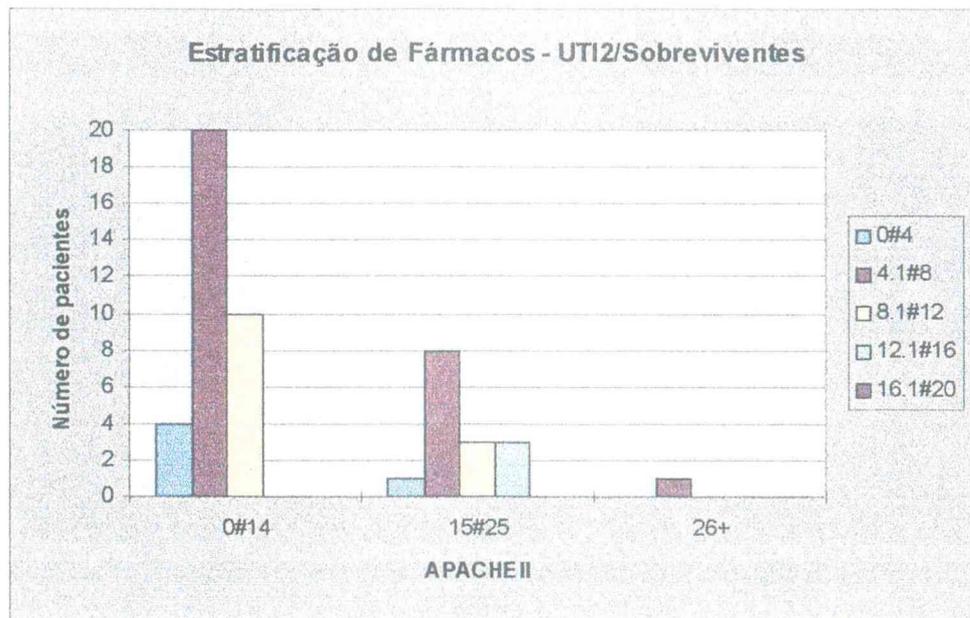


Figura 10. Demanda estratificada de fármacos entre os pacientes sobreviventes admitidos a UTI2 conforme a gravidade

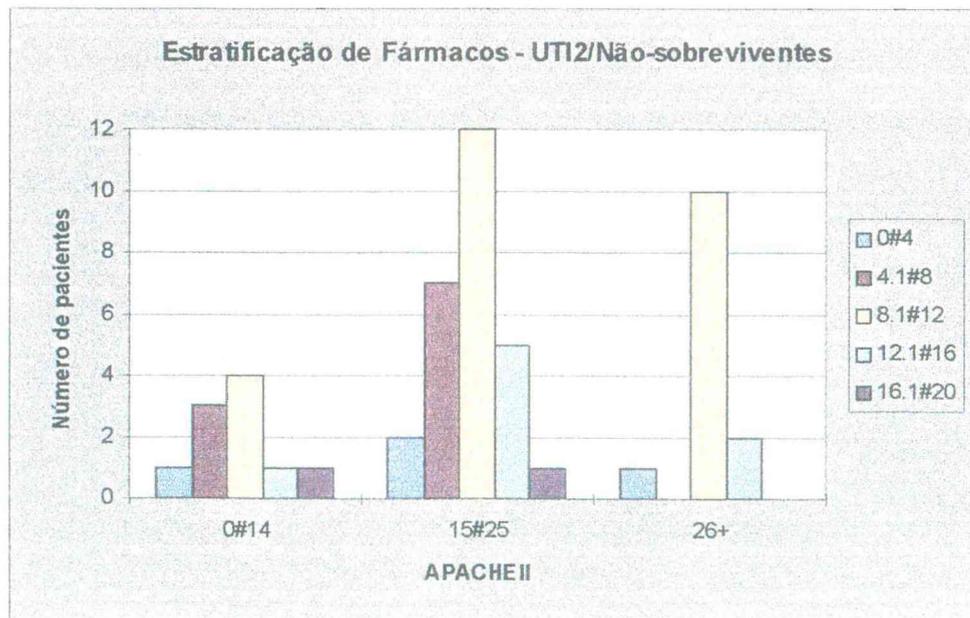


Figura 11. Demanda estratificada de fármacos entre os pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI2 conforme a gravidade

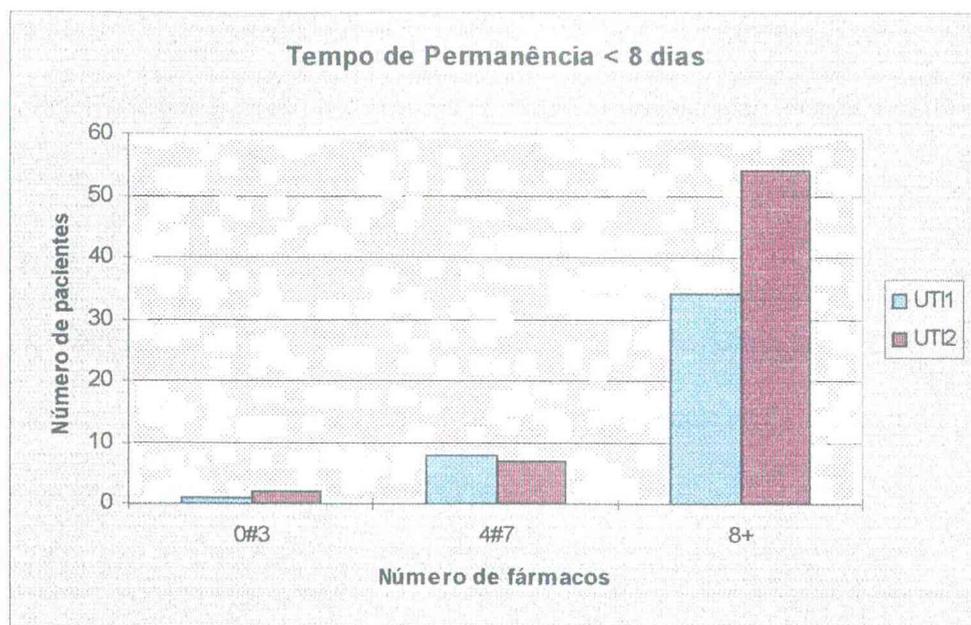


Figura 12. Distribuição pareada (UTI1/UTI2) dos pacientes cuja internação durou menos de 8 dias, conforme oferta estratificada de fármacos

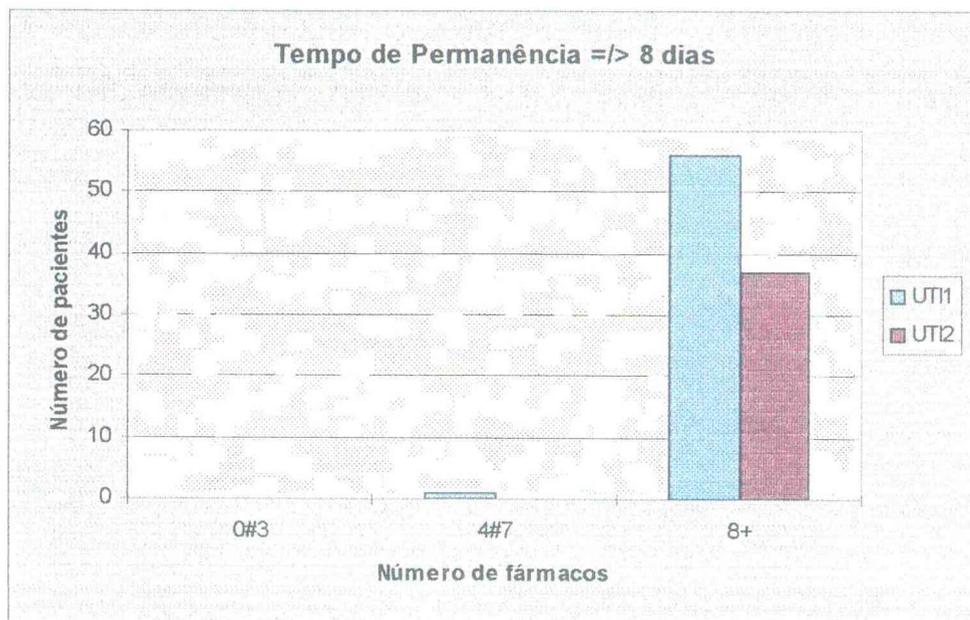


Figura 13. Distribuição pareada (UTI1/UTI2) dos pacientes cuja internação durou 8 ou mais dias, conforme oferta estratificada de fármacos

4.2.2 Uso de fármacos por dia

4.2.2.1 Total. Os pacientes admitidos a UTI2 receberam maior número de fármacos que os pacientes da UTI1: respectivamente, $8,63 \pm 3,30$ (extremos: 2,25-11,88) fármacos e $6,82 \pm 2,19$ (extremos: 1,50-17,17) fármacos, adquirindo significado estatístico.

4.2.2.2 Conforme a evolução (tabela 10). Registrou-se uma tendência (estatisticamente significativa) para a prescrição de mais fármacos aos não-sobreviventes, com predomínio na UTI2.

Tabela 10. Médias (#) de fármacos por dia conforme a evolução

	<u>Sobreviventes</u>	<u>Não-sobreviventes</u>
UTI1*	$5,69 \pm 1,53$ (2,25-8,87)	$7,95 \pm 2,18$ (2,25-11,88)
UTI2*	$7,51 \pm 2,71$ (2,33-14,44)	$9,76 \pm 3,45$ (1,50-17,17)

#: Média \pm DP (extremos); *: $p < 0,05$

4.2.2.3 Conforme a idade (tabela 11). Não se constatou diferença estatística significativa, intra ou inter-UTIs.

4.2.3 Fármacos mais frequentemente prescritos

4.2.3.1 Conforme o grupo farmacológico. As tabelas 12A - 12G listam os grupos de fármacos mais facilmente enquadráveis segundo uma função (ou

mecanismo de ação), de modo a propiciar eventuais comparações. Os antibióticos foram os fármacos mais frequentemente prescritos, em ambas as UTIs; a eles seguiram, simultaneamente em ambas UTIs (embora em ordem diferente), vasoativos/ inotrópicos, analgésicos, sedativos, antiulcerosos, broncodilatadores, diuréticos, anti-hipertensivos e anticoagulantes. Algumas considerações são feitas a seguir, ressaltando eventuais peculiaridades observadas em cada grupo.

Tabela 11. Médias (#) de fármacos por dia conforme a idade

	<u>Sobreviventes</u>		<u>Não-sobreviventes</u>	
	<u><65 anos</u>	<u>=/>65 anos</u>	<u><65 anos</u>	<u>=/>65 anos</u>
UTI1				
Médias	5,63±1,58	5,92±1,23	7,80±2,31	8,18±1,92
Extremos	(2,25-9,00)	(3,11-7,50)	(2,25-11,88)	(4,40-11,16)
UTI2				
Médias	6,99±2,43	8,12±2,88	9,52±4,04	9,93±2,94
Extremos	(2,33-14,90)	(3,50-14,44)	(1,50-17,50)	(2,00-15,20)

#: Média±DP

Antibióticos (tabela 12A). Acima de 30 antibióticos foram registrados, computadas as duas UTIs; porém, observou-se uma diversificação maior na UTI2 (27 antibióticos), quando comparada a UTI1 (18 antibióticos). Conforme exposto na tabela 12B, setenta e nove por cento dos pacientes da UTI1 receberam um ou mais antibióticos, contra 81 por cento na UTI2. Sessenta por cento destes pacientes receberam menos de quatro antibióticos; ao restante foi prescrito um número que variou de quatro a dez antibióticos.

Tabela 12A. Fármacos mais frequentemente prescritos: antibióticos

	Número de Pacientes			
	UT11		UT12	
	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>
Aminoglicosídeos				
Amicacina	13	25	9	30
Gentamicina	4	11	1	2
Tobramicina	0	0	0	2
Cefalosporinas				
Cefalexina	1	0	0	0
Cefalotina	12	7	2	1
Cefazolina	4	2	9	3
Cefotaxima	1	2	3	1
Ceftazidima	14	23	5	24
Ceftriaxone	10	11	11	26
Cefepime	0	0	0	6
Cefodizima	0	0	1	1
Cefoxitina	0	0	2	0
Penicilinas				
Penicilina-G	6	7	0	2
Ampicilina	2	13	1	1
Oxacilina	0	3	1	4
Amoxilina	0	0	0	2
Quinolonas				
Ofloxacina	0	0	0	1
Ciprofloxacina	2	0	4	4
Pefloxacina	2	6	0	0
Macrolídeos				
Claritromicina	0	0	1	4
Azitromicina	0	0	1	0
Outros				
Vancomicina	4	6	2	10
Metronidazol	7	19	6	11
Aztreonam	0	0	0	2
Clindamicina	5	14	7	10
Imipenem	2	6	3	12
Sulfametoxazol-Trimetoprim	1	1	0	0
Anti-fúngicos				
Anfotericina	0	0	0	3
Cetoconazole	0	1	2	1
Fluconazole	0	0	0	10

Sobrev: sobreviventes; Não-Sobrev: não-sobreviventes

Os antibióticos mais contemplados foram, em ordem de frequência, as cefalosporinas e os aminoglicosídeos. Entre as cefalosporinas, as de terceira geração foram as mais comumente prescritas, vindo a seguir as de primeira; as de quarta geração, quando prescritas, o foram apenas na instituição privada. Entre os aminoglicosídeos, a Amicacina foi o mais escolhido, vindo em seguida a Gentamicina. Cerca de três quartos das prescrições de uma penicilina aconteceram na instituição pública. Individualmente, os mais prescritos foram, em ordem decrescente, Amicacina, Ceftazidima, Ceftriaxone, Metronidazol e Clindamicina.

Tabela 12B. Uso de antibióticos por internação, conforme estratos

Número de antibióticos	Número de Pacientes	
	<u>UTI1</u>	<u>UTI2</u>
Nenhum	21	19
1-3	48	50
4-6	28	27
7-9	3	3
10+	0	1

Vasoativos/inotrópicos (tabela 12C). A Dopamina, em ambas UTIs, foi o fármaco mais prescrito, sendo-o a mais de 45 por cento dos pacientes; em seguida, vieram Dobutamina, Adrenalina e Digoxina. A Noradrenalina foi prescrita apenas na UTI2.

Tabela 12C. Fármacos mais frequentemente prescritos: com ação cardiovascular

	Número de Pacientes			
	<u>UTI1</u>		<u>UTI2</u>	
	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>
Anti-hipertensivos				
Nifedipina	22	21	15	12
Captopril	9	5	14	5
Metil-Dopa	10	5	0	1
Propranolol	6	3	9	2
Nitroprussiato de Sódio	6	1	6	6
Vasoativos/Inotrópicos				
Dopamina	4	43	13	48
Dobutamina	2	24	6	29
Adrenalina	1	17	2	24
Noradrenalina	0	0	12	13
Digoxina	6	4	12	7
Lanatosídeo	1	3	12	13
Anti-disrítmicos				
Amiodarona	0	0	9	9
Atropina	2	23	3	29
Lidocaína	3	8	3	4
Verapamil	0	3	2	1
Diltiazem	4	0	9	3
Quinidina	0	0	1	3
Diuréticos				
Furosemida	23	40	26	41
Espironolactona	0	1	1	5
Manitol	4	4	1	9
Vasodilatadores coronarianos				
Nitroglicerina	0	0	21	8
Nitrato	8	1	16	11

Sobrev: sobreviventes; Não-Sobrev: não-sobreviventes

Analgésicos (tabela 12D). A Dipirona e o Fentanil foram os analgésicos mais frequentemente prescritos, mormente na UTI1. A propósito da Dipirona, há-de se admitir que parte de sua demanda deve ser creditada a presença de hipertermia, dificultando sua avaliação como analgésico. A Morfina foi prescrita a menos de dez por cento dos pacientes, em qualquer uma das UTIs.

Tabela 12D. Fármacos mais frequentemente prescritos: com ação sobre o sistema nervoso.

	Número de Pacientes			
	<u>UTI1</u>		<u>UTI2</u>	
	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>
Analgésicos/Anti-inflamatórios				
Morfina	0	1	5	3
Fentanil	11	44	4	28
Meperidina	20	9	13	6
Nalbufina	10	5	15	7
Tramadol	0	0	14	10
AAS	5	1	12	5
Acetaminofen	9	3	14	19
Dipirona	26	33	13	29
Tenoxicam	1	1	7	1
Sedativos				
Diazepam	32	33	22	12
Lorazepam	0	0	1	1
Midazolam	12	42	21	41
Propofol	0	0	0	1
Bloqueadores neuromusculares				
Atracúrio	0	1	0	0
Pancurônio	4	27	0	25
Anti-convulsivantes				
Hidantoína	11	44	4	28
Ácido Valpróico	0	0	1	1

Sobrev: sobreviventes; Não-Sobrev: não-sobreviventes

Sedativos (tabela 12D). O Midazolam foi o preferido, sendo prescrito a mais de 50 por cento dos pacientes em ambas as UTIs. O Diazepam veio em seguida, sendo prescrito a mais de 60 por cento dos pacientes internados na UTI1, e apenas 34 por cento na UTI2.

Anti-ulcerosos (tabela 12E). A Ranitidina foi prescrita a mais de 80 por cento de todos os pacientes, consideradas ambas as UTIs; individualmente, foi o

fármaco mais frequentemente prescrito, considerando-se todo o universo utilizado. A utilização de opções mais recentes (Omeprazol e Sucralfate) aconteceu apenas na UTI2.

Tabela 12E. Fármacos mais frequentemente prescritos: com ação sobre o trato digestivo

	Número de Pacientes			
	<u>UTI1</u>		<u>UTI2</u>	
	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>
Anti-eméticos				
Metoclopramida	23	31	7	13
Bromopride	0	0	14	20
Ondansetron	0	0	0	5
Anti-ulcerosos				
Cimetidina	9	9	0	0
Ranitidina	40	49	42	40
Omeprazol	0	0	5	13
Sucralfate	0	0	1	1

Sobrev: sobreviventes; Não-Sobrev: não-sobreviventes

Broncodilatadores (tabela 12F). A Aminofilina foi o fármaco mais solicitado, sendo prescrito a 30 por cento dos pacientes na UTI1, e a 55 por cento na UTI2. A demanda seguinte coube ao Fenoterol e ao Ipratrópio, em suas apresentações para nebulização.

Diuréticos (tabela 12C). A Furosemida representou o fármaco de escolha, estando registrado em mais de 60 por cento das prescrições em ambas UTIs.

Tabela 12F. Fármacos mais frequentemente prescritos: com ação sobre o trato respiratório

	Número de Pacientes			
	<u>UTI1</u>		<u>UTI2</u>	
	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>
Broncodilatadores				
Aminofilina	8	22	18	37
Salbutamol	0	0	1	5
Fenoterol	7	14	19	27
Terbutalina	0	0	1	1
Ipratropio	0	0	16	23

Sobrev: sobreviventes; Não-Sobrev: não-sobreviventes

Anti-hipertensivos (tabela 12C). A escolha recaiu, em ambos hospitais, preferencialmente sobre um antagonista de canais de cálcio, a Nifedipina. Sua prescrição foi registrada em 43 por cento dos pacientes na UTI1, e em apenas 27 por cento na UTI2. Em seguida, veio um inibidor da enzima conversora de angiotensina, o Captopril.

Anticoagulantes (tabela 12G). Registrou-se a prescrição de todas as modalidades de Heparina, ocorrendo uma maior tendência a utilização das Heparinas de baixo peso molecular nos pacientes internados na UTI2; já na UTI1, predominou a prescrição de Heparina cálcica. De importância, os cumarínicos foram usados em menos de cinco por cento dos pacientes, em ambas UTIs.

Tabela 12G. Fármacos mais frequentemente prescritos: com ação sobre a coagulação.

	Número de Pacientes			
	UTI1		UTI2	
	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>	<u>Sobrev</u>	<u>Não-Sobrev</u>
Trombolíticos/Anti-coagulantes				
Estreptoquinase	4	2	5	0
Heparina bpm	6	4	31	24
Heparina cálcica	32	31	1	1
Heparina sódica	8	3	15	15
Cumarínico	0	1	1	1

Sobrev: sobreviventes; Não-Sobrev: não-sobreviventes

Outros grupos. O Pancurônio foi, em ambas UTIs, o **bloqueador neuromuscular** (tabela 12D) de escolha, sendo prescrito a 31 por cento dos pacientes na UTI1, e a 25 por cento, na UTI2. Os **anti-eméticos** (tabela 12E) foram representados, preferencialmente, pela Metoclopramida (prescrita a mais de 50 por cento dos pacientes na UTI1) e pela Bromoprida (prescrita a 34 por cento, na UTI2). Entre os **anti-convulsivantes** (tabela 12D), coube a Hidantoína ser prescrita a 55 por cento dos pacientes na UTI1, e a 32 por cento na UTI2.

4.2.3.2 Individualmente. Considerando as duas instituições juntas, os fármacos mais frequentemente prescritos, em ordem decrescente, foram os seguintes: Ranitidina, Furosemida, Midazolam, Dopamina, Dipirona, Diazepam, Hidantoína, Fentanil e Aminofilina.

4.2.3.3 Conforme a instituição e a evolução. Pesquisados os fármacos prescritos a mais de dez por cento dos pacientes, foram encontrados os dados referidos em seguida.

UTI1 - Sobreviventes (figura 14): a Ranitidina foi prescrita a 80 por cento dos pacientes, seguindo-se, em ordem decrescente, Heparina cálcica, Diazepam e Dipirona (prescritas a mais de 50 por cento).

UTI1 - Não-sobreviventes (figura 15): 98 por cento dos pacientes receberam uma prescrição de Ranitidina, seguindo-se, em ordem decrescente de frequência, Fentanil, Dopamina, Midazolam e Furosemida (prescritos a 80 por cento ou mais dos pacientes).

UTI2 - Sobreviventes (figura 16): a Ranitidina foi o fármaco mais frequentemente prescrito, a 84 por cento dos pacientes. Seguiram-na, em ordem decrescente de frequência, as Heparinas de baixo peso molecular e a Furosemida, prescritas a mais de 50 por cento dos pacientes.

UTI2 - Não-sobreviventes (figura 17): o fármaco mais frequentemente prescrito foi a Dopamina, a 96 por cento dos pacientes; seguiram-na Furosemida e Midazolam (82 por cento, cada uma), Ranitidina (80 por cento) e Aminofilina (74 por cento).

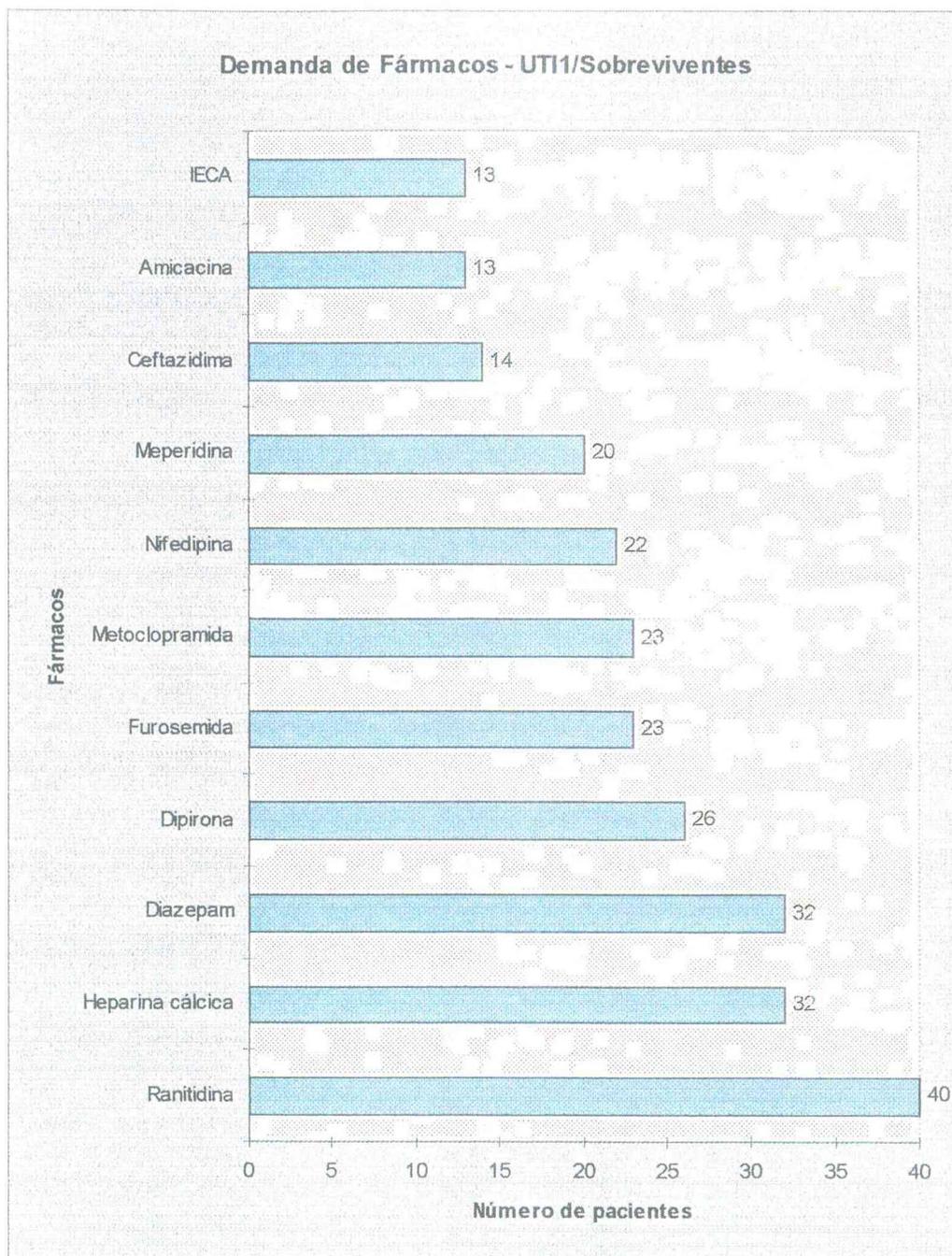


Figura 14. Fármacos mais frequentemente prescritos (e suas respectivas demandas) aos pacientes sobreviventes admitidos a UTI1

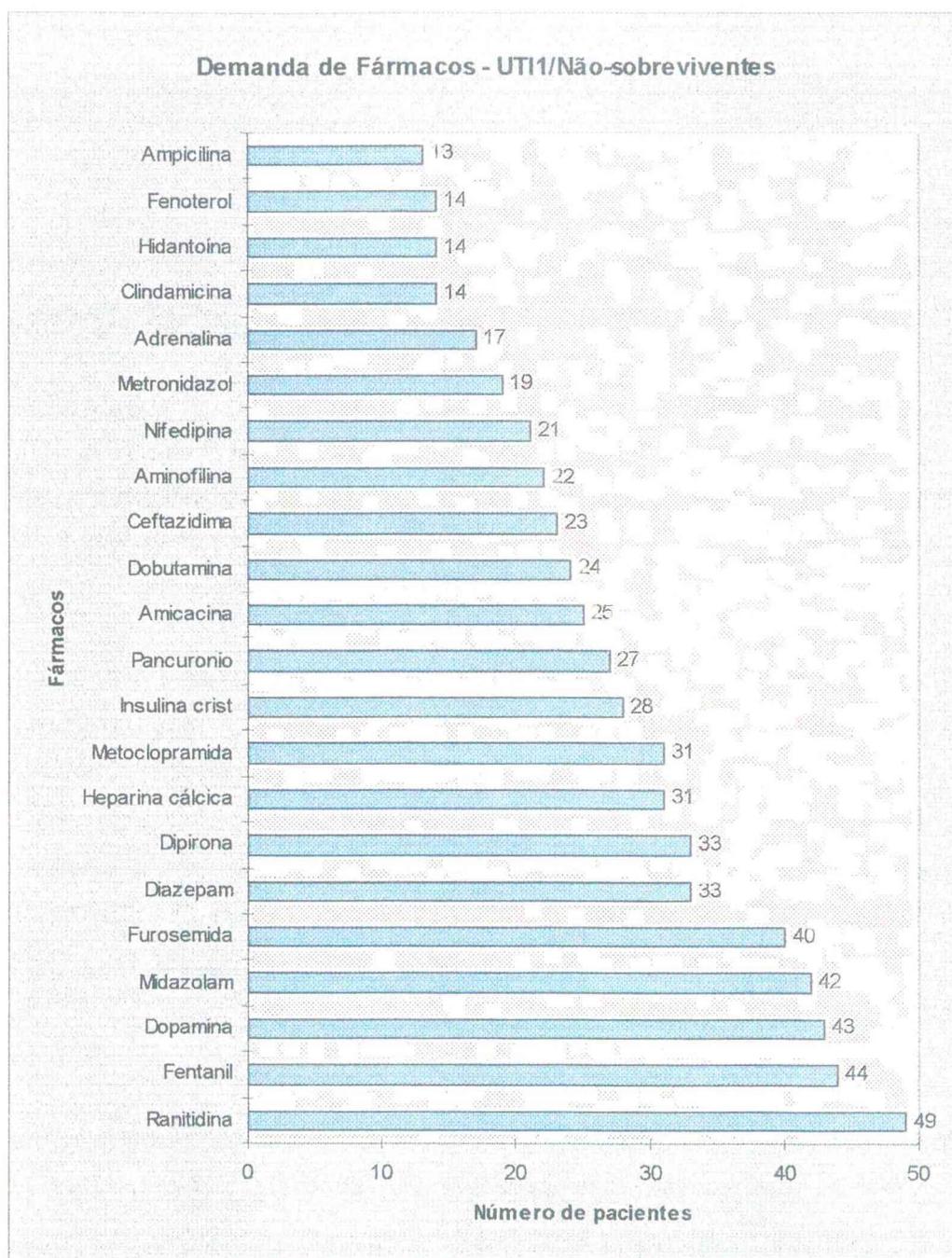


Figura 15. Fármacos mais frequentemente prescritos (e suas respectivas demandas) aos pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI1

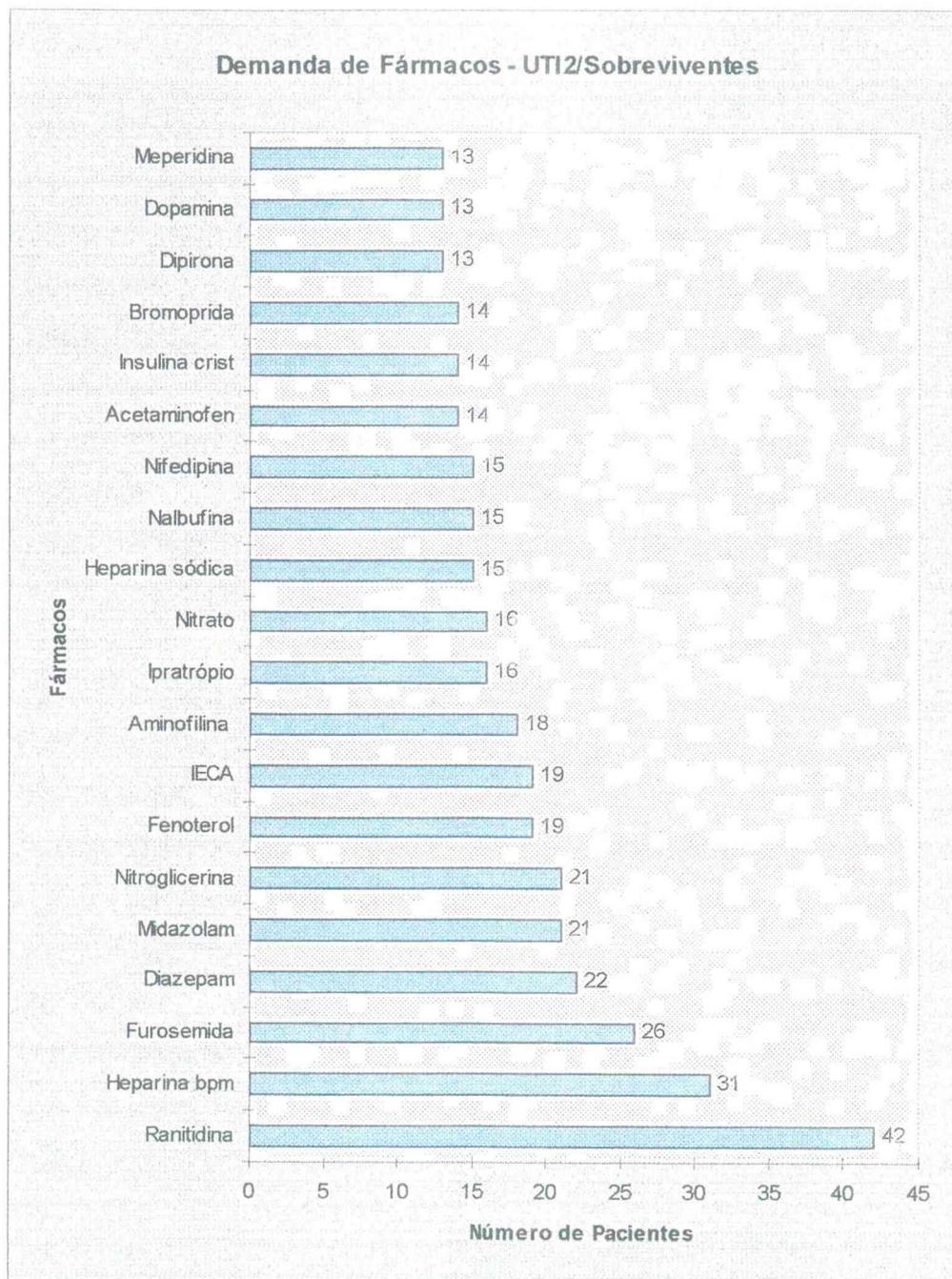


Figura 16. Fármacos mais frequentemente prescritos (e suas respectivas demandas) aos pacientes sobreviventes admitidos a UTI2

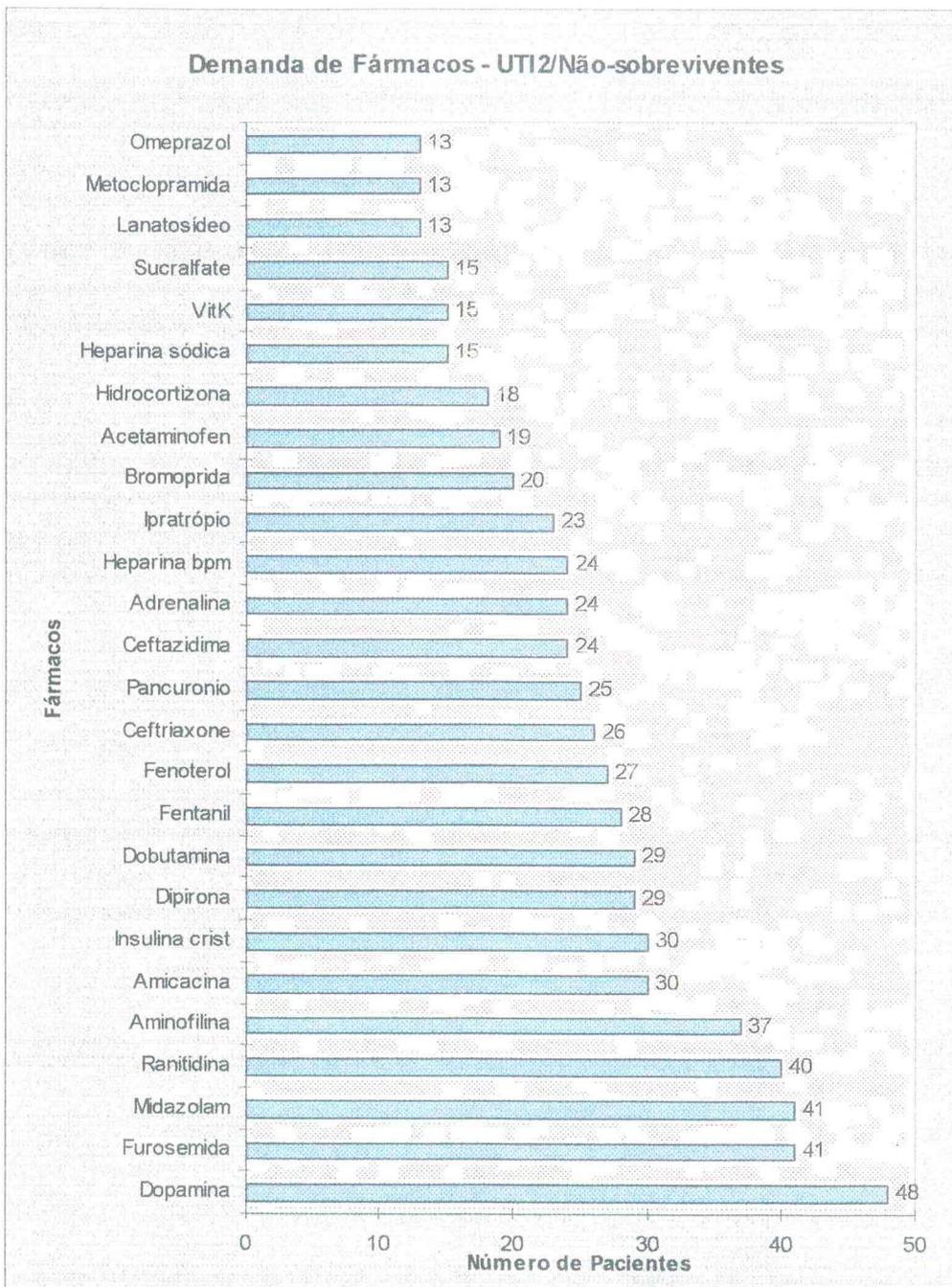


Figura 17. Fármacos mais frequentemente prescritos (e suas respectivas demandas) aos pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI2

4.2.3.4 Fármacos mais frequentemente prescritos conforme a disfunção/alteração laboratorial (tabela 13). Entre os fármacos dotados de grau maior ou menor de impropriedade, consideradas as disfunções/alterações laboratoriais presentes, são registrados em seguida os mais frequentes. Os pacientes portadores de disfunção renal (sobreviventes e não-sobreviventes) receberam, simultaneamente, Furosemida e Ranitidina, na UTI1; e Dopamina e Furosemida, na UTI2. Por seu lado, àqueles que exibiram disfunção hepática foram prescritos Midazolam/Diazepam e Dopamina, na UTI1, e Aminofilina, na UTI2. Quanto aos pacientes que cursaram com hipoalbuminemia, nota-se que, apenas na UTI1, foram prescritos o Diazepam, a Furosemida e a Ranitidina.

4.3 Interações medicamentosas “droga-droga” potenciais

4.3.1 Total (tabelas 14 e 15; figuras 18-19). As duas UTIs, juntas, totalizaram 1118 potenciais interações, 53,31 por cento das quais foram registradas na UTI2. Os pacientes não-sobreviventes foram expostos a mais interações, respondendo por 65,9 por cento do todo. Houve uma tendência a exposição dos pacientes não-sobreviventes em ambos os hospitais a quatro ou mais interações. A não-exposição a interações potenciais foi registrada em cinco por cento dos pacientes da UTI1, e em dez por cento, na UTI2. Computada a gravidade de cada interação, registrou-se uma frequência maior (estatisticamente significativa) daquelas com moderada gravidade em relação às de grande gravidade, sem diferença entre uma e outra UTIs.

Tabela 13. Fármacos mais frequentemente prescritos, conforme a disfunção/alteração laboratorial

Disfunção Alteração laboratorial	Fármacos			
	<u>UTI1</u>		<u>UTI2</u>	
	<u>Sobrev</u>	<u>Não-sobrev</u>	<u>Sobrev</u>	<u>Não-sobrev</u>
Renal	Furosemida Heparina cálcica Metoclopramida Nifedipina Ranitidina	Dopamina Fentanil Furosemida Midazolam Ranitidina	Diazepam Dopamina Furosemida Heparina sódica Bromoprida	Ceftriaxone Dipirona Dopamina Furosemida Insulina cristalina
Hepática	Amicacina Ceftazidima Ciprofloxacina Diazepam Dopamina	Amicacina Dopamina Fentanil Furosemida Midazolam	(-) (-) (-) (-) (-)	Adrenalina Amicacina Aminofilina Atropina Ipratrópio
Hipoalbuminemia	Diazepam Furosemida Midazolam Nifedipina Ranitidina	Amicacina Diazepam Fentanil Furosemida Ranitidina	Amicacina Dipirona Heparina bpm Metronidazol Ranitidina	Acetaminofen Amicacina Ceftazidima Dipirona Dopamina

Sobrev: sobreviventes; Não-sobrev: não-sobreviventes; (-): disfunção não registrada

4.3.2 Interações conforme a idade (tabela 16; figuras 20-21). A possibilidade de interações foi mais evidente entre os pacientes com idade de 65 ou mais anos, mormente entre aqueles internados na UTI2. Essa mesma população esteve mais propensa a apresentar quatro ou mais interações.

Tabela 14. Interações medicamentosas potenciais: distribuição

Número de Interações		
	<u>UTI1</u>	<u>UTI2</u>
Sobrev		
MG	145	181
GG	26	29
TI	171	210
Não-sobrev		
MG	267	329
GG	84	57
TI	351	386

Sobrev: sobreviventes; Não-sobrev: não-sobreviventes; MG: interações de moderada gravidade; GG: interações de grande gravidade; TI: total de interações

Tabela 15. Médias de interações medicamentosas potenciais por paciente

Interações#		
	<u>UTI1</u>	<u>UTI2</u>
Sobrev		
MG	2,62±2,17 (0-10)	3,62±2,98 (0-11)
GG	0,50±0,67 (0-3)	0,58±1,12 (0-5)
TI	3,12±2,53 (0-12)	4,20±3,68 (0-14)
Não-sobrev		
MG	5,44±4,34 (0-23)	6,64±5,36 (0-26)
GG	1,72±1,30 (0-5)	1,14±1,64 (0-7)
TI	7,16±5,23 (1-27)	7,78±6,49 (0-33)

#: Média±DP (extremos); Sobrev: sobreviventes; Não-sobrev: não-sobreviventes; MG: interações de moderada gravidade; GG: interações de grande gravidade; TI: total de interações

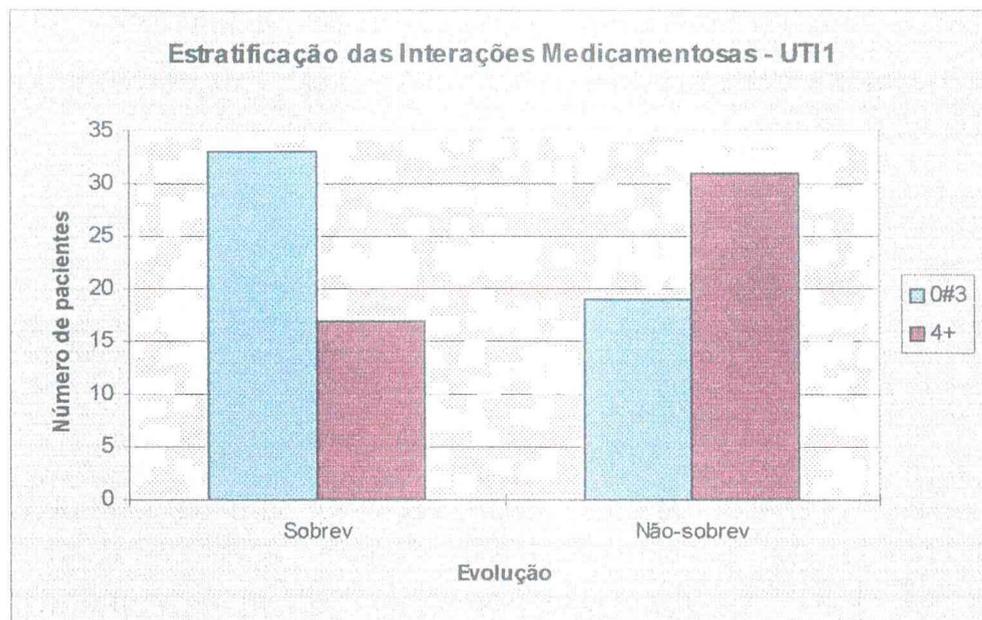


Figura 18. Incidência estratificada de interações medicamentosas potenciais entre os pacientes admitidos a UTI1, conforme a evolução

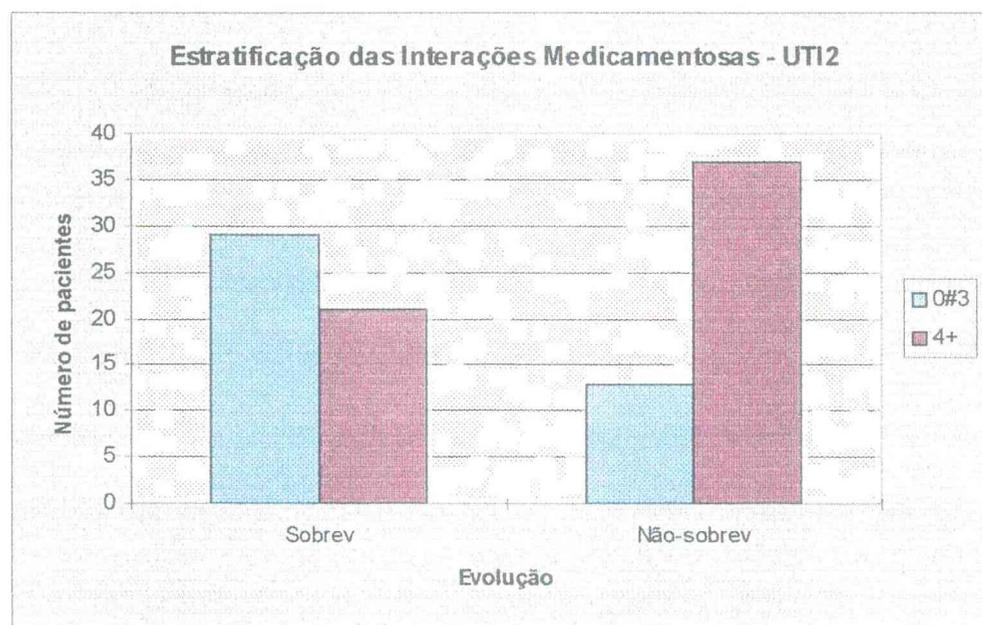


Figura 19. Incidência estratificada de interações medicamentosas potenciais entre os pacientes admitidos a UTI2, conforme a evolução

Tabela 16. Médias (#) das interações medicamentosas potenciais, conforme estratos etários

	<u><65 anos</u>	<u>=/>65 anos</u>
UTI1	4,94±4,96	5,64±3,31
UTI2	5,06±4,95	6,84±5,95

#: Média±DP

4.3.3 Interações de moderada gravidade (tabelas 14 e 15). Ao todo, foram encontradas 922 interações, representando 82,47 por cento do total; 55,31 por cento delas foram registradas na UTI2. Os pacientes não-sobreviventes estiveram sob maior risco de potenciais interações (acima de 60 por cento do total). Apenas 5 por cento dos pacientes na UTI1 não estiveram expostos a interações dessa magnitude; já na UTI2, o número ascendeu a 11 por cento.

4.3.4 Interações de grande gravidade (tabelas 14 e 15). Registraram-se 196 interações, 56,12 por cento das quais na UTI1. A população não-sobrevivente de ambas UTIs esteve mais exposta a tais interações, acontecendo em 71,9 por cento dos pacientes. Interações de grande gravidade foram registradas em 62 por cento dos pacientes internados na UTI1; e em apenas 49 por cento dos pacientes admitidos a UTI2.

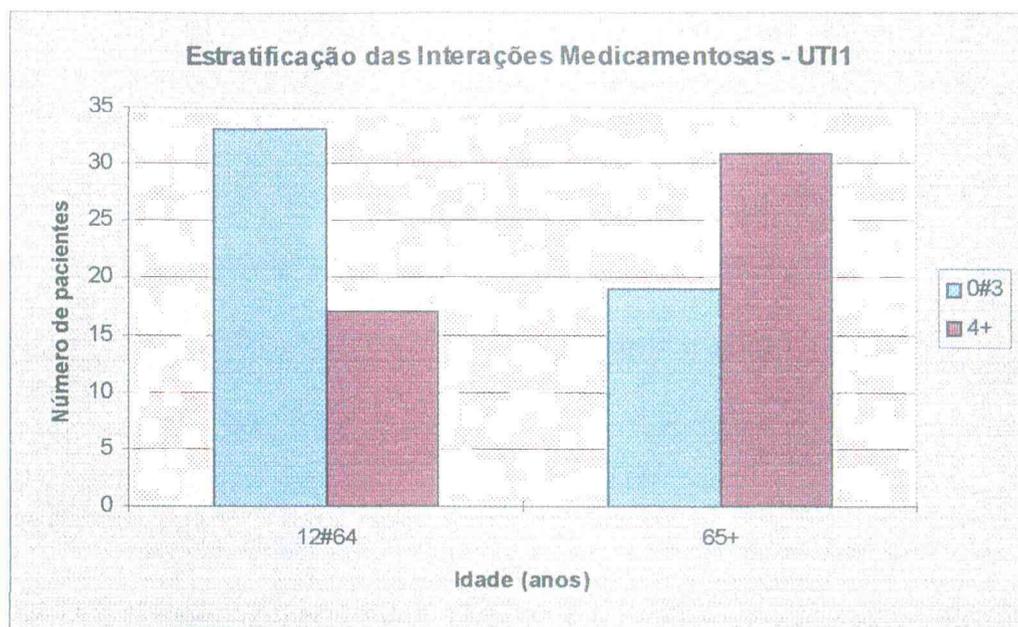


Figura 20. Incidência estratificada das interações medicamentosas potenciais entre os pacientes admitidos a UTI1, conforme faixas etárias

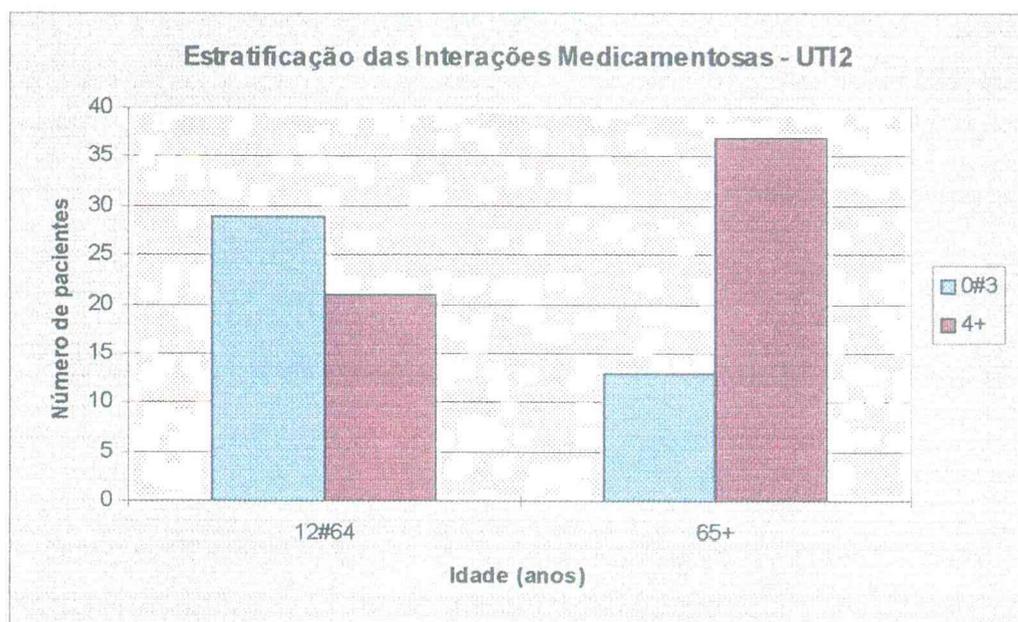


Figura 21. Incidência estratificada das interações medicamentosas potenciais entre os pacientes admitidos a UTI2, conforme faixas etárias

4.3.5 Interações medicamentosas potenciais mais frequentes

4.3.5.1 Global (tabela 17). Considerando aquelas interações registradas em cinco ou mais pacientes, 12 foram simultaneamente encontradas em ambas UTIs: nove, de moderada gravidade; três, de grande intensidade.

Tabela 17. Interações medicamentosas potenciais mais comuns

<u>Moderada Gravidade</u>	<u>Grande Gravidade</u>
AAS-Heparinas (cálcica e bpm)	Amicacina-Furosemida
Amicacina-Ceftazidima	Amicacina-Pancurônio
Aminofilina-Pancurônio	Digoxina-Furosemida
Aminofilina-Ranitidina	
Ceftriaxone-Heparinas (cálcica e bpm)	
Furosemida-Pancurônio	
Hidantoína-Ranitidina	
Nifedipina-Ranitidina	
Pancurônio-Ranitidina	

4.3.5.2 Interações medicamentosas potenciais conforme a instituição

4.3.5.2.1 Interações de moderada gravidade

UTI1 - Sobreviventes (figura 22): a combinação mais frequente, registrada em 34 por cento dos pacientes, foi Nifedipina-Ranitidina, seguindo-se de Hidantoína-Ranitidina e Amicacina-Ceftazidima (prescritas, cada uma, a 18 por cento dos pacientes).

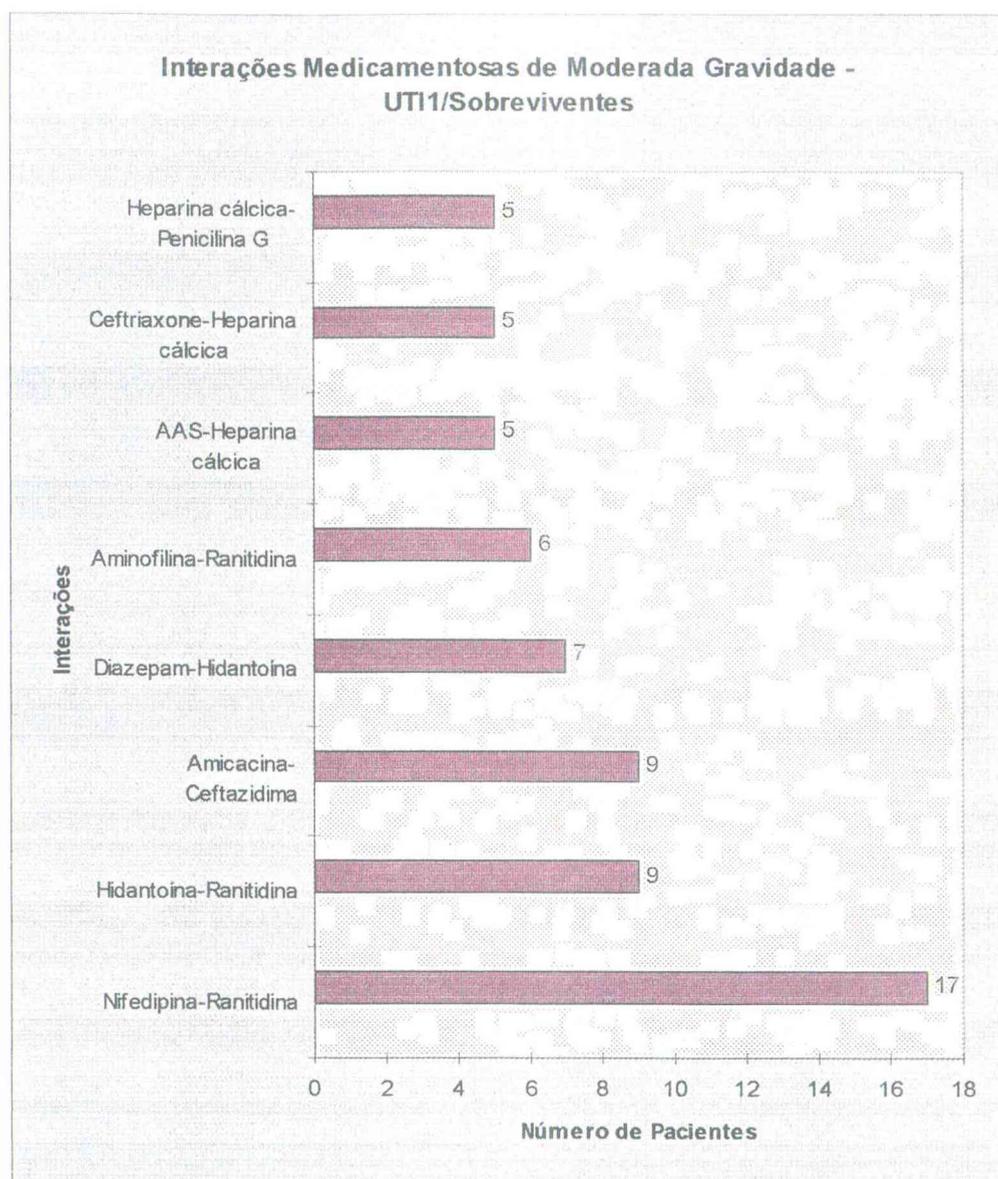


Figura 22. Interações medicamentosas potenciais de moderada gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes sobreviventes admitidos a UTI1

UTI1 - Não-sobreviventes (figura 23): observou-se um número maior de interações, quando comparados aos sobreviventes. Acima de 40 por cento dos pacientes receberam a prescrição de Pancurônio e Ranitidina; e mais de 30 por cento dos pacientes receberam Furosemida-Pancurônio e Nifedipina-Ranitidina.

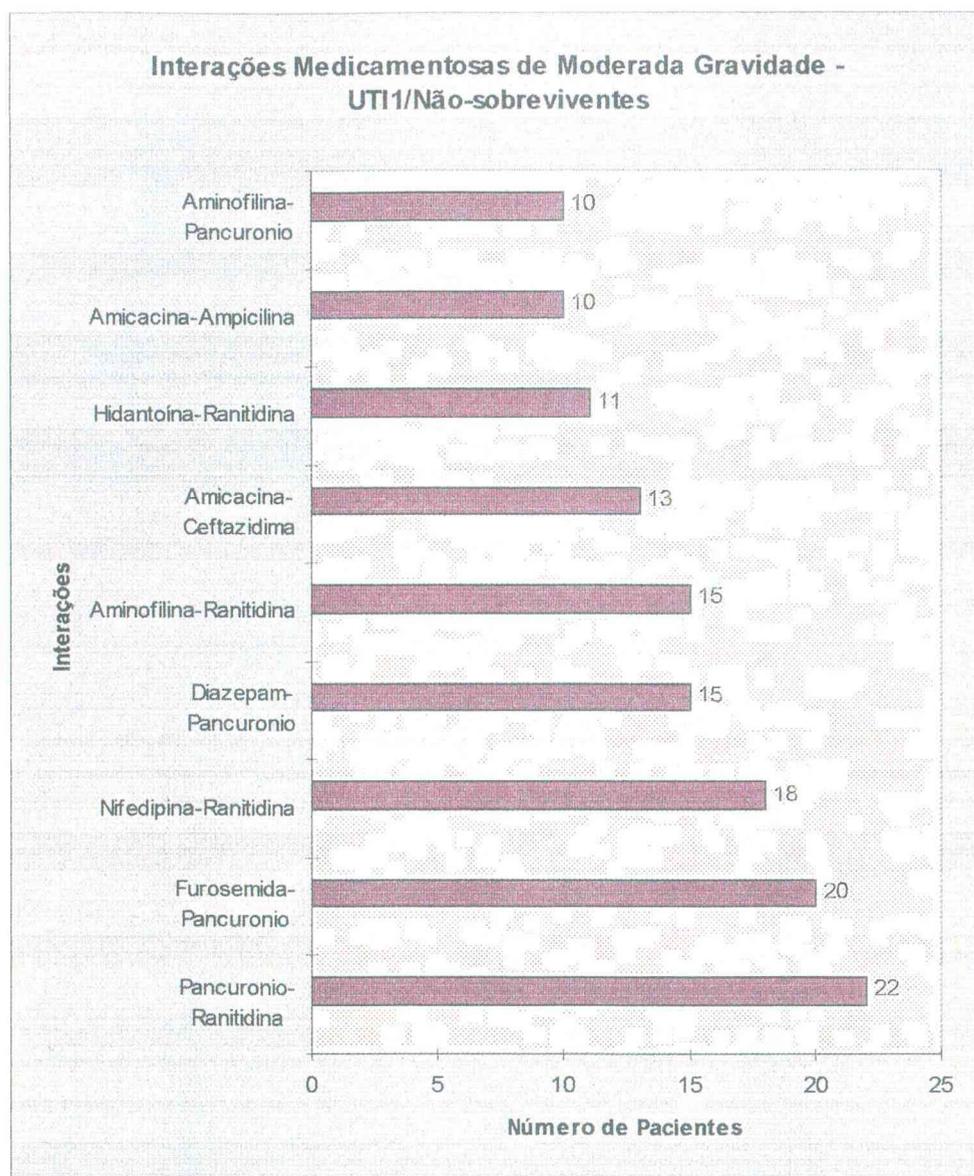


Figura 23. Interações medicamentosas potenciais de moderada gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI1

UTI2 - Sobreviventes (figura 24): as combinações Aminofilina-Ranitidina e Nifedipina-Ranitidina, prescritas a 28 por cento dos pacientes, responderam pelo maior risco de exposição; em seguida, veio a combinação Nitroglicerina-Heparina bpm, oferecida a 24 por cento dos pacientes.

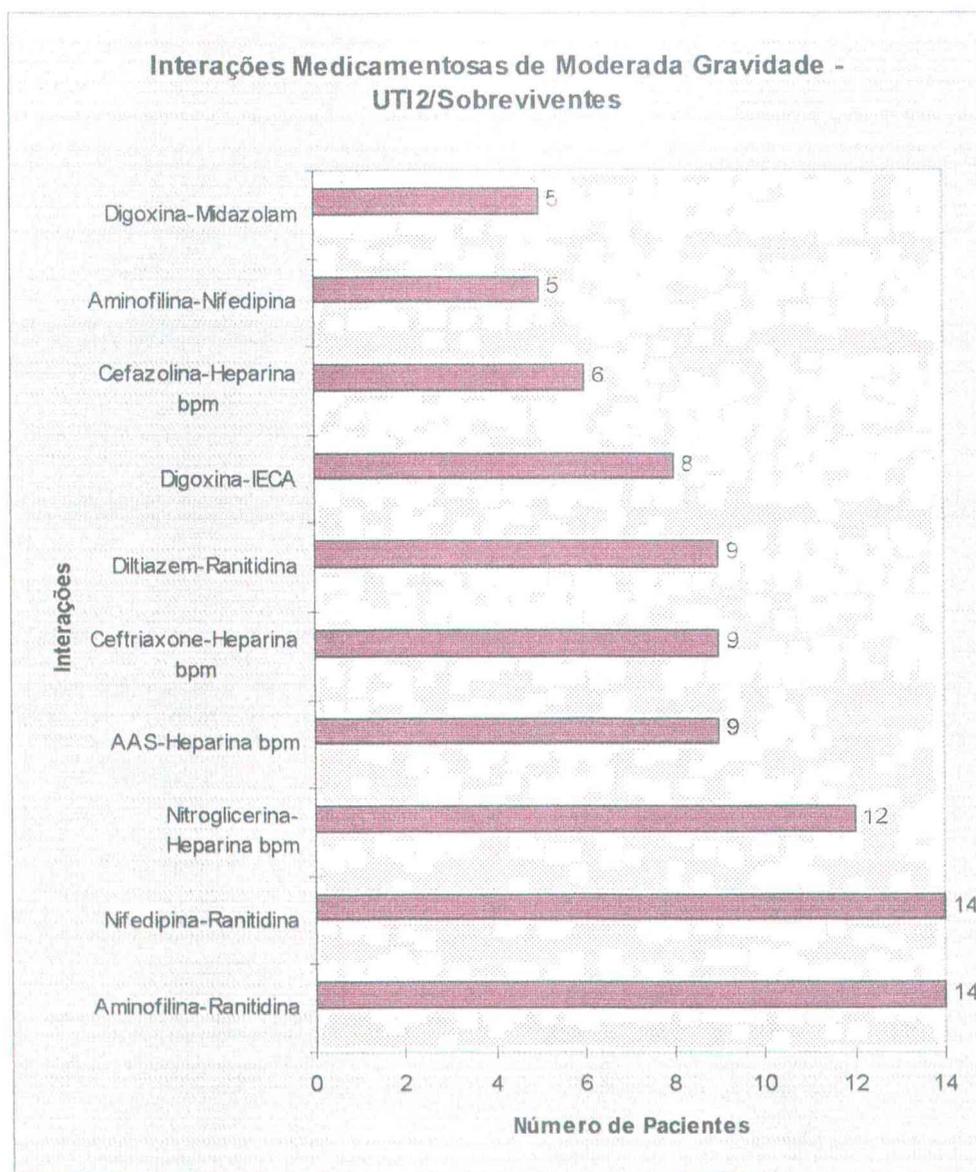


Figura 24. Interações medicamentosas potenciais de moderada gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes sobreviventes admitidos a UTI2

UTI2 - Não-sobreviventes (figura 25): as combinações Furosemida-Pancurônio e Aminofilina-Ranitidina foram prescritas, cada uma, a 46 por cento dos pacientes; em seguida, prescritas a mais de 30 por cento dos pacientes, vieram Amicacina-Ceftazidima, Aminofilina-Pancurônio e Ceftriaxone-Heparina bpm.

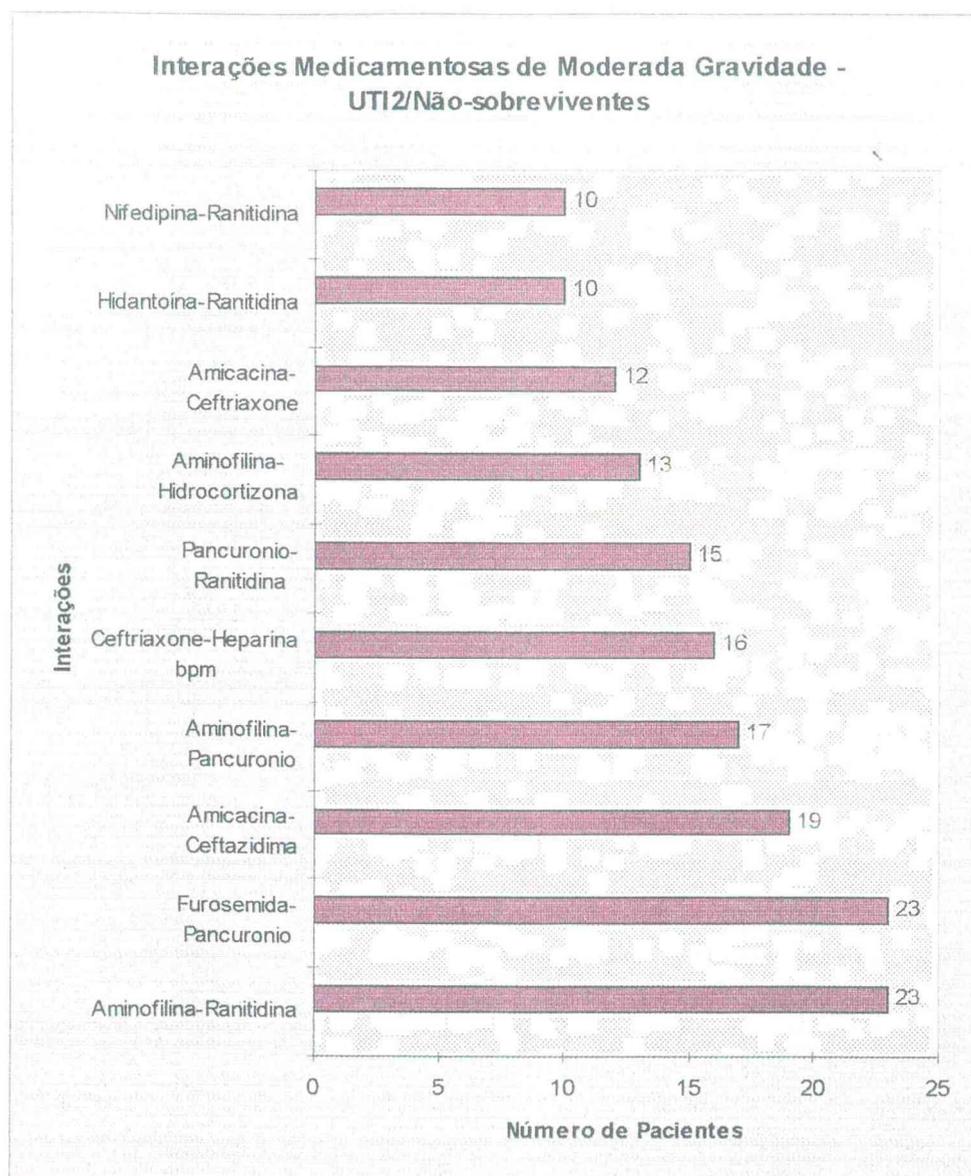


Figura 25. Interações medicamentosas potenciais de moderada gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI2

4.3.5.2.2 Interações medicamentosas potenciais de grande gravidade

UTI1 - Sobreviventes (figura 26): apenas duas combinação foram prescritas a dez por cento ou mais dos pacientes, sendo a mais frequente Amicacina-Furosemida (20 por cento).

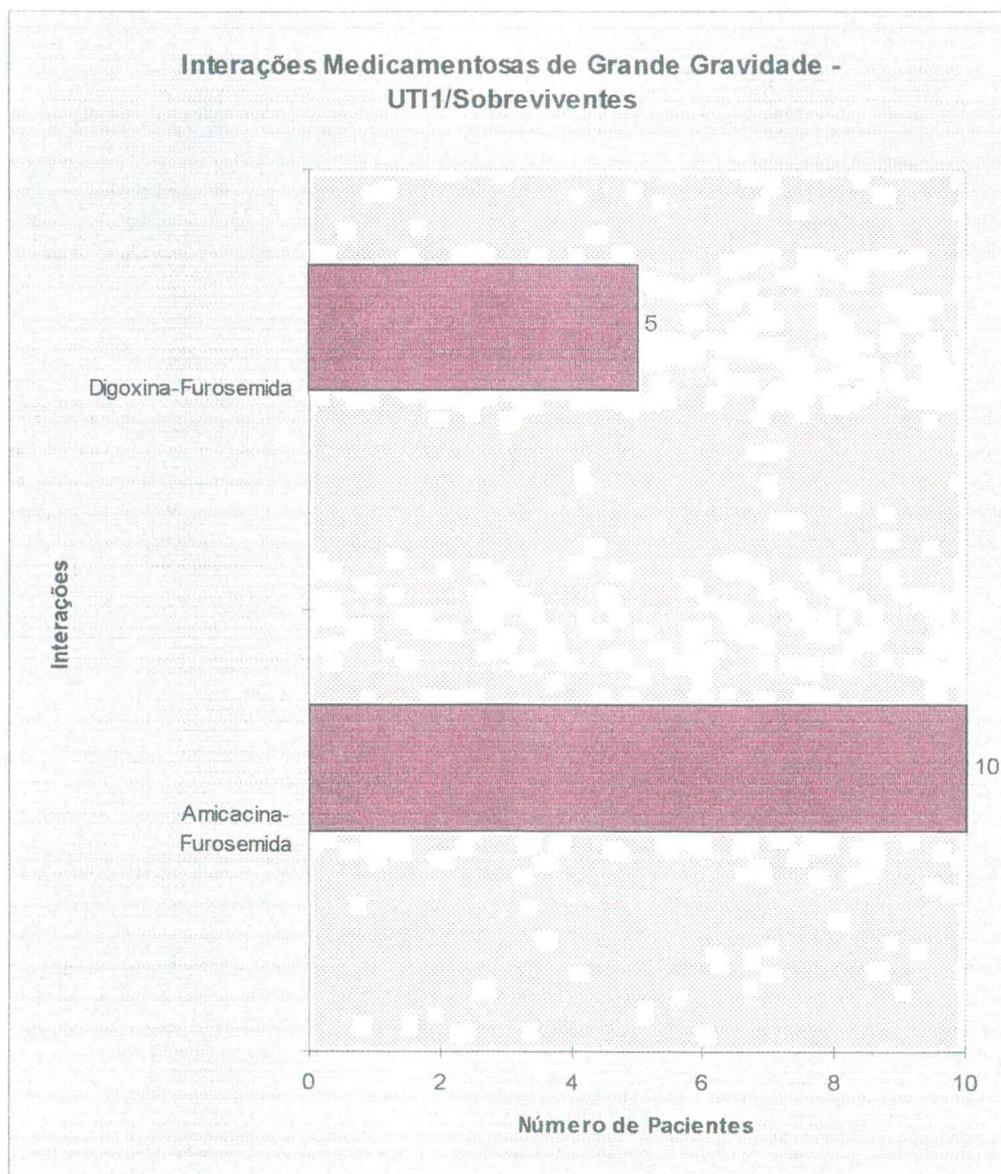


Figura 26. Interações medicamentosas potenciais de grande gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes sobreviventes admitidos a UTI1

UTI1 - Não-sobreviventes (figura 27): duas combinações foram encontradas em mais de 30 por cento dos pacientes: Amicacina-Furosemida, em 56 por cento; e Amicacina-Pancurônio, em 34 por cento.

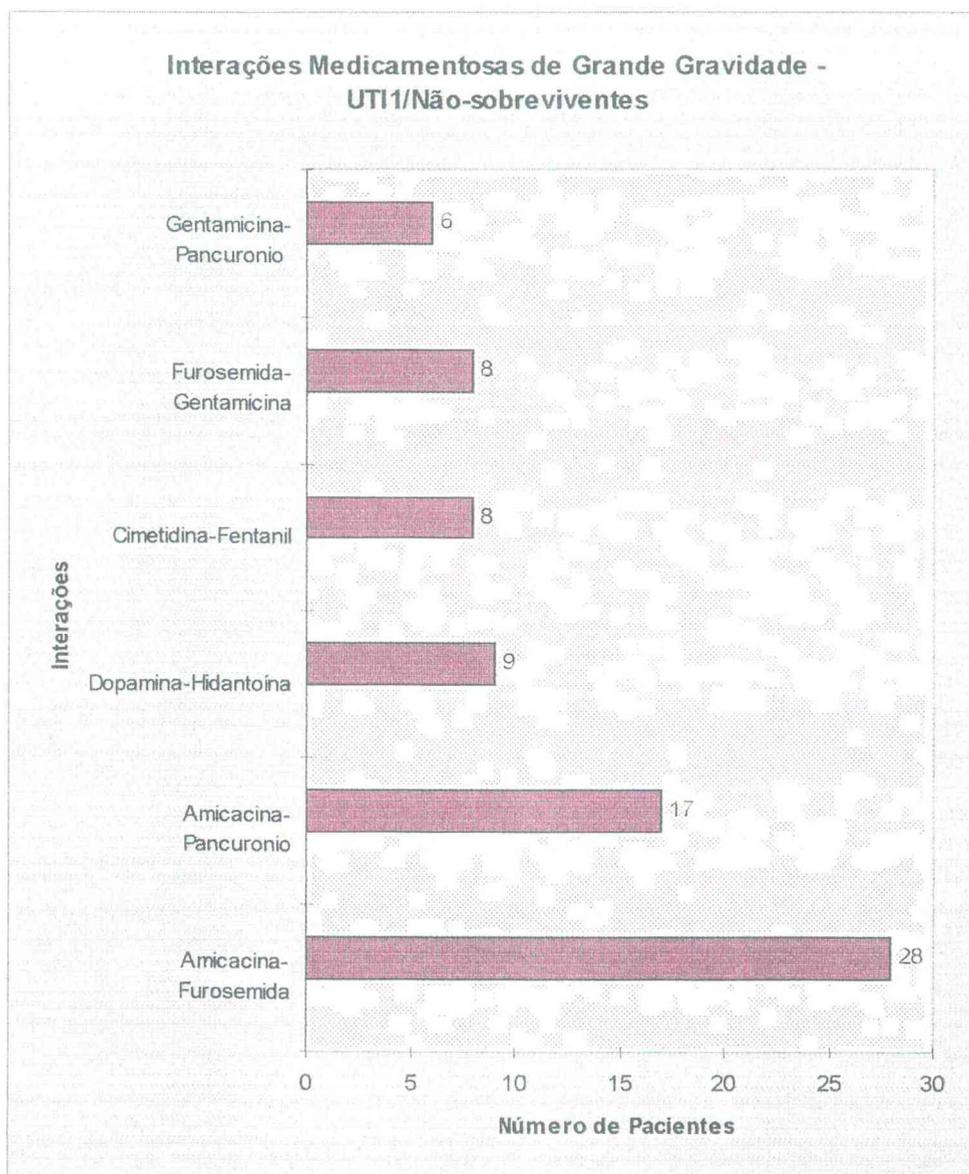


Figura 27. Interações medicamentosas potenciais de grande gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI1

UTI2 - Sobreviventes (figura 28): três combinações foram prescritas a mais de dez por cento dos pacientes, sendo Digoxina-Furosemida a mais frequente (22 por cento); Amicacina-Furosemida e Furosemida-Lanatosídeo foram registradas em 12 por cento das prescrições.

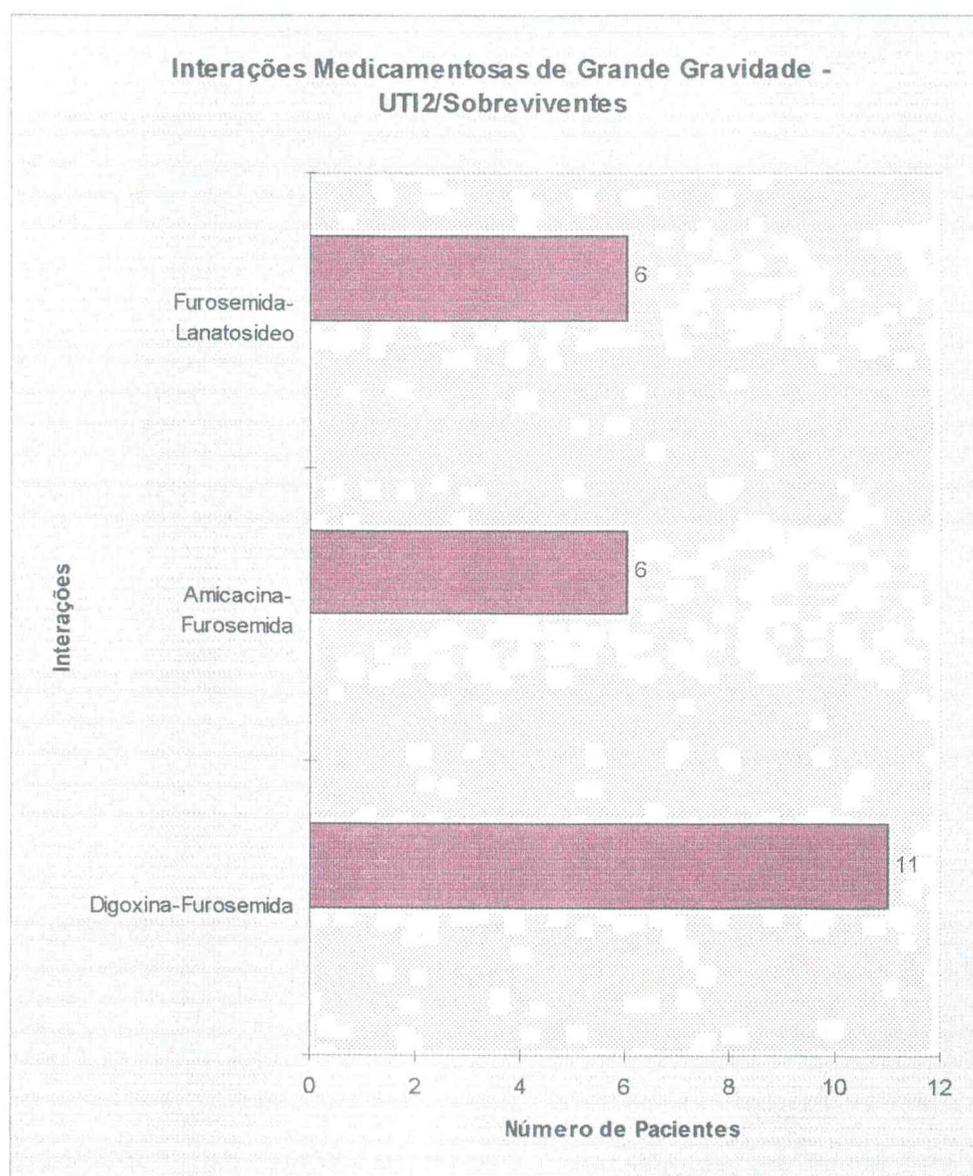


Figura 28. Interações medicamentosas potenciais de grande gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes sobreviventes admitidos a UTI2

UTI2 - Não-sobreviventes (figura 29): as combinações mais frequentemente prescritas foram Amicacina-Furosemida e Amicacina-Pancurônio; respectivamente, 40 por cento e 18 por cento dos pacientes as receberam.

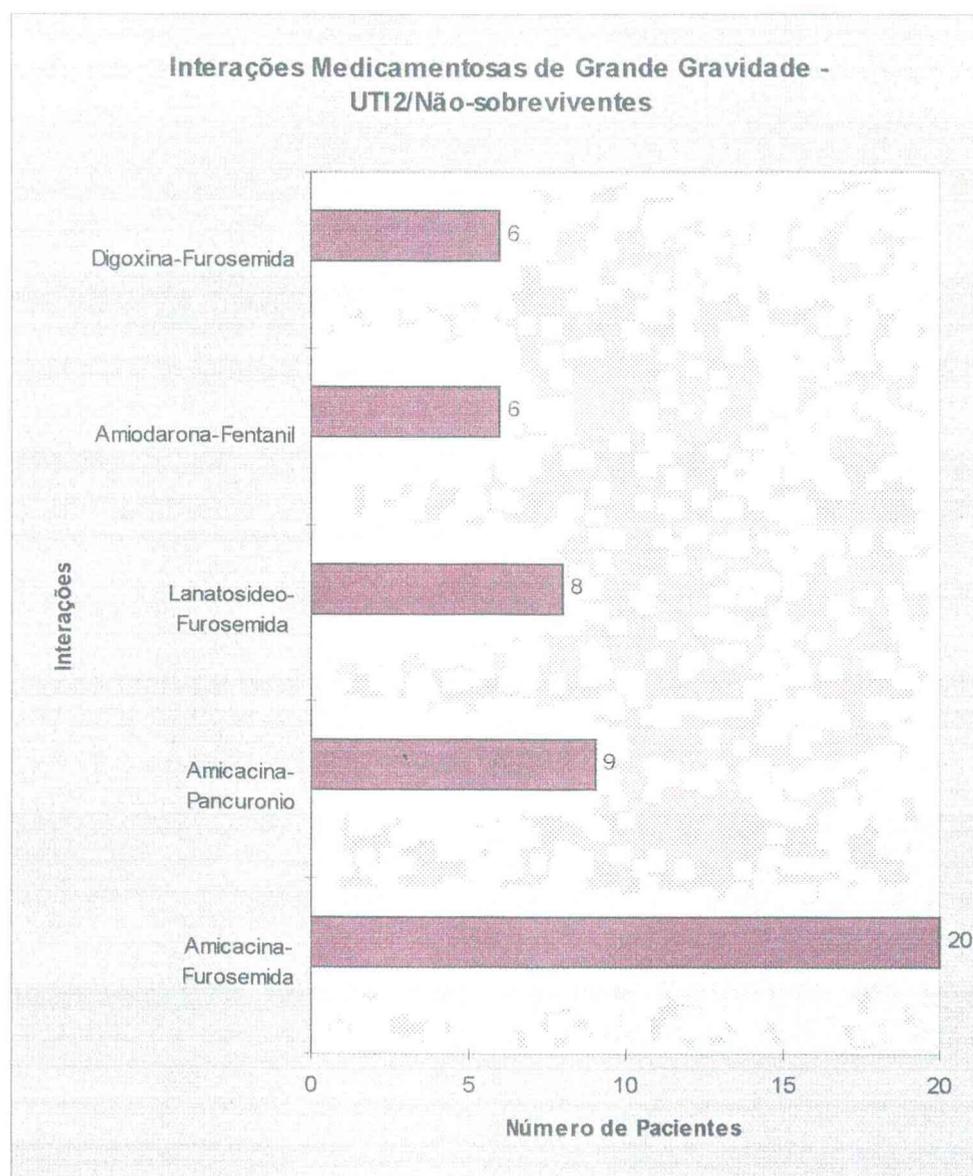


Figura 29. Interações medicamentosas potenciais de grande gravidade mais frequentemente registradas (e suas respectivas frequências) entre os pacientes não-sobreviventes admitidos a UTI2

4.4 Correlações

4.4 Correlações

4.4.1 Entre APACHE II e número de fármacos (tabela 18). Não se evidenciou nenhuma relação entre os escores de APACHE II e o número de fármacos utilizado por cada paciente, quer ao longo da internação, quer diariamente.

4.4.2 Entre APACHE II e número de interações (tabela 19). Uma relação estatisticamente significativa foi detectada, em ambas UTIs, entre o escore de APACHE II e o número de interações (total e aquelas de moderada gravidade) registradas nos pacientes sobreviventes.

4.4.3 Entre total de fármacos por internação e número de interações (tabela 20). Encontrou-se uma relação estatisticamente significativa, em ambas UTIs, computados quer os sobreviventes, quer os não-sobreviventes.

4.4.4 Entre média de fármacos por dia e número de interações (tabela 21). Constatou-se uma relação estatisticamente significativa, em ambas UTIs, computados quer os sobreviventes, quer os não-sobreviventes.

Tabela 18. Correlações entre APACHE II e número de fármacos

	<u>UTI1</u>		<u>UTI2</u>	
	<u>Sobrev</u>	<u>Não-sobrev</u>	<u>Sobrev</u>	<u>Não-sobrev</u>
Numero de Fármacos				
Total/Intern	0,214	-0,327	0,338	-0,226
Média/dia	-0,018	-0,001	0,265	-0,048

Sobrev: sobreviventes; Não-sobrev: não-sobreviventes; Total/intern: total por internação; Média/dia: média diária

Tabela 19. Correlações entre APACHE II e número de interações medicamentosas potenciais

	<u>UTI1</u>		<u>UTI2</u>	
	<u>Sobrev</u>	<u>Não-sobrev</u>	<u>Sobrev</u>	<u>Não-sobrev</u>
Número de Interações				
MG	0,379*	-0,327	0,373*	-0,269
GG	0,246	-0,118	0,370*	-0,134
TI	0,390*	0,302	0,414*	-0,256

Sobrev: sobreviventes; Não-sobrev: não-sobreviventes; MG: interações de moderada gravidade; GG: interações de grande gravidade; TI: total de interações; *: $p < 0,05$

Tabela 20. Correlações entre total de fármacos por internação e número de interações medicamentosas potenciais

	<u>UTI1</u>		<u>UTI2</u>	
	<u>Sobrev</u>	<u>Não-sobrev</u>	<u>Sobrev</u>	<u>Não-sobrev</u>
Número de Interações				
MG	0.588*	0.766*	0.727*	0.826*
GG	0.474*	0.594*	0.608*	0.626*
TI	0.629*	0.784*	0.774*	0.840*

Sobreviv: sobreviventes; Não-sobreviv: não- sobreviventes; MG: interações de moderada gravidade; GG: interações de grande gravidade; TI: total de interações; *: $p < 0,05$

Tabela 21. Correlações entre média de fármacos por dia e número de interações medicamentosas potenciais

	<u>UTI1</u>		<u>UTI2</u>	
	<u>Sobrev</u>	<u>Não-sobrev</u>	<u>Sobrev</u>	<u>Não-sobrev</u>
Número de Interações				
MG	0.393*	0.464*	0.682*	0.709*
GG	0.520*	0.575*	0.688*	0.544*
TI	0.474*	0.539*	0.761*	0.723*

Sobreviv: sobreviventes; Não-sobreviv: não- sobreviventes; MG: interações de moderada gravidade; GG: interações de grande gravidade; TI: total de interações; *: $p < 0,05$

5 DISCUSSÃO

O apoio farmacoterápico representa um recurso frequentemente utilizado na conduta de um doente, esteja ele em seu domicílio ou no hospital. A cada dia são oferecidas novas opções, trazendo perspectivas de avanços rumo a cura, ou, no mínimo, ensejando um retardo na evolução da doença. Lamentavelmente, trazem consigo a possibilidade do efeito iatrogênico, mais ou menos previsível (STROM, 1990).

A preocupação com o uso de fármacos sofre um crescendo quando se contempla o universo de pacientes graves, portadores de uma nosologia diversa e de prognósticos pouco modificáveis. Os pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva ocupam o ápice desta pirâmide, demandando a prescrição de múltiplos fármacos, e expondo-se aos benefícios e riscos respectivos (DASTA & ARMSTRONG, 1988; BOUCHER et al., 1990; SMYTHE et al., 1993).

5.1 Perfil demográfico dos pacientes

5.1.1 Idade dos pacientes

Os pacientes admitidos (ou com indicação de internação) a uma UTI portam os estigmas decorrentes da degeneração fisiológica (hipertensão arterial, diabetes) e/ou infligidos pelas catástrofes do meio em que vivem (trauma, em particular). Tendo em vista uma vastidão de condições mórbidas possíveis de serem acumuladas ao longo de uma vida, pode-se imaginar o grande potencial de complicações evidenciado por um adulto, sobretudo o idoso, ao ser internado em UTI. A idade, “per se”, hoje já não constitui motivo excludente de admissão; importa, sim, considerar-se a qualidade de vida funcional em desempenho.

O presente estudo, destinado a análise de um universo de pacientes adultos, encontrou diferenças nas faixas etárias ao cotejar o doente que adentra o hospital público, e aquele admitido ao hospital privado. O primeiro era mais jovem (72 por cento com menos de 65 anos); já o segundo, era mais idoso (mais de 50 por cento com idade igual ou maior que 65 anos). Entre as justificativas, podem ser aventadas as seguintes: diferentes os modelos de funcionamento de uma e outra UTIs, a primeira, do tipo fechado, com intensivista-diarista e ante uma maior demanda, exhibe um padrão mais controlador que a segunda (EAGLE et al., 1991); por outro lado, a segunda, do tipo aberto, recebe os pacientes

conforme a indicação do(s) médico(s) assistente(s). Fato inolvidável, a população dotada de mais recursos chega a senilidade em índices crescentes, em países desenvolvidos ou em desenvolvimento - como o Brasil. Apesar das disparidades acima, as cifras encontradas estão de acordo com as referidas em trabalhos de outros países (MCLEAN et al., 1985; DRAGSTED & QVIST, 1989; GROEGER et al., 1993).

Fato importante, comum a ambas UTIs, o obituário foi mais proeminente entre os pacientes idosos. Embora um raciocínio não totalmente suficiente, parece razoável associar-se tais resultados, nos pacientes idosos, às limitações nas reservas fisiológicas, sobre as quais se assestam condições agudas desestabilizadoras.

5.1.2 Gravidade dos pacientes (APACHE II, disfunções orgânicas/laboratoriais)

Ao longo de sua história, a UTI evoluiu de uma enfermaria exclusiva de pacientes com gravidade consumada e prognósticos sombrios, para um ambiente receptor de pacientes detentores de disfunções reais ou potenciais - e, sobretudo, passíveis de reversibilidade funcional (DAWSON, 1993).

O surgimento de escores prognósticos permitiu um dimensionamento mais objetivo da gravidade veiculada por um doente ou população de doentes,

propiciando um ajuste mais racional nas medidas a serem tomadas (KNAUS & ZIMMERMAN, 1985). Na casuística em estudo, observou-se uma similaridade entre os índices de APACHE II de ambas UTIs, com significativa diferença entre sobreviventes e não-sobrevivente. Aquela semelhança conferiu uma homogeneidade desejável para efeitos de comparação entre os achados. Diferentemente do registrado em países desenvolvidos, encontrou-se uma demanda maior de pacientes graves, traduzida por APACHE II superior a 14 pontos em cerca de 60 por cento da população pesquisada. Embora preencha critérios de um modelo fechado (e controlador), a UTI1 constitui-se em receptora de uma vasta população de pacientes detentores de doenças e disfunções em progressão, mercê das limitações peculiares ao sistema de saúde. Frequentemente, mesmo em países com um sistema de saúde melhor organizado, observa-se o “fenômeno do último leito”, traduzido por uma necessidade superior ao número de leitos disponíveis (TERES, 1993); já grave ao chegar ao hospital, mais ainda se torna ao longo da espera por um leito, que virá horas ou dias após. Por seu lado, a UTI2, inobstante uma população mais diferenciada (condições de vida menos heterogêneas, maior poder aquisitivo), também recebeu pacientes com notória gravidade.

Os achados pertinentes aos escores do APACHE II acima referidos refletem já as disfunções e alterações laboratoriais rastreadas. A disfunção renal esteve presente em cerca de um terço dos pacientes de ambas UTIs; a disfunção hepática veio em seguida, sendo registrada em menos de um quarto dos

pacientes. Dentre os desvios laboratoriais, tiveram ressonância, em ambas UTIs, a hiponatremia (59 por cento dos pacientes) e a hipoalbuminemia (mais de 40 por cento dos pacientes); menos frequentes, porém acometendo mais de 30 por cento dos pacientes, apareceram a hipomagnesiemia e a hipocalcemia. As disfunções e alterações laboratoriais acima referidas se manifestaram, principalmente, nos pacientes não-sobreviventes. Consubstanciada a morbimortalidade secundária a essas intercorrências (KNAUS et al., 1985; KNAUS & WAGNER, 1989), isoladas ou em concôrto, maior repercussão implicarão quando incidindo sobre uma população “per se” vulnerável, recebendo múltiplos fármacos.

5.2 Uso de fármacos

Duas centenas de fármacos foram prescritas a duas centenas de pacientes, com uma oferta significativamente maior entre os pacientes admitidos a instituição privada. Registrou-se uma diversidade de escolhas, ilustrada por cêrca de uma centena de fármacos divergentes de uma instituição para outra. Dentre as justificativas para tamanha disparidade, a mais provável consiste no contrôle imposto pelo formulário padronizado vigente na UTI do hospital público. A inexistência desse instrumento normatizador propicia liberdade para escolha de fármacos supostamente mais adequados a um doente. Porém, pode implicar, também, alheamento a uma prática racional de usar menos fármacos, conhecendo-lhes mais profundamente a cinética e a dinâmica respectivas, bem

como a sua potencial adversidade (DE VRIES et al., 1998). De modo particular, constitui um precedente fomentador de resistência microbiana.

A prescrição por paciente girou em torno de 15 fármacos ao longo da internação, e oito, por dia. Cotejadas as ofertas máximas, foram prescritos mais fármacos na UTI2: respectivamente, 24 contra 47, e 11,88 contra 17,17 fármacos. Comparados aqueles valores (média por internação e média diária) com os obtidos por DASTA & ANGARAN (1992) (oito a doze e seis a nove fármacos, respectivamente) e SMYTHE et al. (1993) (12,1 e 7,5 fármacos, respectivamente), encontra-se uma similitude apenas nas médias diárias; o total de fármacos por internação registrado neste trabalho ficou, portanto, acima dos consignados pelos autores citados.

Portadores de maior gravidade, os pacientes não-sobreviventes receberam significativamente mais fármacos, notadamente na UTI2. Visto por uma ótica mais superficial, este fato parece justificado; porém, uma análise mais detalhada dará margem a questionamento. Na casuística em apreço, registrou-se o óbito em 80 por cento dos pacientes com APACHE II superior a 25 pontos, em cerca de 60 por cento entre 15 e 25 pontos, e em menos de 25 por cento entre aqueles com escore inferior a 15 pontos. Conforme demonstrado, foram exatamente os pacientes portadores de APACHE II igual ou superior a 15 pontos aqueles a quem mais se prescreveram fármacos. Estes achados sugerem, portanto, que o recurso da polifarmácia não implica, necessariamente,

sucesso terapêutico, podendo, na verdade, significar desconhecimento prognóstico; conforme ressaltado em outros trabalhos (FUCHS, 1976; FERRARIS, 1983; FERRARIS & PROPP, 1992), nem sempre a terapêutica intervencionista é a melhor conduta.

A prescrição de fármacos aos pacientes idosos, comparada com a dos mais jovens, foi indiferente no hospital público; porém, a média por internação foi significativamente maior no hospital privado. BOUCHER et al. (1990), em uma UTI de trauma, encontraram uma correlação positiva entre a idade e o número de fármacos, atribuindo a maior demanda do idoso a uma maior gravidade infligida por um maior número de condições mórbidas preexistentes. Os perigos secundários a polifarmácia no idoso têm sido bastante clamados, no âmbito hospitalar ou não. CARLSON (1996) afirma que a boa prescrição exige um mínimo de familiaridade com as doenças do idoso, ajustando-se a elas o tratamento farmacológico sob rigorosa monitorização. HOBSON (1992), por seu lado, alerta que o idoso, em média, abriga cinco condições mórbidas, e que o tratamento de uma pode adversamente afetar a outra.

Inobstante a tendência global a prescrição de oito ou mais fármacos ao longo da internação, este fato foi mais acentuado entre os pacientes internados por oito ou mais dias. Digno de menção, os pacientes admitidos a UTI2 receberam significativamente mais fármacos que aqueles da UTI1, apesar do tempo de internação ter sido significativamente menor. O presumido benefício conferido

aos sobreviventes não pode ser reproduzido de forma semelhante entre os que faleceram ainda na UTI.

5.2.1 Fármacos mais frequentemente prescritos

A prescrição de fármacos, como outras medidas terapêuticas, segue as peculiaridades inerentes ao doente, à(s) doença(s), ao momento e ao lugar, sendo inevitável, também, reconhecer as interferências de ordem cultural e econômica. Assim, há-de se contemplar as divergências farmacoterápicas entre UTIs situadas em diferentes países ou diferentes regiões de um mesmo país, ou situadas em uma mesma região, mas sujeitas a deliberações diversas conforme a instituição gerenciadora. É nesse contexto, portanto, que se deve entender as solicitações farmacoterápicas de uma UTI pública e de uma UTI privada.

Ressalvadas as possíveis diferenças entre as UTIs, algumas semelhanças foram encontradas; quer na abordagem por grupos, quer individualmente, conforme exposto a seguir.

5.2.1.1 Antibióticos

Ratificando outros estudos (FARINA et al., 1981; DASTA, 1986; BOUCHER et al., 1990; GUNDLACH, 1991), os antibióticos constituíram a classe mais frequentemente prescrita, em cada UTI. Observou-se, entretanto, um uso mais amplo de opções entre os pacientes admitidos a UTI2: 50 por cento a mais que na UTI1.

Evidenciou-se uma utilização ímpar das cefalosporinas, mormente as de terceira geração; e, entre estas, a Ceftazidima e o Ceftriaxone. Embora sem o respaldo dos estudos microbiológicos respectivos, parece lícito pensar-se que fração razoável desta demanda se deva ao amplo espectro deste grupo de antibióticos. O uso descabido e frequente das cefalosporinas, sobretudo as de gerações mais avançadas, paradoxalmente é gerador de críticas: podem promover a produção de cefalosporinases (CHOW et al., 1991; MA & RHO, 1995), bem como aumentar as infecções por germes gram(+), de modo particular os enterococos (UTTLEY & GEORGE, 1991; PALLARES et al., 1993). Movidos por essa preocupação, VAN SAENE et al. (1998) pleiteiam, mesmo, um retorno aos antibióticos mais antigos (cefalosporinas, em particular), posto que menor o seu impacto sobre a flora microbiana autóctone.

A prescrição de aminoglicosídeos foi registrada em mais de um terço dos pacientes de cada UTI, recaindo a escolha sobre a Amicacina. Em uso há mais

de 30 anos, este grupo de fármacos constitui instrumento efetivo no combate direcionado aos microorganismos gram(-), principalmente no contexto da UTI (MIYGAWA, 1993). A escolha entre as modalidades de aminoglicosídeos, mais que dependente de sua efetividade antimicrobiana, tem decorrido de sua toxicidade individual (MIYAGAWA, 1993) e da preocupação com os mecanismos de resistência bacteriana (JENKINS, 1996). Com essa perspectiva, alguns pesquisadores (SMITH et al., 1977) recomendam usar a Amicacina em última instância, quando constatada a resistência a outros antibióticos.

Um fato chamativo, as penicilinas foram usadas em não mais de 15 por cento dos pacientes, e cerca de três vezes mais na instituição pública. Esta pequena cifra, em relação aos outros antibióticos, gera suposições. Entre elas, a existência de uma flora bacteriana primária ou secundariamente resistente, bem como um alheamento a existência das penicilinas. A última possibilidade é possível e preocupante, na medida em que uma carga promocional dos laboratórios fomenta as opções mais recentes (cefalosporinas de terceira e quarta gerações, e os carbapenens, por exemplo). O respaldo a este temor é oferecido pela pequena utilização das penicilinas no hospital privado.

A preocupação com os eventos infecciosos ganha projeção na medida em que avulta o número de condições predisponentes; entre eles, a imunossupressão (primária ou secundária), a longevidade e a realização de procedimentos invasivos (diagnósticos ou terapêuticos). Nesse contexto, considerando a

crescente frequência dos episódios de sepse (RACKOW & ASTIZ, 1993), parece inteligível inferir-se um potencial iatrogênico, decorrente da plethora de antimicrobianos prescritos, capazes de gerar interações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas. CALDWELL & LEIGHTON (1974) demonstraram que cerca de cinco por cento dos pacientes internados e sob antimicrobianos apresentaram alguma forma de reação adversa. Acrescente-se a isso o agravante imposto pela prescrição desnecessária; AHKEE et al. (1996) relataram que dez por cento dos seus pacientes sob antibióticos não tinham uma condição infecciosa a justificar o tratamento.

5.2.1.2 Vasoativos/inotrópicos

Face a instabilidade cardiocirculatória, quer como condição primária, quer como condição secundária, usual a admissão ou durante a internação em UTI, os fármacos atuantes sobre a musculatura lisa vascular e o desempenho ventricular constituem recurso suportivo a fisiologia alterada (ZALOGA et al., 1993). Ao longo do tempo, diversos fármacos tem sido propostos, ora como produtos orgânicos naturais, ora como produtos de síntese. Entre os primeiros, destacam-se a Adrenalina, a Noradrenalina e a Dopamina; entre os segundos, a Dobutamina, os digitálicos e os inibidores da fosfodiesterase.

No presente trabalho, a Dopamina foi prescrita, nas duas UTIs, a mais de 45 por cento dos pacientes respectivos; sobretudo aos não-sobreviventes (acima de 80

por cento). A Dobutamina, por sua vez, foi prescrita a mais de 20 por cento dos pacientes; mais uma vez, os grandes demandantes foram os pacientes não-sobreviventes (acima de 40 por cento deles). Os demais fármacos, porquanto detentores de ação mais estreita, foram menos utilizados: a Noradrenalina, por exemplo, foi prescrita apenas na instituição privada (25 por cento dos pacientes).

Apesar dos bons resultados propiciados ao longo do tempo, os fármacos vasoativos/inotrópicos não são isentos de potencial iatrogênico (NOTTERMAN, 1991). Importa ressaltar esse aspecto, sobretudo, tendo-se em conta a demanda expressa no dia-a-dia das UTIs estudadas. A indicação de uso, seguindo-se da individualização do fármaco, deve ser precedida, sempre, pela exclusão da hipovolemia ou condições outras capazes de induzir instabilidade hemodinâmica. Uma vez prescrito o fármaco, impõe-se a necessidade de monitorização das respostas - efetivas, nulas ou adversas. Vários trabalhos (BANNER et al., 1991; ZARITSKY, 1993; BERG et al., 1993) têm enfatizado a variabilidade interindividual, e às vezes, intraindividual dos níveis séricos destes fármacos, ante uma mesma dose. Assim, admite-se, uma dose supostamente efetiva e segura poderá culminar com uma adversidade, tal como vasoconstricção exagerada (NOTTERMAN, 1991) ou redução dos níveis séricos de prolactina (DEVINS et al., 1992).

5.2.1.3 Analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares

O paciente admitido a UTI, mais que qualquer outro, está exposto a diversos estímulos geradores de dor, medo e ansiedade. Entre os motivos, encontram-se a situação de gravidade que o leva a UTI, o ambiente de clausura, e a necessidade de monitorização, diagnóstico, terapêutica e suporte obtidos através de procedimentos mais ou menos invasivos (acessos venosos profundos, punções percutâneas, intubação endotraqueal, suporte ventilatório mecânico). Entre os recursos disponíveis para enfrentá-los, contam-se hoje com medidas não-farmacológicas e medidas farmacológicas. Entre as primeiras, sobressai a busca de uma melhor interação com o doente por parte daqueles que trabalham na UTI (humanização da UTI). Quanto às medidas farmacológicas, existe um arsenal de opções em fase de ajustamento, posto que trazidas de outros ambientes de experimentação (enfermarias convencionais, centro cirúrgico).

5.2.1.3.1 Analgésicos

Dispõe-se hoje de uma gama de fármacos com propriedades analgésicas, dotados de qualidades que os diferenciam conforme a farmacocinética e a farmacodinâmica. Porquanto dotados de ação analgésico-narcótica, vias de aplicação várias, além de fácil reversão, os opiáceos representam hoje o modelo de analgésico mais utilizado na UTI (MURRAY & PLEVAK, 1994; BARR

& DONNER, 1995). Os anti-inflamatórios não-esteróides têm uma indicação mais restrita, estando indicados basicamente na dor pos-operatória; além disso, estão associados a um potencial iatrogênico maior (hemorragia digestiva, disfunção renal). Na farmacopéia brasileira, encontra-se também disponível a Dipirona, um derivado pirazolonico; porém, também se lhe associa um potencial iatrogênico sério, as discrasias sanguíneas.

Os fármacos analgésicos mais frequentemente prescritos no estudo presente foram os derivados opiáceos e a Dipirona; posto que esta, em parte inestimável das prescrições, tinha como fim abortar um processo febril, serão emitidas considerações apenas a propósito dos opiáceos. Entre estes, o mais usado foi o Fentanil (em ambas UTIs, mormente na UTI1), vindo a seguir a Meperidina (mormente, na UTI1) e a Nalbufina (mormente, na UTI2). A utilização de Morfina foi registrada em menos de dez por cento dos pacientes. A prescrição de opiáceos, na demanda supra-referida, se prende ao fato de que parte majoritária dos pacientes (sobreviventes, e, sobretudo, os não-sobreviventes) se encontravam dependente de uma prótese ventilatória. A veracidade desta assertiva assegura a preservação de um respeito a natureza humana do doente.

O reduzido número de trabalhos versando sobre a utilização de analgésicos em UTI, bem como a diversidade de abordagens, dificultam uma comparação mais rigorosa. DASTA et al. (1994), estudando pacientes cirúrgicos internados em UTI, registraram uma oferta de analgésicos em mais de 90 por cento dos

pacientes, sendo a Morfina o mais frequentemente prescrito. Por sua vez, também estudando pacientes cirúrgicos, SUN et al. (1992) encontraram em sua casuística uma nítida preferência por Fentanil. Frente a essa variabilidade de escolhas, a Society of Critical Care Medicine (SHAPIRO et al., 1995) e a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMARAL et al., 1996), a partir dos respectivos consensos, recomendam como primeira opção a Morfina, indicando o Fentanil quando existe instabilidade hemodinâmica. Tendo em conta as recomendações dos referidos Consensos, há-de se admitir que os índices de prescrição de Morfina, provavelmente, ficaram aquém do cabível. Entre as conjecturas a considerar, é permitido cogitar o desconhecimento farmacológico pertinente, por um lado, e o apelo mercadológico dos fármacos mais recentes, por outro.

5.2.1.3.2 Sedativos

A ansiedade e a agitação estão, comumente, presentes nos pacientes admitidos a UTI, sendo encontradas em cerca de 70 por cento deles (STRAIN, 1996). A sedação do paciente grave pode ser viabilizada utilizando fármacos cujos mecanismos de ação direta ou indiretamente culminem com a ansiólise e a hipnose do paciente. A escolha entre eles se processa contemplando as respectivas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (já referidas), bem como a disponibilidade de recursos econômicos do meio. Entre eles, têm

notoriedade os benzodiazepínicos, o Propofol, os barbitúricos e os neurolépticos; sobretudo, os dois primeiros.

A experiência cotidiana com os benzodiazepínicos se iniciou na década de '60; porém, nem todas as modalidades produzidas satisfazem as demandas de uso no paciente grave. As opções mais comumente utilizadas são o Diazepam, o Lorazepam e o Midazolam, e o antagonista Flumazenil (DURBIN, 1994; MURRAY, 1995; MAZZEO, 1995). Consideradas as qualidades individuais, a tendência atual direciona a escolha para o Midazolam, porquanto dotado de aplicação parenteral, rápido início de ação, fácil titulação, curta duração de ação e ausência de metabólitos ativos (CERNAIANU et al., 1996). O Diazepam, embora mais facilmente adquirido e aplicável parenteralmente, não dispõe de fácil titulação, tem uma longa meia-vida de eliminação e propicia metabólitos ativos; por tudo isso, sua indicação tem sido relegada a um plano secundário. Quanto ao Lorazepam, inobstante as boas referências advindas de outros países, não há suficiente experiência brasileira.

O Propofol, por sua vez, surgiu como uma boa opção, posto que tem um rápido início de ação e uma pequena meia-vida de eliminação. Entretanto, sua veiculação em gordura pode propiciar intercorrências infecciosas (BENNETT et al., 1995), e seu custo de aquisição é elevado.

Na presente casuística, o Midazolam foi o benzodiazepínico com maior número de registros, constando em mais da metade das prescrições de ambas UTIs (mormente na UTI2), e sendo maior a demanda entre os não-sobreviventes. Em seguida, apareceu o Diazepam, com registro de uso em mais de 30 por cento dos pacientes; na UTI1, o Diazepam foi prescrito a mais de 60 por cento dos pacientes (e apenas 34 por cento, na UTI2). O Propofol, por sua vez, foi prescrito a um único paciente (na UTI2). Ressalve-se que fração importante dos pacientes que receberam sedativos o fizeram porquanto sob ventilação mecânica, e com indicação de fármacos paralizantes. Estes achados sugerem a coexistência, na mesma UTI (do hospital público, sobretudo), de flutuações de recursos e/ou de uma variabilidade de condutas, posto que foram utilizados, ao mesmo tempo, os fármacos destinados a primeira e última opções.

Em uma série de pacientes cirúrgicos, DASTA et al. (1994) encontraram uma prescrição de sedativo em 43 por cento dos pacientes, sendo o Lorazepam o mais comumente oferecido; em seguida, veio o Midazolam. A Society of Critical Care Medicine (SHAPIRO et al., 1995) recomenda o uso de Midazolam ou Propofol para tratamento por até 24 horas, e o Lorazepam, quando mais tempo de ansiólise é necessário. Por seu lado, o Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMARAL et al., 1996) recomenda como opção primeira o Midazolam, cabendo ao Propofol uma indicação secundária.

Se, por um lado, a prescrição de sedativos busca tornar a permanência na UTI mais tolerável ao doente, por outro, não se pode esquecer que não representam a cura da ansiedade presente (ou por vir) (HARPER, 1995). Sendo os sedativos tão prescritos, como demonstra o presente trabalho, impõe-se o exercício paralelo de abordagens não-farmacológicas (que os substituam), ou, pelo menos, uma rígida monitorização tituladora da sua oferta, usando escores, como o de RAMSAY et al. (1974), por exemplo.

5.2.1.3.3 Bloqueadores neuromusculares

A prescrição de fármacos paralisantes adentrou as UTIs no momento em que suficientes conhecimentos forçaram a priorização das trocas gasosas em pacientes gravemente hipoxêmicos e agitados, acoplados a uma prótese ventilatória (PRIELIPP & COUR SIN, 1994; MARSHALL, 1995; COUR SIN & PRIELIPP, 1995). Suas indicações cresceram, sendo aplicados a pacientes portando condições tais como hipertensão intra-craniana e na facilitação de procedimentos diagnóstico-terapêuticos. Diferente da experiência prévia, calcada nos pacientes cirúrgicos eletivos, gerou-se uma nova situação, porquanto o novo paciente detém uma fisiologia alterada (em variável extensão) por uma ou mais doenças, agudas ou crônicas, e se expõe por um tempo maior (dias a semanas) àqueles fármacos. E, assim, desde a sua introdução, paralelamente aos benefícios, afloraram as documentações de iatrogenias, direta ou indiretamente imputáveis a esse grupo de fármacos. Uma

preocupação bastante atual é a persistência prolongada do bloqueio neuromuscular (HOYT, 1994; WATLING & DASTA, 1994; PRIELIPP et al., 1995), culminando com a permanência protraída na UTI e os epifenômenos desta (ônus econômico aumentado, mais morbidade e óbito eventual).

Inúmeros fármacos paralizantes são disponíveis e aplicáveis em circunstâncias a serem individualizadas: bloqueadores de curta, intermediária e longa ação; bloqueadores cuja eliminação independe ou depende mais ou menos do fígado ou do rim (PRIELIPP & COURSIN, 1994). Norma consensual, exige-se que se monitorize o grau de resposta durante o tempo de bloqueio desejável; quer clinicamente, quer utilizando estimulador de nervo periférico (SLADEN, 1995). As opções mais frequentemente utilizadas (MARSHALL, 1995) são a Succinilcolina, o Pancurônio, o Vecurônio e o Atracúrio; o primeiro (despolarizante), nos bloqueios rápidos, e os demais (não-despolarizantes), nos bloqueios por tempo maior.

No estudo em apreço, cêrca de um quarto dos pacientes (de cada UTI), em um ou mais momentos, receberam bloqueadores neuromusculares; os pacientes não-sobreviventes receberam-nos mais frequentemente (50 por cento ou mais dos pacientes de cada UTI). Em todos os pacientes, a indicação básica foi a facilitação da ventilação mecânica, em pacientes cursando com hipoxemia refratária. Excetuado um único paciente (que recebeu Atracúrio), o fármaco escolhido foi o Pancurônio. Ressalte-se que todos os pacientes bloqueados

foram previamente submetidos a sedação, e a monitorização foi unicamente de natureza clínica.

A não-disponibilidade de trabalhos semelhantes dificulta um cotejamento. Pode-se, porém, afirmar que tendências díspares ocorreram ao longo do tempo de uso destes fármacos. MERRIMAN, em 1981, registrou uso em mais de 90 por cento dos pacientes. Seis anos após, BION & LEDINGHAM relataram uma taxa de prescrição de apenas 16 por cento. DASTA et al. (1994) encontraram uso de bloqueadores neuro-musculares em apenas três por cento de sua casuística. BURCHARDI et al., em publicação de 1994, afirmaram não usar fármacos paralizantes em sua UTI há mais de quatro anos (inobstante existirem as indicações clássicas). SLADEN (1995), por sua vez, consigna que tais fármacos são, hoje, “ usados raramente”, e apenas nos pacientes mais graves e complexos. Diante disso, os índices registrados nesta dissertação sugerem, por um lado, que a população estudada era muito grave, ou, por outro, que houve uma tendência a super-utilização destes fármacos.

Um inventário em hospitais americanos (WARD & WEATHERLY, 1986) mostrou que o Pancurônio foi usado em 47 por cento deles, e o Vecurônio, em apenas 22 por cento. Um estudo posterior do uso de bloqueadores neuromusculares entre intensivistas anestesistas americanos (KLESSIG et al., 1992) revelou uma preferência superior a 52 por cento a favor do uso de Vecurônio, cabendo ao Pancurônio apenas 28 por cento. Os consensos da Society of Critical Care

Medicine (SHAPIRO et al., 1995) e da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMARAL et al, 1996) elegeram o Pancurônio como o bloqueador de primeira escolha. Ressalte-se que o fato de os bloqueadores neuromusculares mais recentes (Vecurônio, Atracúrio, Doxacúrio, por exemplo) disporem de meias-vidas mais curtas e metabolismo facilitado não os isenta de iatrogenia (SEGREDO et al., 1990; BRANNEY et al., 1994).

5.2.1.4 Anti-ulcerosos

Uma das complicações temidas na vigência de doenças graves e agudas é o sangramento de trato digestivo, independente de doença ulcerosa anterior. Previamente a criação das UTIs, as úlceras de Curling e de Cushing, associadas às queimaduras e aos tumores intracranianos, respectivamente, ganharam notoriedade, representando epifenômenos agudos decorrentes de uma doença distante.

A partir da documentação de sangramentos duodenais ou gástricos em pacientes sob o “stress” da doença aguda (associado mormente a trauma, cirurgia, sepse) (MCALHANY et al., 1976; MACDOUGAL et al., 1977; HASTINGS et al., 1978; SCHUSTER et al., 1984), a prática de administrar fármacos redutores da secreção cloridropéptica ou protetores de mucosa passou a acontecer de forma rotineira. São hoje contemplados com mais frequência os

antagonistas-H₂ (representados pela Cimetidina e a Ranitidina), os inibidores da bomba protônica (representado pelo Omeprazol) e o Sucralfate.

Computados todos os fármacos prescritos em ambas UTIs, o mais frequentemente prescrito foi a Ranitidina, oferecida a mais de 80 por cento dos pacientes de cada unidade; e em números semelhantes, a sobreviventes e não-sobreviventes. Em segundo lugar, veio a Cimetidina, prescrita exclusivamente na UTI1. A prescrição de qualquer antagonista-H₂ (mormente a Cimetidina) exige uma análise cautelosa, considerando-se a farmacocinética destes fármacos. Posto que inibidores das Citocromo-P-450, podem culminar com a circulação prolongada de alguns outros fármacos, gerando intercorrências agravantes da gravidade já presente. A prescrição de um e outro fármacos anti-H₂ na UTI pública pode derivar de uma falta de opção (transitória, no caso), bem como de alheamento farmacológico. Aos fármacos antagonistas-H₂ referidos seguiram o Omeprazol e o Sucralfate, oferecidos apenas na UTI privada, e não constantes no formulário da instituição pública.

Os percentuais de prescrição de fármacos anti-H₂ encontrados ficaram acima dos registros mencionados por BOUCHER et al. (1990) - 60 por cento, e SMYTHE et al. (1993) - em torno de 70 por cento; porém, próximos aos encontrados por Dasta (1986) - 78 por cento. Embora não constante no presente trabalho, o número de pacientes com doença ulcerosa péptica primária ou secundária, gerada pre- ou pos-admissão a UTI merece uma documentação

mais rígida. Estudando pacientes graves de UTI (com sepse, choque, mecanicamente ventilados), porém sem profilaxia para sangramento digestivo, SCHUSTER et al. (1984) encontraram indícios suficientes de sangramento em apenas 14 por cento. COOK et al. (1994), em estudo multicêntrico, detectaram sangramento clinicamente significativo em apenas 1,5 por cento da população estudada. Os achados da presente casuística, a luz dos comentários prévios, ratificam a prescrição habitual, e, portanto, a incerteza do benefício real face a um custo significativo. A preocupação decorre não somente da demanda de custos diretos associada ao uso rotineiro de fármacos, mas também dos eventuais fenômenos decorrentes da alcalinização da secreção péptica - a pneumonia nosocomial, principalmente (TRYBA, 1991; SCHUSTER, 1993). Em função de tais considerações, tem sido proposto (WILCOX & SPENNEY, 1988; SCHUSTER, 1993; PETERSON, 1994) que a profilaxia da hemorragia gastrointestinal seja feita apenas na presença de sabidos fatores de risco; entre eles, ventilação mecânica prolongada, trauma craniano, sepse, coagulopatias e queimaduras.

5.2.1.5 Broncodilatadores

O broncoespasmo presente no paciente grave pode refletir manifestação de doença bronco-pulmonar primária ou secundária, assim como pode ser um evento agudo isolado ou a acutização de uma doença crônica. Mais

comumente, traduz agressão brônquica gerada por acúmulo de secreções, formadas a partir de uma etiologia infecciosa, traumática, ou imunoalérgica.

Ao intensivista são oferecidas várias opções farmacológicas, cabendo-lhe discriminar aquela mais adequada. A terapêutica do broncoespasmo consiste em medidas (farmacológicas e não-farmacológicas) reajustadoras da dinâmica brônquica e no bloqueio da(s) causa(s) básica(s). Entre os fármacos preconizados habitualmente, listam-se os beta-2-adrenérgicos, os inibidores de fosfodiesterase e os anti-colinérgicos.

A utilização de broncodilatadores aconteceu em 30 ou mais por cento dos pacientes, em cada UTI. Independente das causas básicas, a Aminofilina foi a modalidade mais escolhida, sendo registrado seu uso em mais da metade dos pacientes da UTI2. Em seguida, vieram os fármacos propícios a nebulização: o Fenoterol e o Ipratrópio. Tendo em perspectiva o arsenal de fármacos disponível (e as respostas respectivas), por um lado, e a ordem atual de prioridades (IAFRATE et al., 1986; SELIGMAN,1994; BROMLEY,1997), por outro, os dados sugerem que o papel atribuído a Aminofilina foi, provavelmente, super-estimado, em detrimento de outras opções mais recomendáveis (com ação menos demorada, mais efetivas e menor potencial de toxicidade), como os fármacos beta-2-adrenérgicos. A título de comparação, entre os poucos trabalhos disponíveis, são mencionáveis os dados seguintes: DASTA & ARMSTRONG (1988) registraram o uso de broncodilatadores em 23,9 por cento

dos pacientes, enquanto BOUCHER et al. (1990), por seu lado, encontraram uma cifra de 41 por cento.

5.2.1.6 Diuréticos

Frequentemente, administram-se fármacos com propriedades diuréticas na UTI (CHASSE, 1994). Encontram indicação clássica nos pacientes hipervolemiados, cujas funções cardio-circulatória e excretora estão limitadas (JOHNSON, 1997; ALBERTSON & ANDERSON, 1997). Porém, outras indicações existem, como na eliminação (ou prevenção do acúmulo) de água em pacientes com edemas não-cardiogênicos (capazes de prejudicar as trocas gasosas periféricamente) (SCHUSTER, 1993), nos pacientes com edema cerebral (FORD & BLECK, 1997), e nas situações de hipertensão arterial de difícil controle (ELLIOT & BLACK, 1997). Para isso, empregam-se diuréticos que atuam através de vários mecanismos, de modo a permitir uso isolado ou em combinação. Sucintamente, são disponíveis os diuréticos de alça, os tiazídicos, os poupadores de potássio e aqueles com ação osmótica.

Um diurético foi prescrito a mais de 60 por cento dos pacientes, em uma e outra UTIs. Coube a Furosemida a preferência, registrada em mais de três quartos das ocasiões; acima de 80 por cento dos pacientes não-sobreviventes receberam-na, em cada UTI. A prescrição de Manitol veio em seguida, porém não superando dez por cento. As alterações eletrolíticas (hipocalemia e

hipomagnesiemia, principalmente) e a disfunção renal nos percentuais documentados, quando cotejadas com a grande demanda de diuréticos, constituem motivo de preocupação (WEISBERG et al., 1987). Embora sem respaldo para estabelecer uma concreta correlação causa-efeito, é, no mínimo, prudente lembrá-la, bem como também é possível admitir-se o agravamento de um distúrbio eletrolítico já em curso (WEISBERG et al., 1987; TANNEN, 1988; CRONIN, 1988).

5.2.1.7 Anti-hipertensivos

A hipertensão arterial acontece na UTI como um fenômeno justificador da internação ou como uma intercorrência sobreposta a um paciente previamente hipertenso ou não. Nesse momento, os níveis pressóricos individualizados para um determinado paciente dimensionarão a gravidade, exigindo recursos farmacológicos também individualizados. Ressalte-se que, em determinadas circunstâncias (pos-operatório, infarto do miocárdio, por exemplo), o analgésico ou o ansiolítico poderão constituir a terapêutica de escolha, sendo a hipertensão um mero fenômeno reacional e limitado (ZIEGLER, 1992).

Entretanto, tendo-se em conta a hipertensão arterial sustentada, o apoio farmacológico exigirá a utilização de drogas com sabida interferência nos mecanismos descompensadores. Com esse fim, são hoje disponíveis os beta-bloqueadores, os diuréticos, os inibidores da enzima conversora de

angiotensina, os inibidores adrenérgicos de ação central, os bloqueadores dos canais de cálcio e os alfa-bloqueadores. Cada grupo, por sua vez, contém diversos representantes, com maior ou menor aceitação, conforme a indicação.

Na população estudada, o anti-hipertensivo mais comumente prescrito foi um antagonista dos canais de cálcio, a Nifedipina. Sua demanda foi maior no hospital público, com distribuição semelhante entre sobreviventes e não-sobreviventes. Em seguida, vieram os fármacos com atividade inibidora da enzima conversora de angiotensina (principalmente o Captopril) e os beta-bloqueadores (Propranolol, em particular). Diferentemente dos achados ora referidos, os fármacos anti-hipertensivos lideraram a lista de prescrição em UTI no trabalho de SMYTHE et al. (1993). Porém, o percentual registrado se encontra na faixa observada em outros trabalhos (DASTA & ARMSTRONG, 1988; GUNDLACH et al., 1991) - entre 17 e 30 por cento. Por outro lado, o confronto das opções escolhidas com as recomendações do Fifth Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure - editado em 1993, e indicando o uso de beta-bloqueadores e tiazídicos como primeira escolha - sugere que houve uma dissonância (SIEGEL & LOPEZ, 1997). Entre as justificativas prováveis, é possível que a frequência de prescrição da Nifedipina tenha decorrido, sobretudo, da indicação usual nas emergências hipertensivas, prática atualmente sob contestação (BURING et al., 1995; PSATY et al., 1995).

5.2.1.8 Trombolíticos e anti-coagulantes

Aqueles que lidam na UTI têm a perseguir-lhes, diariamente, as insuficiências coronarianas (em cujo ápice se encontra o infarto agudo do miocárdio) e os fenômenos trombo-embólicos. As primeiras, detendo a hegemonia de morbi-mortalidade (ANTMAN & BRAUNWALD, 1997); os segundos, por seu lado, acontecendo sub-repticiamente, a revelia dos circunjacentes - e, sobretudo, do paciente (MEHRA & BODE, 1997). Conhecidos de longa data, os avanços diagnósticos e terapêuticos para uma e outra condição não são semelhantes. A abordagem terapêutica do paciente admitido com infarto agudo do miocárdio tem sofrido agradáveis mudanças nas últimas três décadas; começaram na década de '60 com a introdução das unidades coronarianas, e culminaram na década de '80 com o uso sistemático dos trombolíticos, reduzindo sensivelmente a morbi-mortalidade associada (CALVIN & PARRILLO, 1993). A propósito dos fenômenos trombo-embólicos, os avanços aconteceram apenas na prevenção da trombose venosa, persistindo uma grande angústia na terapêutica da embolia pulmonar confirmada; timidamente, preconiza-se a utilização dos trombolíticos.

Na série de pacientes estudados, um anticoagulante parenteral foi prescrito a mais de 50 por cento dos pacientes, em cada UTI. Entre as modalidades de Heparina, enquanto a UTI pública priorizou a não-fracionada, a UTI privada

priorizou as de baixo peso molecular. Por um lado, os achados acima permitem afirmar que, em ambas UTIs, manifestou-se a preocupação em prevenir os fenômenos trombóticos, satisfazendo uma norma consensual (COLLINS et al., 1988; BODE, 1997). Por outro lado, a discrepância com relação a escolha entre uma e outra modalidades de Heparina induz a questionar-se se houve prudência na espera de sedimentação (UTI1) ou vantagem na assimilação de uma opção mais recente (UTI2).

A utilização de um trombolítico foi registrada em menos de dez por cento dos pacientes. Levando-se em conta a frequência universal dos eventos de infarto agudo e a disponibilidade do trombolítico em ambas UTIs, é permitido supor que houve uma pequena demanda de pacientes agudamente infartados em tempo propício a trombólise, a administração daquele fármaco aconteceu no serviço de emergência, ou que ainda sobrepassaram flutuações no seguimento da rotina trombolítica. Embora não registradas as cifras de pacientes portadores de infarto no presente trabalho, a literatura pertinente mostra que os trombolíticos continuam sub-utilizados (FENDRICK et al., 1994); MULLER & TOPOL (1990) registraram seu emprego em cêrca de apenas 33 por cento dos pacientes com indicação formal. A otimização do seu uso exige um esclarecimento conjunto da população - facilitando-lhe o acesso, e do médico - informando-o dos benefícios potenciais (RACINE, 1997).

5.3 Interações medicamentosas potenciais

As interações medicamentosas acontecem, em frequência variável, no cotidiano farmacoterápico, acompanhando diretamente a complexidade de uma prescrição. Assim, quanto mais grave o doente, maior a administração de fármacos, e, conseqüentemente, mais prováveis serão as combinações iatrogênicas (MAY et al., 1977; QUINN & DAY, 1997). Tendo em perspectiva a demanda diária de fármacos de uma UTI, torna-se claramente inteligível e justificada a preocupação com as potenciais interações, sobretudo aquelas que podem culminar com efeitos adversos (CHRISPIN & PARK, 1997).

Estudos confrontando interações medicamentosas potenciais que evoluíram para interações reais já foram realizados em pacientes não tão graves quanto aqueles internados na UTI, mostrando um número bem menor das segundas em relação às primeiras (PUCKETT & VISCONTI, 1971; SIMBORG, 1976; ARONSON & GRAHAME-SMITH, 1981). Sendo a magnitude da morbidade daqueles pacientes diferente da evidenciada pelo paciente grave, há-de se admitir que este, provavelmente, tem uma propensão maior a apresentar interações reais.

Impõe-se ressaltar que uma interação medicamentosa pode ser deliberadamente induzida (reversão com Flumazenil da sedação promovida pelo Midazolam, por exemplo) ou pode decorrer do uso de fármacos

constituindo uma opção última ou única (paciente epilético portando sepse por germe sensível apenas a Imipenem); porém, pode representar um desaviso do prescritor. Ante a pleora (cada vez mais crescente) de fármacos, a interação pode resultar mais de uma limitação tolerável e previsível no prescritor que de um descaso com o paciente. Face a essa verdade inexorável, diversos autores (JONES, 1992; GRONROOS et al., 1997) têm utilizado com êxito a informática para pronta detecção de impropriedades terapêuticas; com ênfase particular, na detecção de interações medicamentosas com potencial mórbido.

No presente trabalho, foram pesquisadas as interações envolvendo fármacos entre si (“droga-droga”) ou um fármaco e uma disfunção (ou alteração laboratorial), com singular atenção para aquelas dotadas de um potencial iatrogênico, previamente documentado. Porquanto retrospectivo, não dispõe de um inventário contemplando as reais consequências.

5.3.1 Interações medicamentosas “droga-droga” potenciais

Foram encontradas 1118 combinações potencialmente iatrogênicas, distribuídas entre 90 (UTI2) a 95 (UTI1) por cento dos pacientes, com predomínio na instituição privada e nos pacientes não-sobreviventes. Estes achados guardaram uma correlação estatisticamente significativa com as respectivas demandas por fármacos (por internação e diária) em cada um dos segmentos referidos. Em 1977, MAY et al. publicaram dados de teor semelhante, alertando

para os riscos secundários a polifarmácia. No mesmo ano, MILES afirmava que a boa prática terapêutica consistia em usar o menor número de fármacos, posto que sabidos fatores de risco.

DAMBRO & KALLGREN (1988), estudando prescrições de pacientes não-hospitalizados, relataram interações potencialmente adversas em 9,2 por cento de seus pacientes. JANKEL & SPEEDIE (1990) analisaram 19 estudos versando sobre interações medicamentosas e concluíram que a incidência de potenciais interações adversas variou entre 2,2 por cento e 70,3 por cento da casuística pesquisada. GRONROOS et al (1997), por sua vez, detectaram interações potencialmente adversas e graves em 6,8 por cento dos pacientes internados em enfermarias de Cardiologia e Nefrologia. Os dados de POLLOW et al (1994), estudando idosos na comunidade, indicaram que 65,8 por cento dos pacientes pesquisados estiveram expostos a interações potencialmente adversas; LIPTON et al. (1992), por seu lado, registraram uma incidência superior a 88 por cento. Em meio aos relatos predominantes em ambientes extra-UTI, SIERRA et al. (1997) registraram potenciais interações em 44,3 por cento dos pacientes admitidos a uma UTI clínico-cirúrgica.

Estratificando-se a gravidade, observou-se, no estudo em apresentação, que as interações de intensidade moderada responderam por cerca de quatro quintos dos registros, manifestando-se mormente na UTI2 e entre os pacientes não-sobreviventes. Por seu lado, as interações de grande gravidade aconteceram

mais frequentemente entre os pacientes da UTI1, quando considerada a população de não-sobreviventes. Embora pareça racional atribuir-se a menor frequência de interações de grande gravidade, entre os pacientes da UTI2, a uma maior liberdade de opções farmacológicas, este fato colide com a maior incidência de interações de moderada intensidade na mesma instituição.

A análise individual das potenciais interações mais frequentes mostrou 12 combinações simultaneamente registradas em ambas UTIs, 75 por cento das quais de moderada intensidade. Considerando os fármacos implicados, constatou-se o habitualmente referido: as combinações envolveram, principalmente, um antagonista-H₂, um bloqueador neuromuscular, um aminoglicosídeo, um anti-coagulante e um derivado teofilínico. Os efeitos mais comumente temidos daquelas interações foram a diátese hemorrágica (WALKER et al., 1980), a oto-nefrotoxicidade (TULKENS, 1986; MIYAGAWA, 1993), a intoxicação digitálica (COHEN & KITZES, 1983; MAHDYOON et al, 1990) e o bloqueio neuro-muscular prolongado (PRIELIPP & COURSIN, 1994).

Diante da vastidão de potenciais interações supra-referidas, uma preocupação emerge quando se considera que os fármacos envolvidos, em sua maioria, fazem parte da farmacopéia diária de cada intensivista. Mais ainda, quando as combinações encontradas, em sua maioria também, encontram justificativa(s)

de emprêgo face a doença; principalmente, quando seu uso é imperativo, porquanto representando a única opção.

5.3.2 Interações “droga-disfunção/alteração laboratorial” potenciais

A segurança no uso de um fármaco exige que inexista (ou que seja o menor possível) o potencial de morbi-mortalidade quando submetido às transformações infligidas pelo organismo (farmacocinéticas), bem como ao efetivar uma resposta (farmacodinâmicas). Esse imperativo, porém, deixa de ser respeitado quando, concretamente, o paciente grave tem uma economia orgânica multi-comprometida. Nesse contexto, previsíveis interações iatrogênicas decorrerão da exposição de um (ou mais de um) fármaco a um (ou mais de um) mecanismo alterado, e que era importante na sua cinética ou na sua dinâmica.

Na presente série, cêrca de 30 por cento dos pacientes, em cada UTI estudada, apresentavam disfunção renal; previsivelmente, a maioria não-sobreviveu. Entre os fármacos a eles mais frequentemente prescritos, alguns sabidamente dependiam de uma função renal satisfatória, para metabolismo ou excreção respectivos; por exemplo, Furosemida, Metoclopramida, Ranitidina, Dopamina e Midazolam.

A disfunção hepática, por sua vez, foi encontrada em menor intensidade. A despeito disso, diversos fármacos prescritos aos portadores desta disfunção estiveram expostos a eventuais intercorrências metabólicas; entre eles, Diazepam, Midazolam, Fentanil, Dopamina e Aminofilina.

A hipoalbuminemia foi registrada em mais de 40 por cento dos pacientes de cada hospital, atingindo 65 por cento daqueles internados na UTI1. Posto que importante no transporte de fármacos, a exsoliação protéica pode infligir danos iatrogênicos através da acentuação dos níveis de droga livre presentes em um dado momento (KOCH-WESER & SELLERS, 1976). Apesar da pouca importância que se lhe atribue isoladamente (HARTSHORN & TATRO, 1996), há-de se consignar maior gravidade quando em concôrto com outros fatores comórbidos (disfunção renal, por exemplo) (HERRMANN et al., 1992). Alguns fármacos com elevados índices de ligação protéica foram administrados a pacientes em que se registrou hipoalbuminemia; entre eles, Diazepam, Midazolam, Furosemida e Nifedipina.

As alterações eletrolíticas acontecem frequentemente na vigência das doenças graves que levam o paciente a uma UTI, conferindo-lhe um estado propício a maior morbidade, na medida em que são prescritos fármacos que as incrementam, ou, por outro lado, sofrem influência delas. Porquanto de interêsse no presente trabalho, apenas a última situação merecerá comentários. Os fármacos interagem com os desvios eletrolíticos (excessos ou deficits)

através de mecanismos mais ou menos bem entendidos. Diferentemente das situações previamente abordadas, onde a cinética do fármaco era alterada, a interação de um fármaco com alguns desvios eletrolíticos mais frequentemente gera uma alteração na dinâmica daquele, através de mecanismos indiretos. Três alterações eletrolíticas aconteceram em ambas UTIs, acometendo, cada uma, mais de 30 por cento dos pacientes: hiponatremia, hipomagnesiemia e hipocalcemia. Entre os fármacos cujos efeitos frequentemente são alterados, e prescritos no estudo em discussão, constaram os digitálicos (entre 10 por cento e 25 por cento dos pacientes), os inibidores da enzima conversora de angiotensina (entre 20 por cento e 27 por cento dos pacientes) e os bloqueadores neuromusculares (entre 25 por cento e 31 por cento dos pacientes). Porquanto epifenômenos adversos decorrentes de tais interações, são mencionáveis as arritmias cardíacas (COHEN & KITZES, 1983; BESUNDER & SMITH, 1991; CURRY & ARNOLD-CAPELL, 1991; WHANG et al., 1992) e o bloqueio neuro-muscular prolongado (PRIELIPP & COURSIN, 1994).

5.3.3 Interações medicamentosas potenciais e o paciente idoso

Embora não constem no presente trabalho as impropriedades qualitativas (fármacos contra-indicados), há, porém, substrato suficiente para sugerir que se manifestou uma potencial ameaça a população idosa, a partir dos valores obtidos em uma e outra UTIs. Constata-se que, paralelamente a população de pacientes não-sobreviventes, os idosos expuseram-se inquestionavelmente ao

maior número de interações medicamentosas (quatro ou mais). Outro agravante a ser mencionado foram os índices de APACHE II evidenciados pelos idosos: elevados em relação aos mais jovens, sugerem a presença de morbidade significativa, tornando-os mais propensos às intercorrências secundárias a interação medicamentosa.

6 CONCLUSÕES

1)O número de fármacos genéricos prescritos na UTI privada representou o dôbro do ofertado na UTI pública;

2)Os pacientes não-sobreviventes (mais graves que os sobreviventes) receberam significativamente mais fármacos;

3)A polifarmácia ocorreu em ambas UTIs, quer diária, quer ao longo da internação; esta, em número superior ao registrado por autores de outros países;

4)Os antibióticos constituíram o grupo farmacológico mais prescrito, sendo-o a mais de três quartos de todos os pacientes;

5)O antagonista-H2 Ranitidina foi o fármaco genérico mais frequentemente prescrito (80 ou mais por cento dos pacientes), em ambas UTIs, a sobreviventes e não-sobreviventes;

6)A exposição a interações medicamentosas potencialmente adversas foi registrada em 90 ou mais por cento dos pacientes, sendo mais frequentes entre aqueles internados na UTI privada, entre os não-sobreviventes, e entre os idosos;

7)A exposição a interações medicamentosas potencialmente adversas de moderada gravidade predominou em relação às aquelas de grande gravidade;

8)Inobstante portadores de disfunções renal e hepática, hipoalbuminemia e distúrbios eletrolíticos peculiares (hipocalemia e hipomagnesiemia), os pacientes receberam fármacos cuja cinética e dinâmica respectivas eram passíveis de potenciais interações adversas;

9)Registrou-se uma correlação estatisticamente significativa entre o número total de fármacos usados diariamente e ao longo da internação com o risco potencial de interações medicamentosas do tipo “droga-droga”;

10)As conclusões acima listadas sugerem que a existência de UTIs com formato fechado e dotadas de um formulário padronizado de fármacos propiciam uma utilização mais racional de fármacos e, conseqüentemente, induzem um menor número de potenciais reações adversas secundárias.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAMSON, N.S., WALD, K.S., GRENVIK, N.A., et al. Adverse occurrences in the intensive care units. **JAMA**, v244, p1582-1584, 1980
- AHKEE, S., BARZALLO, M., RAMIREZ, J. Empiric antibiotic therapy in patients without documented infections. **Infect Med** v13, p800-802, 1996
- ALBERTSON, G.A., ANDERSON, R.J. Renal, gastrointestinal, hematologic and metabolic therapeutics. In: PARRILLO, J.E. (Ed). **Current therapy in critical care medicine**. St Louis: Mosby, 1997, p328-333
- AMARAL, J.L.G., NETO, A.R., CONCEIÇÃO, A.N., et al. Consenso Brasileiro sobre Analgesia, sedação e Bloqueio Neuromuscular em Terapia Intensiva. **Clin Bras Med Intens** v2, p241-255, 1996
- AMERICAN COLLEGE OF PHISICIANS. Therapeutic substitution and formulary systems. **Ann Intern Med** v113, p160-163, 1990
- ANTMAN, E.M., BRAUNWALD, E. Acute myocardial infarction. In: BRAUNWALD, E. (Ed). **Heart disease**. Philadelphia: WB Saunders, 1997, p1184-1288
- ARMSTRONG, V.W., ZIELMANN, S., OELLERICH, M. Therapeutic drug

monitoring in critical care medicine. **Curr Top Intensive Care** v1, p1-22, 1996

ARONSON, J.K., GRAHAME-SMITH, D.G. Clinical pharmacology. **BMJ** v282, p288-291, 1981

AUZEPY, P. Introdução estatística: frequência e variedade dos acidentes medicamentosos. In: MANIGAND, G., AUZEPY, P., FRIES, D. (Eds). **Riscos e acidentes dos medicamentos**. Brasil: Andrei, 1980, p19-24

AVORN, J. Putting adverse drug events into perspective. **JAMA** v277, p341-342, 1997

BALDY, J.L., TAKATA, P.K., PASSOS, J.N., et al. Estudo crítico sobre os antimicrobianos comercializados no Brasil. **Rev Assoc Méd Bras** v30, p253-260, 1984

BANNER W., VERNON, D.D., MINTON, S.D., et al. Nonlinear dobutamine pharmacokinetics in a pediatric population. **Crit Care Med** v19, p871-873, 1991

BARR, D.P. Hazards of modern diagnosis and therapy - the price we pay. **JAMA** v159, p1452-1456, 1955

BARR, J., DONNER, A. Optimal intravenous dosing strategies for sedatives and analgesics in the intensive care unit. **Crit Care Clin** v4, p827-847, 1995

BATES, D.W., CULLEN, D.J., LAIRD, N., et al. Incidence of adverse drug events and potencial adverse drug events. **JAMA** v274, p29-34, 1995

BEAN, R.B. **Sir William Osler: aphorisms**. New York: Henry Shumar, 1950

- BECKER, P.M., MCVEY, L.J., SALTZ, C.C., et al. Hospital-acquired complications in a randomized controlled clinical trial of a geriatric consultation team. **JAMA** v257, p2313-2317, 1987
- BEERS, M.H., OUSLANDER, J.G., ROLLINGHER, I., et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. **Arch Intern Med** v151, p1825-1832, 1991
- BENNETT, S.N., MCNEIL, M.M., BLAND, M.A., et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. **N Engl J Med** v333, p147-154, 1995
- BENOWITZ, N.L., PENDEL, P., LEATHERMAN, J. Drug use in the critically ill. In: SPEIGHT, T.M., HOLFORD, N.H. (Eds). **Avery's drug treatment**. Spain: Adis; 1997, p515-549
- BERG, R.A., DONNERSTEIN, R.L., PADBURY, J.F. Dobutamine infusions in stable, critically ill children: pharmacokinetics and hemodynamics actions. **Crit Care Med** v21, p678-686, 1993
- BESUNDER, J.B., SMITH, P.G. Toxic effects of electrolyte and trace mineral administration in the intensive care unit. **Crit Care Clin** v7, p659-693, 1991
- BION, J.F., LEDINGHAM, I. Sedation in intensive care - a postal survey. **Intensive Care Med** v13, p215-216, 1987
- BODE, F.R. Pulmonary embolism. **Curr Top Intensive Care** v4, p225-241, 1997
- BOSTON COLLABORATIVE DRUG SURVEILLANCE PROGRAM. Advers drug interactions. **JAMA** v220, p1238-1239, 1972

- BOUCHER, B.A., KUHL, D.A., COFFEY, B.C., et al. Drug use in a trauma intensive-care unit. **Am J Hosp Pharm** v47, p805-810, 1990
- BRANNEY, S.W., HAENEL, J.B., MOORE, F.A., et al. Prolonged paralysis with atracurium infusion: a case report. **Crit Care Med** v22, p1699-1701, 1994
- BRENNAN, T.A., LEAPE, L.L., LAIRD, N., et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. **N Engl J Med** v324, p370-376, 1991
- BROMLEY, L. Respiratory pharmacology. In: GOLDHILL, D.R., WITHINGTON, P.S. (Eds). **Textbook of intensive care**. Oxford: Chapman & Hall Medical, 1997, p337-343
- BROWN, J.J., SULLIVAN, G. Effect on ICU mortality of a full time critical care specialist. **Chest** v96, p127-129, 1989
- BRYAN-BROWN, C.W., CRIPPEN, D.W. International organizations and communications. **Crit Care Clin** v13, p441-452, 1997
- BUGEJA, G., KUMAR, A., BANERGEE, A.K. Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. **BMJ** v315, p1059, 1997
- BURCHARDI, H., SCHUSTER, H-P., ZIELMANN, S. Germany. **New Horiz** v2, p364-374, 1994
- BURING, J.E., GLYNN, R.J., HENNEKENS, C.H. Calcium channel blockers and myocardial infarction. **JAMA** v274, p654-655, 1995
- BUTTERWORTH, J.F., AGEE, C.M., STUTTS, E.B. Adverse events, malpractice claims and the litigation process. In: MORELL, R.C., EICHHORN, J.H. (Eds).

Patient safety. New York: Churchill Livingstone, 1997, p487-507

CALDWELL, J.R., LEIGHTON, C.E. Adverse reactions to antimicrobial agents.

JAMA v230, p77 - 80, 1974

CALIL, L.C., BISSON, F. Prescrição de psicofármacos por médicos clínicos. **Rev**

Bras Med v53, p912-917, 1996

CALVIN, J.E., PARRILLO, J.E. Lidocaine and acute coronary care. **Crit Care**

Med v21, p179-181, 1993

CAMPOS, R.A., VALLE HERRAEZ, F.X., MARCOS, R.J., et al. Drug use in a
intensive care unit and its relation to survival. **Intensive Care Med** v6, p163

-168, 1980

CARLSON, J.E. Perils of polypharmacy: 10 steps to prudent prescribing.

Geriatrics v51, p26-35, 1996

CARLSON, R.W., WEILAND, D.E., SRIVATHSAN, K. Does a full-time, 24-hour
intensivist improve care and efficiency? **Crit Care Clin** v12, p525-551, 1996

CERNAIANU, A.C., DELROSSI, A.J., FLUM, D.R., et al. Lorazepam and
midazolam in the intensive care unit: a randomized, prospective, multicenter
study of hemodynamics, oxygen transport, efficacy and cost. **Crit Care Med**
v24, p222-228, 1996

CHASSE, R. Diuretics, erythropoietin and other medications used in renal failure.

In: CHERNOW, B. (Ed). **The Pharmacologic approach to the critically ill
patient.** Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, p632-639

CHOW, J.W., FINE, M.J., SHLAES, D.M., et al. Enterobacter bacteriemia:

- clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. **Ann Intern Med** v115, p585-590, 1991
- CHRISPIN, P., RIDLEY, S.A. The cost of intensive care. In: GOLDHILL, D.R., WITHINGTON, P.S. (Eds). **Textbook of intensive care**. London:Chapman & Hall; 1997, p773-779
- CHRISPIN, P.S., PARK, G.R. Unexpected drug reactions and interactions in the critical care unit. **Cur Opin Crit Care** v3, p262-267, 1997
- CLASSEN, D.C., PESTOTNIK, S.L., EVANS, R.S., et al. Adverse drug events in hospitalized patients. **JAMA** v277, p301-306, 1997
- CLASSEN, D.C., PESTOTNIK, S.L., EVANS, R.S., et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. **JAMA** v266, p2847-2851, 1991
- COHEN, L., KITZES, R. Magnesium sulfate and digitalis-toxic arrhythmias. **JAMA** v249, p2808-2810, 1983
- COLLINS, R., SCRIMGEOUR, A., YUSUF, S., et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic and urologic surgery. **N Engl J Med** v318, p1162-1172, 1988
- COOK, D.J., FULLER, H.D., GUYATT, G.H., et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. **N Engl J Med** v330, p377-381, 1994

- COOK, D.J., PEARL, R.G. Treatment in the intensive care unit. In: MELMON, K.L., MORRELLI, H.F., HOFFMAN, B.B. (Eds). **Clinical pharmacology**. New York: McGraw-Hill, 1992, p738-762
- COURSIN, D.B., PRIELIPP, R.C. Use of neuromuscular blocking drugs in the critically ill patient. **Crit Care Clin** v4, p957-981, 1995
- CRISP, C.B., LANE, J.R., MURRAY, W. Audit of serum drug concentration analysis for patients in the surgical intensive care unit. **Crit Care Med** v18, p734-737, 1990
- CRONIN, R.E. Alteraciones del magnesio. In: KOKKO, J.P., TANNEN, R.L. (Eds). **Líquidos y electrolitos**. Buenos Aires: Panamericana, 1986, p582 - 594
- CULLEN, D.J., SWEITZER, B.J., BATES, D.W., et al. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. **Crit Care Med** v25, p1289-1297, 1997
- CURRY, S.C., ARNOLD-CAPELL, P. Nitroprusside, nitroglycerin and angiotensin-converting enzyme inhibitors. **Crit Care Clin** v7, p555-581, 1991
- DAMBRO, M.R., KALLGREN, M.A. Drug interactions in a clinic using COSTAR. **Comput Biol Med** v18, p31-38, 1988
- DANIELSON, D.A., PORTER, J.B., DINAN, B.J., et al. Drug monitoring of surgical patients. **JAMA** v248, p1482-1485, 1982
- DASTA, J.F. Drug prescribing issues in the intensive care unit: finding answers to common questions. **Crit Care Med** v22, p909-912, 1994

- _____. Drug use in a surgical intensive care unit. **Drug Intell Clin Pharmacol** v20, p752-756, 1986
- DASTA, J.F., ANGARAN, D.M. Evolving role of the pharmacist in critical care. **Crit Care Med** v20, p563-565, 1992
- DASTA, J.F., ARMSTRONG, D.K. Pharmacoeconomics impact of critically ill surgical patients. **Drug Intell Clin Pharmacol** v22, p994-998, 1988
- DASTA, J.F., FUHRMAN, T.M., MCCANDLES, C. Patterns of prescribing and administering drugs for agitation and pain in patients in a surgical intensive care unit. **Crit Care Med** v22, p974-980, 1994
- DASTA, J.F., JACOBI, J., ARMSTRONG, D.K. Role of the pharmacist in caring for the critically ill patient. In: CHERNOW, B. (Ed). **The Pharmacologic approach to the critically ill patient**. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994, p156-166
- DAWSON, J.A. Admission, discharge and triage in critical care. **Crit Care Clin** v9, p555-574, 1993
- DEVINS, S.S., MILLER, A., HERNDON, B.L., et al. Effects of dopamine on T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. **Crit Care Med** v20, p1644-1649, 1992
- DE VRIES, T. P. G. M., HENNING, R. H., HOGERZEIL, H. V., et al. **Guia Para a Boa Prescrição Médica**. Porto Alegre: Artmed; 1998. 124 p.
- DONCHIN, Y., GOPHER, D., OLIN, M., et al. A look into the nature and causes of human errors in the intensive care unit. **Crit Care Med** v23, p294-300, 1995

- DRAGSTED, L., QVIST, J. Outcome from intensive care I: a five year study of 1308 patients: methodology and patient population. **Eur J Anaesthesiol** v6, p23-38, 1989
- DURBIN, C.G. Sedation in the critically ill patient. **New Horiz** v2, p64-74, 1994
_____. Sedation of the agitated, critically ill patient without an artificial airway. **Crit Care Clin** v11, p913-936, 1995
- EAGLE, K.A., MULLEY, A.G., FIELD, T.S., et al. Variation in intensive care unit practices in two community hospitals. **Med Care** v29, p1237-1243, 1991
- EDWARDS, I.R. Who cares about pharmacovigilance? **Eur J Clin Pharmacol** v53, p83-88, 1997
- ELLIOTT, W.J., BLACK, H.R. Hypertensive emergencies and aortic dissection. In: PARRILLO, J.E. (Ed). **Current therapy in critical care medicine**. St Louis: Mosby, 1997, p185-191
- EVANS, R.S., CLASSEN, D.C., PESTOTNIK, S.L., et al. Improving empiric antibiotic selection using computer decision support. **Arch Intern Med** v154, p878-884, 1994
- FARINA, M.L., LEVIATI, A., TOGNONI, G. A multicenter study of drug utilization. **Intensive Care Med** v7, p125-131, 1981
- FENDRICK, A.M., RIDKER, P.M., BLOOM, B.S. Improved health benefits of increased use of thrombolytic therapy. **Arch Intern Med** v154, p1605-1609, 1994
- FERNER, R.E. Is there a cure for drug errors? **BMJ** v311, p463-464, 1995

- FERRARIS, V.A. Exploratory laparotomy for potential abdominal sepsis in patients with multiple-organ failure. **Arch Surg** v118, p1130-1133, 1983
- FERRARIS, V.A., PROPP, M.E. Outcome in critical care patients: a multivariate study. **Crit Care Med** v20, p967-976, 1992
- FINK, A., SIU, A.L., BROOK, R.H., et al. Assuring the quality of health care for older persons. **JAMA** v258, p1905-1908, 1987
- FORD, G.F., BLECK, T.P. Increased intracranial pressure. In: PARRILLO, J.E. (Ed). **Current therapy in critical care medicine**. St Louis: Mosby, 1997, p323-327
- FUCHS, V.R. A more effective, efficient and equitable systems. **West J Med** v125, p3-5, 1976
- GIRAUD, T., DHAINAUT, J-F., VAXELAIRE, J-F., et al. Iatrogenic complications in adult intensive care units: a prospective two-center study. **Crit Care Med** v21, p40-51, 1993
- GIUDICELLI, J.F., ADVENIER, C. Introdução farmacológica a patologia iatrogênica. In: MANIGAND, G., AUZEPY, P., FRIES, D. (Eds). **Riscos e acidentes dos medicamentos**. São Paulo: Andrei; 1980, p25-33
- GREENBLATT, D.J. Disposition of cardiovascular drugs in the elderly. **Med Clin North Am**, v73, p487-94, 1989
- GREENBLATT, D.J., KOCH-WESER, J. Clinical pharmacokinetics. **N Engl J Med** v293, p702-705, 1975
- GREENBLATT, D.J., SELLERS, E.M., SHADER, R.I. Drug disposition in old age.

N Engl J Med v306, p1081-1088, 1982

GOEGER, J.S., GUNTUPALLI, K.K., STROSBERG, M., et al. Descriptive analysis of critical care units in the United States: patient characteristics and intensive care utilization. **Crit Care Med** v21, p279-291, 1993

GRONROOS, P.E., IRJALA, K.M., HUPPONEN, R.K., et al. A medication database - a tool for detecting drug interactions in hospital. **Eur J Clin Pharmacol** v53, p13-17, 1997

GROSSMANN, G., MUSSNICH, H., WAINSTEIN, M., et al. Padrão de utilização clínica dos digitálicos. Necessidade de reavaliação. **Arq Bras Cardiol** v59, p195-201, 1992

GUNDLACH, C.A., FAULKNER, T.P., SOUNEY, P.F. Drug usage patterns in the ICU: profile of a major metropolitan hospital and comparison with other ICUs. **Hosp Formul** v26, p132-136, 1991

GURWITZ, J.H. Suboptimal medication use in the elderly. **JAMA** v272, p316-317, 1994

GURWITZ, J.H., AVORN, J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. **Ann Intern Med** v114, p956-966, 1991

HANLON, J.T., WEINBERGER, M., SAMSA, G.P., et al. A randomized, controlled trial of a clinical pharmacist intervention to improve inappropriate prescribing in elderly outpatients with polypharmacy. **Am J Med** v100, p428-436, 1996

HARPER, J. Need for a validated measure of sedating drug efficacy. **Crit Care Med** v23, p417, 1995

- HARTSHORN, E.A., TATRO, D.S. Principles of drug interactions. In: TATRO, D.S.(Ed). **Drug interactions facts**. St Louis: Facts and Comparisons, pXIX-XXVI, 1996
- HASTINGS, P.R., SKILLMAN, J.J., BUSNELL, L.S., et al. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding. **N Engl J Med** v298, p1041-1045, 1978
- HEALTH AND PUBLIC POLICY COMMITTEE, AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. Improving medical education in therapeutics. **Ann Intern Med**,v108, p145-147, 1988
- HEILIGENSTEIN, J.H. Reformulating our formularies to reflect real-world outcomes. **Drug Benefit Trends** v8, p34-35, 1996
- HERRMANN, F.R., SAFRAN, C., LEVKOFF, S.E., et al. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay and readmission. **Arch Intern Med** v152, p125-130, 1992
- HINDERLING, P.H. Detection of populations at risk and problem drugs during drug development and in pharmacotherapy. **Ther Drug Monit** v10, p245-249, 1988
- HOBSON, M. Medications in older patients. **West J Med** v157, p539-543, 1992
- HOYT, J.W. Persistent paralysis in critically ill patients after the use of neuromuscular blocking agents. **New Horiz** v2, p48-55, 1994
- IAFRATE, R.P., MASSEY, K.L., HENDELES, L. Current concepts in clinical therapeutics: asthma. **Clin Pharma** v5, p206-227, 1986

- JACOBS, P., NOSEWORTHY, T.W. National estimates of intensive care utilizations and costs - Canada and the United States. **Crit Care Med** v18, p1282-1286, 1990
- JANKEL, C.A., SPEEDLE, S.M. Detecting drug interactions: a review of the literature. **DICP, Ann Pharmacother** v24, p982-989, 1990
- JENKINS, S.G. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. **New Horiz** v4, p321-332, 1996
- JOHNSON, M.R. Congestive heart failure: diuretics, digitalis and vasodilator therapy. In: PARRILLO, J.E. (Ed). **Current therapy in critical care medicine**. St Louis: Mosby, 1997, p109-121
- JONES, J.K. Assessing potential risk of drugs: the elusive target. **Ann Intern Med** v117, p691-692, 1992
- JOSHI, M.P. University hospital-based drug information service in a developing country. **Eur J Clin Pharmacol** v53, p89-94, 1997
- KEHOE, M.J. The hospital formulary and the pharmacy and therapeutics committee. **Hosp Formulary Manage** v5, p9-11, 1970
- KLESSIG, H.T., GEIGER, H.J., MURRAY, M.J., et al. A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. **Crit Care Med** v20, p1341-1345, 1992
- KNAUS, W.A., DRAPER, E.A., WAGNER, D.P., et al. APACHE II: a severity of disease classification system. **Crit Care Med** v13, p818-829, 1985
- KNAUS, W.A., WAGNER, D.P., et al. Multiple Systems Organ Failure:

- epidemiology and prognosis. **Crit Care Clin** v5, p221-232, 1989
- KNAUS, W.A., WAGNER, P.P., ZIMMERMAN, J.E., et al. Variations in mortality and length of stay in intensive care unit. **Ann Intern Med** v103, p410-418, 1986
- KNAUS, W.A., WAGNER, D.P. Multiple systems organ failure: epidemiology and prognosis. **Crit Care Clin** v5, p221-232, 1989
- KOCH-WESER, J., SELLERS, E.M. Binding of drugs to serum albumin. **N Engl J Med** v294, p526-531, 1976
- KOCH-WESER, J., SIDEL, V.W., SWEET, R.H., et al. Factors determining physician reporting of adverse drug reactions. **N Engl J Med** v280, p20-26, 1969
- KOPIN, I. Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. **Pharmacol Rev** v37, p333-364, 1985
- LEAPE, L.L., BRENNAN, T.A., LAIRD, N., et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. **N Engl J Med** v324, p377-384, 1991
- LEAPE, L.L., LAWTHERS, A.G., BRENNAN, T.A., et al. Preventing medical injury. **Qual Rev Bull** v8, p144-149, 1993
- LEAPE, L.L., BATES, D.W., CULLEN, D.J., et al. Systems analysis of adverse drug events. **JAMA** v274, p35-43, 1995
- LEFEVRE, F., FEINGLASS, J., POTTS, S., et al. Iatrogenic complications in high-risk, elderly patients. **Arch Intern Med** v152, p2074-2080, 1992
- LESAR, T.S., BRICELAND, L., STEIN, D.S. Factors related to errors in

- medication prescribing. **JAMA** v277, p312-317, 1997
- LESAR, T.S., BRICELAND, L., DELCOURE, K., et al. Medication prescribing errors in a teaching hospital. **JAMA** v263, p2329-2334, 1990
- LI, T.C.M., PHILLIPS, M.C., SHOE, L., et al. On site physician staffing in a community hospital intensive care unit. **JAMA** v252, p2023-2027, 1984
- LIPTON, J.L., BERO, L.A., MCPHEE, S.J. The impact of clinical pharmacist consultations on physicians' geriatric drug prescribing. **Med Care** v30, p646-658, 1992
- LOPER, K.A., BUTLER, S., NESSLY, M., et al. Paralysed with pain: the need for education. **Pain** v37, p315-316, 1989
- MA, M.Y., RHO, J.P. Considerations in the antimicrobial prescribing. **Med Clin North Am**,v79, p537-549, 1995
- MACDOUGALL, B.R.D., BAILEY, R.J., WILLIAMS, R. H₂-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal haemorrhage in fulminant hepatic failure: two controlled trials. **Lancet** v1, p617-619, 1977
- MACLEAN, R.F., MCINTOSH, J.D., KUNG, G.Y., et al. Outcome of respiratory intensive care for the elderly. **Crit Care Med** v13, p625-629, 1985
- MACLEOD, S.M., HUANG, A.R., TAMBLYN, R.M., et al. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. **Can Med Assoc J** v156, p385-391, 1997
- MACLEOD, S.M. Improving physician prescribing practices: bridge over troubled waters. **Can Med Assoc J** v154, p675-677, 1996

- MAHDYOON, H., BATTILANA, G., ROSMAN, H., et al. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980-1988. **Am Heart J** v120, p1189-1194, 1990
- MANIGAND, G. O risco terapeutico. In: MANIGAND, G., AUZEPY, P., FRIES, D. (Eds). **Riscos e acidentes dos medicamentos**. Brasil: Andrei; 1980, p13-17
- MARIK, P.E., HAVLIK, I., MONEAGUDO, F.S.E., et al. The pharmacokinetics of amikacin in critically ill adult and paediatric patients: comparison of once-versus twice-daily dosing regimens. **J Antimicrob Chemother** v27 (Suppl C), p81-89, 1991
- MARSHALL, W.J. Chemical paralysis in the emergency and intensive care unit settings. **Adv Trauma Crit Care** v10, p337-350, 1995
- MAY, F.E., STEWART, R.B., CLUFF, L.E. Drug interactions and multiple drug administration. **Clin Pharmacol Therap** v22, p322-328, 1977
- MAZZEO, A.J. Sedation for the mechanically ventilated patient. **Crit Care Clin** v4, p937-953, 1995
- MCALHANY, J.C., CZAJA, A.J., PRUITT, B.A. Antacid control of complications from acute gastroduodenal disease after burns. **J Trauma** v16, p645-649, 1976
- MCKENNEY, M.G., CIVETTA, J.M. Iatrogenesis. In: CIVETTA, J.M., TAYLOR, R.W., KIRBY, R.R. (Eds). **Critical care**. Philadelphia: Lippincott -Raven, 1997, p 95-103
- MEHRA, M.R., BODE, F.R. Venous thrombosis and pulmonary embolism. In:

- CIVETTA, J.M., TAYLOR, R.W., KIRBY, R.R. (Eds). **Critical care**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p1887-1903
- MELMON, K.L. Preventable drug reactions: causes and cures. **N Engl J Med** v284, p1361-1367, 1971
- MERRIMAN, H.M. The techniques used to sedate ventilated patients: a survey of methods used in 34 ICUs in Great Britain. **Intensive Care Med** v7, p217-224, 1981
- MEYER, B.R. Improving medical education in therapeutics. **Ann Intern Med** v108, p145-147, 1988
- MIETTINEN, O.S. Information inputs to formulary decisions: another view. **Drug Benefit Trends** v9, p11-14, 1997
- MILES, D.L. Multiple prescriptions and drug appropriateness. **Health Serv Res** v12, p3-10, 1977
- MIYAGAWA, C.I. Aminoglycosides in the intensive care unit: an old drug in a dynamic environment. **New Horiz** v2, p172-180, 1993
- MOORE, N., BRIFFAUT, C., NOBLET, C., et al. Indirect drug-related costs. **The Lancet** v345, p588-589, 1995
- MOSER, R.H. Diseases of medical progress. **N Engl J Med** v255, p606-614, 1956
- MULLER, D.W.M., TOPOL, E.J. Selection of patients with acute myocardial infarction for thrombolytic therapy. **Ann Intern Med** v113, p949-960, 1990
- MURRAY, M.J., PLEVAK, D.J. Analgesia in the critically ill patient. **New Horiz**

v2, p56-63, 1994

MYERS, J.D. Preventing iatrogenic complications. **N Engl J Med** v304, p664-665, 1981

NIERENBERG, D.W., MELMON, K.L. Introduction to clinical pharmacology. In: MELMON, K.L., MORRELLI, H.F., HOFFMAN, B.B. (Eds). **Clinical pharmacology**. New York: McGraw-Hill, 1992, p1-51

NOTTERMAN, D.A. Inotropic agents. **Crit Care Clin** v7, p583-613, 1991

PALLARES, R., PUJOL, M., PEÑA, C., et al. Cephalosporins as risk factor for nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteriemia. **Arch Intern Med** v153, p1581-1586, 1993

PETERSON, W.L. Prevention of upper gastrointestinal bleeding. **N Engl J Med** v330, p428-429, 1994

POLLOW, R.L., STOLLER, E.P., FORSTER, L.E., et al. Drug combinations and potential for the risk of adverse drug reaction among community-dwelling elderly. **Nurs Res** v43, p44-49, 1994

PRIELIPP, R.C., COURSIN, D.B., WOOD, K.E., et al. Complications associated with sedative and neuromuscular blocking drugs in critically ill patients. **Crit Care Clin** v4, p983-1003, 1995

PRIELIPP, R.C., COURSIN, D.B. Applied pharmacology of common neuromuscular blocking agents in critical care. **New Horiz** v2, p34-47, 1994

PSATY, B.M., HECKBERT, S.R., KOEPESELL, T.D., et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. **JAMA** v274, p620

-625, 1995

- PUCKETT, W.H., VISCONTI, J.A. An epidemiological study of the clinical significance of a drug-drug interactions in a private community hospital. **Am J Hosp Pharm** v28, p247-253, 1971
- QUINN, D.I., DAY, R.O. Clinically important drug interactions. In: SPEIGHT, T.M., HOLFORD, N.H. (Eds). **Avery's drug treatment**. Spain: Adis; 1997, p301-338
- RACINE, N. Acute myocardial infarction: contemporary management strategies. In: CIVETTA, J.M., TAYLOR, R.W., KIRBY, R.R. (Eds). **Critical care**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p1727-1748
- RACKOW, E.C., ASTIZ, M.E. Mechanisms and management of septic shock. **Crit Care Clin** v9, p219-237, 1993
- RAMSAY, M.A., SAVEGE, T.M., SIMPSON, B.R., et al. Controlled sedation with alphaxalone/alphadalone. **BMJ** v2, p656-658, 1974
- RAWLINS, M.D., THOMPSON, J.W. Mechanism of adverse drug reactions. In: DAVIES, D.M. (Ed). **Textbook of adverse drug reactions**. Oxford: Oxford Medical Publications, 1991, p18-45
- REINDEBERG, M. Registry of adverse drug reactions. **JAMA** v203, p31-34, 1968
- REYNOLDS, N., HAUPT, M.T., THILL-BAHAROZIAN, M.C., et al. Impact of critical care physician staffing on patients with septic shock in a university hospital medical intensive care unit. **JAMA** v260, p3445-3450, 1988

- ROCHON, P., GURWITZ, J.H. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. **BMJ** v315, p1096-1099, 1997
- _____. Drug therapy. **Lancet** v346, p32-36, 1995
- SALACATA, A., CHOW, J.W. Cephalosporin therapeutics for intensive care infections. **New Horiz** v2, p181-186, 1993
- SCHIMMEL, E.M. The hazards of hospitalization. **Ann Intern Med** v60, p100-110, 1964
- SCHUSTER, D.P. Stress ulcer prophylaxis: in whom? with what? **Crit Care Med** v21, p4-6, 1993
- _____. The case for and against fluid restriction and occlusion pressure reduction in adult respiratory distress syndrome. **New Horiz** v1, p478-488, 1993
- SCHUSTER, D.P., ROWLEY, H., FEINSTEIN, S., et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. **Am J Med** v76, p623-630, 1984
- SEGREDO, V., MATTHAY, M.A., MANOHAR, L.S., et al. Prolonged neuromuscular blockade after long-term administration of vecuronium in two critically ill patients. **Anesthesiology** v72, p566-570, 1990
- SELIGMAN, M. Bronchodilators. In: CHERNOW, B. (Ed). **The Pharmacologic approach to the critically ill patient**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, p 567-578
- SHANKEL, S.W., JOHNSON, D.C., CLARK, P.S., et al. Acute renal failure and

- glomerulopathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Arch Intern Med** v152, p986-990, 1992
- SHAPIRO, B.A., WARREN, J., EGOL, A.B., et al. Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: na executive summary. **Crit Care Med** v23, p1596-1600, 1995
- SHAPIRO, B.A., WARREN, J., EGOL, A.B., et al. Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: na executive summary. **Crit Care Med** v23, p1601-1605, 1995
- SIEGEL, D., LOPEZ, J. Trends in antihypertensive drug use in the United States. **JAMA** v278, p1745-1748, 1997
- SIERRA, P., CASTILLO, J., GOMEZ, M., et al. Interacciones farmacológicas potenciales y reales en pacientes en estado critico. **Rev Esp Anestesiol Reanim** v44, p383-387, 1997
- SIMBORG, D.W. Medication prescribing on a university medical service - the incidence of drug combinations with potential adverse interactions. **Johns Hopkins Med J** v139, p23-26, 1976
- SLADEN, R.N. Neuromuscular blocking agents in the intensive care unit: a two-edged sword. **Crit Care Med** v23, p423-428, 1995
- SMITH, C.R., BAUGHMAN, K.L., EDWARDS, C.Q., et al. Controlled comparison of amikacin and gentamicin. **N Engl J Med** v296, p349-353, 1977
- SMITH, J.W., SEIDL, L.G., CLUFF, L.E. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. **Ann Intern Med** v65, p629-640, 1966

- SMYTHE, M.A., MELENDY, S., JAHNS, B., et al. An exploratory analysis of medication utilization in a medical intensive care unit. **Crit Care Med** v21, p1319-1323, 1993
- STEEL, K., GERTMAN, P.M., CRESCENZI, C., et al. Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. **N Engl J Med** v304, p638-642, 1981
- STRAIN, J.J. Psychological reactions to acute medical illness and critical care. **Crit Care Med** v6, p39-45, 1978
- STROM, B.L., TUGWELL, P. Pharmacoepidemiology: current status, prospects and problems. **Ann Intern Med** v113, p179-181, 1990
- STROSBERG, M.A. Intensive care units in the triage mode. **Crit Care Clin** v9, p415-424, 1993
- SUM, X., QUINN, T., WEISSMAN, C. Patterns of sedation and analgesia in the postoperative ICU patient. **Chest** v101, p1625-1632, 1992
- TANNEN, R.L. Alteraciones del potasio. In: KOKKO, J.P., TANNEN, R.L. (Eds). **Líquidos y electrólitos**. Buenos Aires: Panamericana, 1986, p181-267
- TATRO, D.S. (Ed). **Drug interaction facts**. 5th ed. Saint Louis: Facts and Comparisons, 1996. 1138 p.
- TERES, D. Civilian triage in the intensive care unit: the ritual of the last bed. **Crit Care Med** v21, p598-606, 1993
- THE INTERNATIONAL TASK FORCE ON SAFETY IN THE INTENSIVE CARE UNIT. International standards for safety in the intensive care unit. **Crit Care**

Med v21, p453-456, 1993

THURMANN, P.A., HARDER, S., STEIOFF, A. Structure and activities of hospital drug committees in Germany. **Eur J Clin Pharmacol** v52, p429-435, 1997

TRYBA, M. Prophylaxis of stress ulcer bleeding, a meta-analysis. **J Clin Gastroenterol** v13, suppl 2, pS44-S55, 1991

TULKENS, P.M. Experimental studies on nephrotoxicity of aminoglycosides at low doses. **Am J Med** v80, suppl 6B, p105-114, 1986

UTTLEY, A.H.C., GEORGE, R.C. Nosocomial enterococcal infection. **Curr Opin Infect Dis** v4, p525-529, 1991

VAN SAENE, H.K.F., SILVESTRI, L., DE LA CAL, M. Preface. In: VAN SAENE, H.K.F., SILVESTRI, L., DE LA CAL, M. (Eds). **Infection Control in the Intensive Care Unit**. Milano: Springer, 1998, pVII-XII

VIDOTTI, C.C.F. Centro brasileiro de informações sobre medicamentos (CEBRIM). In: BONFIM, J.R.A., MERCUCCI, V.L. (Eds). **A Construção da política de medicamentos**. São Paulo : HUCITEC, 1997, p158-163

WALKER, A.M., JICK, H. Predictors of bleeding during heparin therapy. **JAMA** v244, p1209-1212, 1980

WARD, S., WEATHERLY, B.C. Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites. **Br J Anaesth** v58, p6s-10s, 1986

WATLING, S.M., DASTA, J.F. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: a review of the literature. **Crit**

Care Med v22, p884-893, 1994

WEISBERG, L.S., SZERLIP, H.M., COX, M. Disorders of potassium homeostasis in critically ill patients. **Crit Care Clin** v5, p835-854, 1987

WHANG, R., WHANG, D.D., RYAN, M.P. Refractory potassium repletion. **Arch Intern Med** v152, p40-45, 1992

WILCOX, C.M., SPENNEY, J.G. Stress ulcer prophylaxis in medical patients: who, what and how much? **Am J Gastroenterol** v83, p1199-1211, 1988

WILLCOX, S.M., HIMMELSTEIN, D.U., WOOLHANDER, S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. **JAMA** v272, p292-296, 1994

WRIGHT, D., MACKENZIE, S.J., BUCHAN, I., et al. Critical incidents en the intensive therapy unit. **Lancet** v338, p676-678, 1991

ZALOGA, G.P., PRIELIPP, R.C., BUTTERWORTH, J.F, et al. Pharmacologic cardiovascular support. **Crit Care Clin** v9, p335-362, 1993

ZARITSKY, A. Pharmacokinetics of catecholamines in critically ill children: "You pays your money and you takes your choice". **Crit Care Med** v21, p645-647, 1993

ZIEGLER, M.G. Advances in the acute therapy of hypertension. **Crit Care Med** v20, p1630-1631, 1992

8 ANEXOS

O Paciente

Hospital: _____

Paciente número: _____

Prontuário número: _____

Nome: _____

Sexo: M() F()

Idade(anos): _____

Procedencia I: Capital() Interior()

Procedencia II: HSM() Outro Hospital()

Procedencia III: Clínica() Cirúrgica()

Doença(s) prévia(s): S() N()

Qual(is): _____

Admissão ao HSM:

Data: ___/___/___

Setor pre-UTI: _____

ID/internação no hospital: _____

Admissão a UTI:

Data: ___/___/___ Tempo/internação pre-UTI(dias): _____

ID/internação na UTI: _____

APACHE II: _____

Disfunção(ões): Respiratória() Cardiocirculatória() Renal()

Hepática() Hematológica() Neurológica()

Outra() _____

Evolução na UTI:

Disfunção(ões): Respiratória() Cardiocirculatória() Renal()

Hepática() Hematológica() Neurológica()

Outra() _____

Laboratório: Anemia() Leucopenia() Plaquetopenia()

Hiperglicemia() Hipoglicemia()

Hipoproteinemia() [Proteína total/Albumina: ___/___]

Hipocalemia() Hipercalemia()

Hiponatremia() Hipernatremia()

Hipocalcemia() Hipercalcemia()

Hipomagnesiemia() Hipermagnesiemia()

Acidose metabólica() Alcalose metabólica()

Hipoxemia() Hipercapnia()

Tempo de permanência na UTI(dias): _____

