

UNIVERSIDADE PAULISTA

**ANA PAULA ASSIS MAZIEIRO
MAILA APARECIDA MIOLA
THAMIRIS HENRIQUEZ AIÉLLO**

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DO HIDROXIETILAMIDO 6% EM
PACIENTES CRÍTICOS DIAGNOSTICADOS COM SEPSE**

**ARARAQUARA
2016**

**ANA PAULA ASSIS MAZIEIRO
MAILA APARECIDA MIOLA
THAMIRIS HENRIQUEZ AIÉLLO**

**AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DO HIDROXIETILAMIDO 6% EM
PACIENTES CRÍTICOS DIAGNOSTICADOS COM SEPSE**

Trabalho de conclusão de curso para
obtenção do título de graduação em
Biomedicina apresentado à
Universidade Paulista – UNIP.

Orientadora: Prof. Fabiana Rossi
Varallo

**ARARAQUARA
2016**

RESUMO

A segurança do hidroxietilamido 6% (HES) como fluido para ressuscitação volêmica em pacientes diagnosticados com sepse é polêmica, uma vez que se criticam a qualidade dos ensaios clínicos que analisaram o risco/benefício de sua utilização nesta circunstância. Assim sendo, o objetivo do presente estudo é analisar a associação entre a utilização de HES e a ocorrência de eventos adversos (EAM) em pacientes críticos com sepse. Para tanto, será conduzido estudo observacional, do tipo transversal. Os prontuários eletrônicos dos pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Estadual de Américo Brasiliense (HEAB) em 2013, que receberam diagnóstico de sepse e prescrição HES como expansor volêmico serão analisados retrospectivamente, a fim de identificar a prevalência dos EAM, gravidade, causalidade e expectativa de ocorrência. Será realizada estatística descritiva entre as variáveis: presença e ausência de EAM segundo faixa etária, tempo de utilização e dosagem do HES, presença de comorbidades, distúrbios de coagulação, insuficiência renal e etiologia da sepse. O teste do qui-quadrado será calculado para verificar associação entre o uso de HES e a presença de EAM. O estudo será submetido à Plataforma Brasil, para ser analisado por Comitê de Ética em Pesquisa. Por meio deste estudo, pretende-se verificar se a prescrição de HES para os pacientes críticos com sepse do HEAB pode ser considerada segura ou se o uso é contraindicado nesta condição, em função da gravidade dos EAM identificados.

Palavras-chave: critical illness, fluid therapy, Hydroxyethyl Starch Derivatives/adverse effects, risk, Systemic Inflammatory Response Syndrome.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
1.1 SEPSE	4
1.2 HIDROXIETILAMIDO (HES).....	8
1.3 RISCO/BENEFÍCIO DAUTILIZAÇÃO DO HES	9
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 MATERIAIS E MÉTODOS	14
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	14
3.2 LOCAL DE ESTUDO.....	14
3.3 UNIVERSO DA PESQUISA	15
3.4 AMOSTRA	15
3.5 COLETA DE DADOS E ELABORAÇÃO DE INSTRUMENTO	15
3.6 ANÁLISE DE DADOS.....	16
3.7 TABULAÇÃO	17
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	17
3.9 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)	17
4 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES	18
5 RESULTADOS ESPERADOS	19
6 REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

1.1 Sepses

A sepse é uma síndrome complexa causada pela resposta inflamatória sistêmica descontrolada do indivíduo, de origem infecciosa, caracterizada por manifestações múltiplas e que pode determinar disfunção ou falência de um ou mais órgãos ou mesmo a sua morte. ¹⁹

Em 1991 foi realizada a Conferência de Consenso de Sepses (American College, 1992)²⁰, cujo objetivo era determinar a padronização de novas definições e termos sobre sepse, para aumentar a precisão e a rapidez do diagnóstico. ²⁰

Foram definidos os seguintes termos:

- Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (do inglês “systemic inflammatory response syndrome” SIRS) – Resposta do organismo a um insulto variado (trauma, pancreatite, grande queimadura, infecção sistêmica), com a presença de pelo menos dois dos critérios abaixo: 1. Febre-temperatura corporal > 38 °C ou hipotermia temperatura corporal < 36 °C; 2. Taquicardia – frequência cardíaca > 90 bpm; 3. Taquipnéia – frequência respiratória > 20 irpm ou PaCO₂ < 32 mmHg; 4. Leucocitose ou leucopenia – leucócitos > 12.000 cels/ mm³ ou < 4.000 cels/mm³, ou a presença de > 10% de formas jovens (bastões). ²³

- Sepses – quando a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) é decorrente de um processo infeccioso comprovado. ²³

- Sepses graves – quando a sepse está associada à manifestações de hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica, caracterizada por acidose láctica, oligúria ou alteração do nível de consciência, ou hipotensão arterial com pressão sistólica menor do que 90 mmHg. Porém, sem a necessidade de agentes vasopressores. ²³

- Choque séptico – quando a hipotensão ou hipoperfusão induzida pela sepse é refratária à reanimação volêmica adequada, e com subsequente necessidade de administração de agentes vasopressores. ²³

- Falência de múltiplos órgãos – alteração na função orgânica de forma que a homeostasia não possa ser mantida sem intervenção terapêutica. Não deve ser considerado como fenômeno tudo ou nada, isto é, a falência orgânica é um processo

continuo e dinâmico, que pode variar desde disfunção leve até falência total do órgão.²³

Entretanto, a conferência careceu de especificidade, principalmente para pacientes pediátricos e, por isso, em 2001 foi realizada a Conferência de Washington (Levy et al., 2003)²¹, que não modificou os conceitos, mas ampliou a lista de sinais e sintomas da sepse.²¹

Contudo, pelo fato dos limites destas definições (sepse, sepse grave e choque séptico) não serem facilmente identificados na prática clínica intensivista, a última conferência sobre sepse propôs um sistema de estadiamento que melhor caracteriza a síndrome com base nos fatores predisponentes e nas condições pré-mórbidas, na natureza da infecção subjacente, nas características da resposta do hospedeiro e na extensão da disfunção do órgão resultante (Levy et al., 2003).²² Propôs-se o acrônimo PIRO (P= “predisposition”; I= “infection”; R= “inflammatory response”; O= “organdisfunction”). Tal sistema é capaz de discriminar a morbidade proveniente da infecção, daquela originada pela resposta gerada pelo próprio hospedeiro ao agente agressor.²³

A resposta sistêmica da sepse, em função de circunstâncias ainda não estabelecidas, pode se restringir a um fenômeno autolimitado ou pode progredir para quadros de maior gravidade, como sepse grave, choque séptico e disfunção ou falência de um ou mais órgãos.¹⁹

A síndrome do choque séptico é desencadeada por uma resposta inflamatória sistêmica, produzida por deficiência na microcirculação, que se associa a hipotensão refratária. É caracterizada por vasodilatação sistêmica em diferentes graus de hipovolemia (diminuição do volume do plasma sanguíneo) e hipoperfusão tissular generalizada. Tal fato acarreta no suprimento inadequado de nutrientes, ocorrendo metabolismo anaeróbico e acidose metabólica, assim levando a morte celular e falência de órgãos vitais.^{1, 2}

No choque séptico, o desbalanço entre a demanda de oxigênio e o consumo juntamente com a privação do mesmo leva a hipóxia celular e desarranjo no processo bioquímico a nível celular podendo progredir sistemicamente. No início, a ausência de oxigênio pode ser reversível, mas rapidamente torna-se irreversível.³

O diagnóstico do choque séptico é praticamente clínico e pode variar de acordo com a etiologia e sua causa. É possível, por meio de exame físico e anamnese, observar a inadequação da perfusão tecidual (alteração do estado

mental, alterações cardíacas, alterações renais), hipotensão arterial e não muito comum, oligúria, pele fria e acidose metabólica. Exames laboratoriais também podem ser usados para avaliar as taxas de oxigênio, as causas do choque e os órgãos-alvos. Exames de imagem como radiografia e tomografia do tórax e abdome, eletrocardiograma, ecocardiograma podem auxiliar no diagnóstico mais preciso. Porém, se o paciente estiver com suspeita de choque a evolução do diagnóstico deve ocorrer ao mesmo tempo que a ressuscitação.³

Mesmo a maioria das mortes ocasionadas por choque séptico serem devido ao agravamento destes pacientes para síndrome de falência múltipla dos órgãos, a sepse é uma importante causa de morbidade e mortalidade.¹

A característica principal do choque séptico é a vasodilatação sistêmica com diferentes graus de hipovolemia. A administração de fluidos é a intervenção de primeira escolha para restaurar a hemodinâmica e aumentar a oferta de oxigênio, de modo a atender à demanda por oxigênio em pacientes sépticos.⁷ De acordo com as Diretrizes da Campanha Sobrevivendo à Sepse, pacientes sépticos que apresentem hipoperfusão tecidual, hipotensão ou sinais de hipovolemia admitidos no pronto-atendimento devem receber um volume inicial de fluidos cristalóides de 30mL/kg de peso corporal.¹

Pacientes com hipotensão sustentada (ou seja, pressão arterial média – PAM <65mmHg) ou com concentração inicial de lactato arterial >4,0mmol/L devem ser ressuscitados seguindo o protocolo de terapia guiada por metas: ressuscitação orientada pela pressão venosa central (PVC), PAM e saturação venosa central (ScvO₂) ou venosa mista de oxigênio (SvO₂).¹ As metas a serem atingidas durante a ressuscitação inicial de 6 horas incluem PVC entre 8 e 12mmHg, em respiração espontânea, ou entre 12 e 15mmHg, em pacientes em ventilação mecânica; PAM >65mmHg; e ScvO₂ ou SvO₂ >70% e 65%, respectivamente. Como alternativa, em vez do ScvO₂, pode-se utilizar o clearance de lactato >10% como meta durante as primeiras 6 horas, para pacientes sem cateter venoso central.⁸ Fluidos, vasopressores, agentes inotrópicos e transfusão de hemácias, são as intervenções terapêuticas disponíveis à beira do leito para os médicos intensivistas e emergencistas conseguirem as metas hemodinâmicas. É importante enfatizar que muitos pacientes podem ser plenamente ressuscitados apenas recebendo precocemente o tipo e a quantidade correta de fluido intravenoso.¹

Atualmente, não há consenso em qual tipo de fluido é o mais adequado para o tratamento do choque séptico. De um lado os cristalóides, compostos de soluções hipertônicas, hipotônicas ou isotônicas, são a primeira escolha para estes pacientes, por serem de baixo custo e não apresentarem alta toxicidade, como por exemplo o ringer lactato e soluções salinas 0,9%.⁵

Em contrapartida, os colóides, como o hidroxietilamido, albumina, dextrana e a gelatina são soluções com alto peso molecular, naturais ou semissintéticas, que apresentam elevado custo e alta toxicidade, mas que possuem a vantagem de expandirem rapidamente o volume vascular de forma duradoura.⁵ Suas principais diferenças estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Principais diferenças entre cristalóides e colóides no uso de reposição volêmica.

CRISTALÓIDES	COLÓIDES
Soluções simples que contém eletrólitos em água	Soluções de espaço intravascular que contém moléculas complexas
Disponíveis nas formas hipotônica, isotônica e hipertônica	Disponíveis nas formas proteicas e não-proteicas
Principais representantes: ringer lactato e soro fisiológico 0,9%	Principais representantes: albumina, gelatinas, dextransas e amidos
Menor poder expansor e de curta duração	Expansão rápida e duradoura
Necessita de grandes volumes de infusão	São efetivos em pequenos volumes
Baixa persistência intravascular	Moderada persistência intravascular
Baixo peso molecular	Alto/ intermediário peso molecular
Baixo custo	Alto custo
Baixo risco de efeitos adversos (acidose metabólica hiperclorêmica, hipernatremia)	Alto risco de efeitos adversos (distúrbios de coagulação, disfunção renal, reações anafiláticas)
Indicados como primeira escolha na reposição volêmica dos diferentes estados de choque, em traumas e períodos peri-operatório	Devido ao elevado risco de efeitos adversos são indicados na necessidade de urgência da expansão plasmática ou quando se deseja aumentar a pressão oncótica.

Fontes: Auler Jr JOC et al.(1999); Lobo SMA et al.(2006).

1.2 Hidroxietilamido (HES)

Na década de 1970, as primeiras soluções de hidroxietilamido (HES) foram introduzidas no mercado com o objetivo de substituir a albumina humana devido sua prolongada persistência intravascular e sua restauração de células mediada por macrófagos que teria estabilização hemodinâmica eficaz em situações de choque.⁶

Um tipo de colóide semissintético que apresenta como suas principais características o grau de substituição, a razão molar, o peso molar médio e a concentração, é caracterizado por uma maior solubilidade do amido em água e a lentificação da taxa de degradação do polímero amido pelas amilases, constituído por moléculas de amilopectina cerosa ou de batata polimerizada, com um número variável de resíduos hidroxietil ligados a glicose, por meio de ligações alfa 1,4 e 1,6, sendo o grau de ramificação de 1:20, uma ligação alfa 1,6 para cada 20 monômeros de glicose.⁷

Indicado para a prevenção e o tratamento de hipovolemia e choque séptico, o hidroxietilamido apresenta alta efetividade em reposição e expansão de volume plasmático, autotransusão, instalação de métodos de filtração e recuperação de sangue principalmente em primeiros socorros para acidentes; intervenções cirúrgicas; tratamento clínico em maneira geral, terapia intensiva e hemodiluição em distúrbios circulatórios ontogênicos, reestabelecendo a pressão osmótica gerada por proteínas do sangue. Além de alguns estudos sugerirem atenuação da resposta inflamatória, redução da permeabilidade capilar e lesão endotelial, com possível melhora na oxigenação tecidual.^{5, 7, 8}

Sua administração intravenosa é individualizada e deve ser determinada pelo médico, sendo dependente da idade do paciente, peso, condições clínicas e determinações dos dados laboratoriais.⁸

Atualmente, tem sido muito utilizado por ter menos custo que a albumina, classificado em: 6% HES70/0,5; 6% HES130/0,4; 6% ou 10% HES200/0,5; 6% HES200/0,62; 6% HES450/0,7; de acordo com o seu peso molecular e a frequência de grupos hidroxietil por monômeros de glicose. Revelando sua eficácia proporcional a sua concentração, quanto maior sua concentração mais eficaz, maior duração de efeito e circulação plasmática, maior peso molecular, maior grau de substituição, maior razão C2/C4.⁷

1.3 Risco/benefício da utilização do HES

Evidências científicas derivadas de diretrizes internacionais incentivaram estudos que revelaram um misto entre benefícios e efeitos adversos significativos, principalmente por ser introduzido no mercado em terceira fase de pesquisa clínica. Como por exemplo, o caso dos HES de alto peso molecular e grau de substituição, que estão relacionados à relatos de diminuição do fator VIII e do complexo de Von Willebrand, por precipitação, alargamento do tempo de tromboplastina parcial ativada e disfunção plaquetária (hiperviscosidade tubular com estase e edema de células tubulares). Fatores como diabetes mellitus, hipertensão arterial, idade avançada, hipóxia, desidratação, hipotensão e doença renal prévia tem se relacionado ao agravamento e falência renal de pacientes, raramente pode levar à reações anafilatóides, e quando possível com sintomas moderados como gripe, bradicardia, broncoespasmos, e edema pulmonar não-cardíaco. Além de relatos de prurido associados com administração prolongada de altas doses.^{6, 7, 8}

Pacientes que receberam a administração de hidroxietilamido de alto e intermediário peso molecular apresentaram maior incidência de efeitos adversos quando comparados com aqueles que utilizaram HES de baixo peso molecular. Este se mostrou mais seguro e com efeitos benéficos na microcirculação e na oxigenação dos tecidos, além de efeitos anti-inflamatórios. Porém, segundo Auler Jr JOC et al. (2006)⁷ há necessidade de estudos para validar esses potenciais benéficos.⁷

A mistura de HES com outros medicamentos deve ser evitada e seu uso durante a gravidez e a lactação não possui dados clínicos disponíveis, estudos com animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos nestes períodos, porém seu uso tem que ter autorização médica e seu benefício deve superar o risco possível.^{8, 9}

Devido sua associação a vários efeitos adversos, particularmente na insuficiência renal, sistema de coagulação, hemostasia, oligúria e aumento da concentração de creatinina sérica, o hidroxietilamido não deve ser utilizado em pacientes em terapia intensiva de alto risco de lesão renal aguda, com traumatismo craniano, hemorragia intracraniana e queimaduras. Além de ser contraindicada sua utilização por mais de 24 horas, devendo monitorar constantemente a função renal e as taxas sanguíneas dos pacientes.^{1,6,10} Outros eventos adversos podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2. Eventos adversos relacionados ao uso de HES, segundo o diagnóstico do paciente, faixa etária e presença de comorbidades.

Variáveis	Eventos adversos relacionados ao uso de HES			
	Pacientes sépticos	Pacientes queimados	Pacientes cirúrgicos	Pacientes de emergência
Faixa etária				
Adultos	Prurido, Insuf. renal	Insuf. renal, Oligúria, Distúrbio de coagulação	Coagulopatia clinicamente relevante.	Atenuação da resposta inflamatória, redução da permeabilidade capilar e lesão endotelial, disfunção da coagulação.
Idosos	Distúrbio da coagulação/ insuf. renal	Falência Renal, Distúrbio da coagulação e prurido	Coagulopatia clinicamente relevante.	Atenuação da resposta inflamatória, redução da permeabilidade capilar e lesão endotelial, disfunção da coagulação.
Comorbidades				
Diabetes	Falência renal, edema pulmonar e prurido com administração de altas dose	NA	NA	NA
Hipertensão	Falência renal	NA	NA	NA
Risco/benefício				
Uso	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Controverso

Fontes: Auler Jr JOC et al.(2006); Corrêa et al. (2015)

Com base em estudos publicados nos últimos anos, mais especificamente nos estudos VISEP²⁹, 6S³⁰ e CHEST³¹, foram levantadas as primeiras dúvidas em relação a segurança da administração de HES a longo prazo em doses cumulativas, principalmente em pacientes diagnosticados com sepse.^{11, 13}

O VISEP (Substituição de Volume e Terapia Insulínica em Sepse Grave) consistiu na comparação entre o uso de Ringer lactato e a solução de 10% HES200/0,5 para reposição volêmica em 537 pacientes sépticos, apresentando entre seus resultados um aumento na incidência de insuficiência renal nos pacientes que foram administrados com HES e uma tendência para uma maior taxa de mortalidade no período de 90 dias.¹¹

Em 2012, foram publicados os estudos 6S e CHEST, que além de incluírem um maior número de pacientes, se basearam em soluções de HES de terceira geração administrando doses significativamente mais baixas do que as recomendadas pelos fabricantes. No estudo 6S, após 90 dias de acompanhamento, os pacientes com sepse grave expostos ao hidroxietilamido se destacaram sobre os de acetato de Ringer, por demonstrarem um índice maior de mortalidade e a necessidade de terapia de substituição renal. Já o ensaio CHEST (Ensaio de Cristalóides versus Hidroxietilamido), o último estudo, avaliou aleatoriamente sete mil pacientes gravemente doentes, porém seus resultados não tiveram muita relevância, mostraram uma certa igualdade entre o HES e o cristalóide comparado, sem nenhum efeito significativo sobre a mortalidade, somente a terapia de substituição renal foi aumentada nos pacientes com HES.^{11, 12, 13}

As conclusões destes ensaios foi a associação do uso terapêutico de HES a um alto risco de mortalidade e insuficiência renal no caso de pacientes com sepse, evidenciando que os benefícios não são superiores aos riscos nestas populações de doentes.¹³

Assim, diante de tais evidências o comitê da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), em 14 de junho de 2013, suspendeu a comercialização de HES para todas as indicações. Após longas discussões, essa decisão foi reconsiderada e adaptada, suspendendo o uso das soluções de HES em pacientes criticamente doentes, incluindo aqueles com sepse, e restringindo o uso de HES apenas em casos de hipovolemia por perdas súbitas de sangue e como alternativa terapêutica em pacientes que o tratamento com cristalóides não fosse suficiente.¹¹

No Brasil, a Agência de Vigilância Sanitária, em 2013, publicou um alerta para os profissionais da saúde sobre a segurança do HES. O alerta trazia recomendações como monitoramento dos pacientes que estão fazendo uso do medicamento; instrução a cada paciente dos riscos e dos benefícios do medicamento e notificação de qualquer suspeita de reações adversas graves ao sistema Notivisa. Além das recomendações, também propuseram alterações nas bulas destes medicamentos, como contraindicação a pacientes nefropatas, em pacientes com risco maior de sangramento, pacientes com estado muito grave que não suportariam sobrecarga do volume, e pacientes com maior risco de retenção hídrica. Tais modificações estão em processo de efetivação.¹⁷

Por serem considerados ensaios clínicos de grande importância na pesquisa científica, os estudos VISEP, 6S e CHEST influenciaram diretamente para uma visão mais crítica sobre o uso do hidroxietilamido.

No entanto, há controvérsias em relação a validação dos seus resultados e procedimentos realizados, algumas falhas metodológicas como a baixa dosagem administrada de HES e os curtos períodos de acompanhamento desses pacientes são apontadas como responsáveis por comprometer a autenticidade desses estudos e de levar à conclusões equivocadas sobre a segurança do hidroxietilamido, não refletindo a sua realidade clínica. ^{13, 16}

Muitos estudos afirmam benefícios na utilização do HES em pacientes atendidos em unidades de emergências e cirúrgicos. A justificativa da utilização do HES nestes pacientes se baseia na duração relativamente maior da sua meia vida e do efeito, sua alta capacidade de expansão intravascular em pequenos volumes. ^{13,14,15}

Segundo Wiedermann (2014)¹³ as soluções de HES podem continuar a serem usadas para hipovolemia com perda de sangue súbita, classificada como emergência, quando o tratamento inicial com cristalóides não surtir efeito, e também em cirurgias, contanto que os pacientes sejam rigorosamente monitorados. Através da sua avaliação em dois ensaios, ele observou elevada pressão oncótica, que possibilita a estabilização do gradiente entre ela e a pressão intersticial, reduzindo o extravasamento de líquidos e um possível edema de volumes. ^{10, 13}

Neste contexto, pelo fato de existirem controvérsias sobre a segurança da utilização do HES no tratamento de pacientes com sepse grave, devido às limitações dos ensaios clínicos já descritos, faz-se importante verificar a segurança deste tratamento na ressuscitação volêmica de pacientes críticos que receberem este diagnóstico. De acordo com Ertmaret et al. (2015)²⁶ a ocorrência de efeitos adversos relacionados ao HES parece estar relacionada com a dose e tempo de uso, ao invés do tipo de fluido utilizado, já que os ensaios clínicos não protocolaram a fluidoterapia, a qual possivelmente pode ter ocasionado hemodiluição e superinfusão. Ademais, sugere-se que há vieses na notificação dos efeitos adversos provocados pelo HES modernos (subnotificação), o que levou à sua retirada do mercado europeu. ^{13, 26}

Assim sendo, o presente estudo irá testar as seguintes hipóteses:

H0: Não há associação entre a utilização do hidroxietilamido 6% prescrito para a ressuscitação volêmica de pacientes diagnosticados com sepse e a ocorrência de eventos adversos. ²⁶

H1: Há associação entre a utilização do hidroxietilamido 6% prescrito para a ressuscitação volêmica de pacientes diagnosticados com sepse e a ocorrência de eventos adversos. ^{24, 25}

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

O trabalho tem o objetivo de analisar criticamente a segurança do uso do hidroxietilamido 6% em pacientes críticos diagnosticados com sepse, por meio da avaliação da ocorrência de eventos adversos em pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva de um hospital público do interior do Estado de São Paulo.

2.2 Objetivos específicos

- a) Investigar os possíveis eventos adversos que acometeram os pacientes críticos que utilizaram o HES e classificá-los segundo frequência, gravidade e causalidade;
- b) Avaliar a relação do uso de hidroxietilamido e a ocorrência de distúrbios no sistema sanguíneo, tais como em fatores de coagulação e outras proteínas plasmáticas;
- c) Avaliar a relação do uso de hidroxietilamido e a ocorrência de danos renais (aumento da concentração sérica de creatinina e de ureia);

- d) Analisar a associação entre a ocorrência de eventos adversos dos pacientes que utilizaram HES com o foco da sepse, bem como a faixa etária e comorbidades;
- e) Estimar a prevalência de eventos adversos relacionados ao uso de HES;
- f) Avaliar a gravidade, expectativa, frequência de ocorrência e onexo causal das reações adversas ao HES.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Será conduzido um estudo farmacoepidemiológico, observacional do tipo transversal, com o intuito de verificar associação entre o uso de hidroxietilamido 6% em pacientes diagnosticados com sepse e a ocorrência de possíveis eventos adversos a medicamentos. Optou-se por este delineamento pela simplicidade analítica, alto potencial descritivo e rapidez de coleta acompanhada de facilidade na representatividade de uma população, além de ser de baixo custo.¹⁸

3.2 Local de estudo

A pesquisa será realizada no Hospital Estadual Américo Brasileiro, que conta com 104 leitos. Optou-se por este hospital devido ao vínculo administrativo com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, propiciando as atividades de assistência, pesquisa e ensino.

O Hospital Estadual de Américo Brasileiro é uma instituição pública, geral, que atende as seguintes especialidades clínicas: geriatria, neurologia, clínica médica, infectologia e unidade de terapia intensiva adulta. Com relação às especialidades cirúrgicas são atendidos casos de nefrologia/urologia, oftalmologia,

ortopedia/traumatologia, gastroenterologia, cirúrgica geral, torácica, otorrinolaringologia, plástica e ginecologia.

3.3 Universo da pesquisa

Todos os prontuários eletrônicos dos pacientes hospitalizados na instituição em estudo, no período de janeiro a dezembro de 2013 (ano em que houve o alerta da ANVISA sobre a segurança do hidroxietilamido 6%).

3.4 Amostra

Serão considerados elegíveis para o estudo todos os prontuários de pacientes internados na unidade de terapia intensiva no ano de 2013, com diagnóstico de sepse e que utilizaram o hidroxietilamido 6% como expansor volêmico. Consideram-se os critérios de exclusão pacientes cirúrgicos e os não críticos, bem como aqueles com período de internação inferior a 24 horas.

3.5 Coleta de dados e elaboração de instrumento

Será realizada análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos dos pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do HEAB, que receberam diagnóstico de sepse e utilizaram hidroxetilamido 6% para ressuscitação volêmica.

A coleta será realizada por quatro pesquisadores, sendo um deles a pesquisadora principal do estudo e atual farmacêutica clínica do hospital (FRV) e três alunos do quarto ano da graduação do curso de Biomedicina da Universidade Paulista- UNIP (MAP, APM, THA), as quais serão devidamente treinadas para realização da pesquisa, com o intuito de prevenir e minimizar o viés de coleta e padronizar o levantamento dos dados.

A extração de dados nos prontuários ocorrerá em duas etapas e será realizada com o auxílio de um instrumento (formulário), o qual foi elaborado para

orientar o processo de identificação dos eventos adversos a medicamentos (APÊNDICE A).

A primeira etapa da coleta de dados corresponderá à triagem dos prontuários eletrônicos a fim de verificar os pacientes que utilizaram o hidroxietilamido 6% e o diagnóstico de internação na UTI (sepse, sepse grave e choque séptico).

Após a identificação dos pacientes elegíveis para o estudo, as evoluções médicas, da equipe de enfermagem e da equipe multiprofissional serão analisadas, bem como as prescrições médicas e exames laboratoriais, a fim de identificar rastreadores de eventos adversos que podem estar associado aos distúrbios na cascata de coagulação (tempo de protrombina, INR, TTPA, hematimetria e contagem de plaquetas) e insuficiência renal (níveis séricos de creatinina e uréia).

A segunda etapa da coleta de dados compreenderá a análise crítica e retrospectiva dos prontuários médicos, com o intuito de extrair variáveis que podem estar relacionadas ao aumento da probabilidade de ocorrência de eventos adversos associados ao uso do hidroxietilamido 6%, tais como: tempo de utilização do fluido, dose prescrita, presença de comorbidades (diabetes mellitus e hipertensão arterial), condições clínicas (hipóxia, desidratação, hipotensão e doença renal prévia, reações alérgicas, bradicardia, broncoespasmos e edema pulmonar não-cardíaco), bem como faixa etária.

3.6 Análise de dados

Os dados serão demonstrados de acordo com estatística descritiva da variável presença ou ausência de eventos adversos relacionados ao uso de hidroxietilamido 6% de segundo: faixa etária, foco da sepse, presença de comorbidades, tempo de uso e dosagem do medicamento.

As informações sobre a frequência de ocorrência e expectativa dos eventos adversos do HES serão verificadas por meio da consulta às bases de dados eletrônicas Micromedex® e Uptodate®, as quais possuem monografias atualizadas de vários medicamentos e são mundialmente reconhecidas.

A análise da gravidade será realizada de acordo com a definição estabelecida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que estabelece que

reações adversas graves são aquelas que foram causa das internações hospitalares, prolongaram o tempo de hospitalização, causaram incapacidades temporárias ou permanentes, estão relacionadas com o óbito do paciente ou provocaram anomalias congênitas. Já a análise de causalidade será realizada por meio da aplicação do algoritmo de Edwards e Birieli (1994).²⁷

O teste do qui-quadrado será aplicado para analisar associações entre o uso do fluido para ressuscitação volêmica e a presença de efeitos adversos e tempo de utilização. O nível de significância que será usado é de 5%.

3.7 Tabulação

Será elaborada planilha no Microsoft Excel, a fim de permitir a análise dos dados.

3.8 Análise estatística

As variáveis que serão obtidas no formulário de coleta de dados serão distribuídas da seguinte maneira:

3.9 Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

O presente estudo será submetido à Plataforma Brasil, para ser direcionada a análise pelo o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Paulista (Unip), campus de Araraquara. Será realizada carta ao CEP, a fim de solicitar a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido, por se tratar de estudo retrospectivo.

5 RESULTADOS ESPERADOS

Por meio deste estudo pretende-se analisar a frequência de ocorrência de eventos adversos relacionados ao uso de HES, bem como a gravidade e nexos causal. De posse destes dados será possível inferir se este fluido é seguro para ser utilizado como expansor plasmático para o perfil de pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva do Hospital Estadual Américo Brasiliense.

6 REFERÊNCIAS

1. Corrêa TD, Rocha LL, Pessoa CM, Silva E, Assunção MS. Fluidoterapia para a ressuscitação no choque séptico: qual tipo de fluido deve ser utilizado? *Einstein*. 2015; 13(3): 1-7.
2. Oleskoviczl N, Duque JC, Guirro EC, Valadão CA, Fantoni DT. Avaliação hemodinâmica e metabólica da cetamina e cetamina S(+) após a reposição volêmica com hidroxietilamido 130/0,4 e solução salina hipertônica 7,5%. *Ciência Rural*. 2008; 38(4): 1017-1023.
3. Felice CD, Susin CF, Costabeber AM, Rodrigues AT, De Beck MO, Hertz E. Choque: diagnóstico e tratamento na emergência. *Revista da AMRIGS*. 2011; 55(2): 179-196.
4. Atallan AN, Valente O, Sustovich DR. Tratamento do estado de choque. Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento. 1997: 1262-1264.
5. De Almeida IM. Cristalóides e Colóides na prática clínica. [Internet] [citado em 04 de maio de 2016] Disponível em: http://proqualis.net/sites/proqualis.net/files/Anexo8-%20Treinamento_Cristal%C3%B3ides%20e%20Col%C3%B3ides.pdf
6. Datta R, Nair R, Pandey A, Kumar N, Sahoo T. Hydroxyethyl starch: Controversies revisited. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2014; 30(4): 472-480.
7. Auler Jr JOC, Costa LG. Expansores do plasma. In: Cavalcanti IL, Cantinho FAdF, Assad A. *Medicina Perioperatória*. Rio de Janeiro: Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro; 2006: 345-351.
8. Voluven 6% [Bula]. Fresenius Kabi, 2013.
9. Hamaji A, Hajjar L, Caiero M, Almeida J, Nakamura R, Osawa E, et al. Terapia de Reposição Volêmica Durante Artroplastia de Quadril Usando Hidroxietilamido (130/0,4) Comparado com Ringer lactato Diminui Transfusão de Sangue Alogênico e Infecção Pós-Operatória. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2013; 63(1): 36-44.
10. As soluções para perfusão contendo hidroxietilamido (HES) deixarão de ser utilizadas em doentes com sépsis, com queimaduras ou em estado crítico. *European Medicines Agency*. 2013.
11. De Hert S, De Baerdemaeker L. Why hydroxyethyl starch solutions should not be banned from the operating room. *AnaesthesiologyIntensiveTherapy*. 2014; 46(5): 336–341.

12. Wiedermann CJ, Wiedermann W. Beautiful small: Misleading large randomized controlled trials? The example of colloids for volume resuscitation. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2015; 31(3): 394-400.
13. Wiedermann CJ. Reporting bias in trials of volume resuscitation with hydroxyethyl starch. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2014; 126(7-8): 189–194.
14. Auler Jr JOC, Fantoni DT. Reposição Volêmica nos Estados de Choque Hemorrágico e Séptico. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 1999; 49(2): 126-138.
15. Lobo SMA, Rezende E, Mendes CL, Rea-Neto Á, David CM, Dias FS et al. Consenso Brasileiro de Monitorização e Suporte Hemodinâmico - Parte V: Suporte Hemodinâmico. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2006; 18(2): 161-176.
16. Anexo II - Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado e explicação detalhada para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC. European Medicines Agency. 2013.
17. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa alerta quanto às restrições da indicação e mudanças na bula dos produtos à base de Hidroxietilamido (HES). Alerta SNVS/Anvisa/Nuvig/Gfarm nº 06, de 05 de agosto de 2013. [Internet] 2013 [citado em 04 de maio de 2016] Disponível em: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/ckmi>
18. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2005; 20 (Suppl 2): 2-9.
19. Carvalho PRA, Trotta E. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. *Jornal de Pediatria*. 2003; 79 (Suppl 2): S195-204.

20. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992; 20 (6): 864-874.
21. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/ SIS. International Sepsis Definitions Conference. . *Intensive Care Med*. 2003; 29 (4): 530- 538.
22. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/ SIS. International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31 (4): 1250-1256.
23. Matos GFJ, Victorino JÁ. Critérios para o diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico. *Revista Brasileira Terapia Intensiva*. 2004; 16 (2): 102-104.
24. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL , McIntyre L , Marshall JC, Fergusson DA. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients. *JAMA*. 2013; 309 (7): 678-688.
25. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Ver*. 2013; 2: CD000567.
26. Ertmer C, Van Aken H. High-molecular Hydroxyethyl Starch: Is More Data Still Needed? *Anesthesiology*. 2015; 123 (1): 234-235.
27. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 1994; 10 (2): 93-102.
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual do usuário: Notivisa - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária: Anexo 3: Formulário para

notificação de eventos adversos à medicamento - profissional da saúde [Internet] [citado em 04 de maio de 2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/manual/ea_medicamento_profissional.pdf.

29. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al.: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 125–139.
30. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al.: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124–134.
31. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al.: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901–1911.

Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:
---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

3.5 Anote os valores e as datas dos exames laboratoriais de contagem de plaquetas (que caracterizem plaquetopenia < 30.000 microlitros)

Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:
Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:

3.6 Anote os valores e as datas dos exames laboratoriais de hematócrito diminuídos

Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:
Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:

3.7 Anote os valores e as datas dos exames laboratoriais de proteína plasmática diminuídos

Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:
Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:	Data: Resultado:

3.8 Há causas alternativas que podem ter causado a alteração destes valores, além da sepse e do HES? Sim Não

3.8.1 Se sim, assinale quais:

Presença de distúrbios hepáticos

Presença de doença renal crônica

Uso de anticoagulantes (varfarina, enoxa, heparina)

Doenças hematológicas

Uso de medicamentos (vide tabela medicamentos que diminuem hematócrito)

4) O paciente apresentou prurido?

Sim Não

4.1. Caso positivo, estava relacionado ao uso de medicamentos? Sim Não

4.2. Caso positivo, há outros medicamentos que podem causar prurido?

Sim Não

4.2.1 Se sim, cite quais: _____