



Eventos adversos a medicamentos relacionados a adequações posológicas

1. INTRODUÇÃO

A adequação posológica (AP) é definida como o uso de técnicas de manipulação de componentes químicos para produzir formas de administração apropriadas, quando não há disponível no mercado a forma ou dosagem adequada para suprir as necessidades terapêuticas dos pacientes (YANSEY et al. 2017; GIAM e MCLACHLAN, 2008). Esse procedimento viabiliza a administração de medicamentos para pacientes pediátricos, geriátricos, pacientes que estão com dispositivos invasivos, como sonda, e pacientes com demência (GLASS e HAYWOOD, 2006).

A AP é definida como preparação extemporânea e qualquer manipulado deve ser usado em até 48h após a sua preparação (BRASIL, 2007). São consideradas adequações posológicas a subdivisão da forma farmacêutica, que é a clivagem da forma farmacêutica, e a derivação/transformação, que está relacionada a manipulação de uma especialidade farmacêutica para obter uma forma farmacêutica a partir de outra. É uma prática de responsabilidade e orientação do farmacêutico (BRASIL, 2007), além de ser exclusiva dos farmacêuticos em vários países (KRISTINA et al., 2017).

Segundo FISCHBACH *et al.* (2001), a prevalência de AP nos hospitais da Alemanha chega a 25%. Esse número encontra-se próximo de 35% nos hospitais do Canadá (QUINZLER, 2006). Já no Brasil, prevalência da AP é cerca de 11% em leitos de pacientes com uso de sondas em um hospital no Brasil (GORZONI, TORRE E PIRES, 2010).

CARVALHO (2015) destaca que a aplicação dessa prática é considerada uso *off label*, isto é, a prescrição encontra-se em condições diferentes das estudadas previamente, como a posologia, a indicação e a idade dos pacientes submetidos ao ensaio clínico. Portanto, não há garantias que este procedimento é seguro e eficaz para o paciente, o que pode expor o paciente a eventos adversos a medicamentos (GLASS e HAYWOOD, 2013).

Um evento adverso a medicamentos (EAM) é definido como todas as mudanças clínicas apresentadas pelo paciente a partir de qualquer intervenção de saúde, inclusive o tratamento medicamentoso, mas que não tenha necessariamente relação causal com esse tratamento. Portanto, a ocorrência de evento adverso a medicamento deve ser evitada, porque está relacionado ao agravamento do quadro clínico do paciente (EDWARDS e BIRIELL, 1994).

Considerando as adequações posológicas e a sua potencial relação com a ocorrência de EAM, este estudo avaliará o procedimento da derivação e da subdivisão de medicamentos,

verificará a ocorrência dos eventos adversos e a relação entre a adequação posológica e eventos adversos a medicamentos.

2. OBJETIVO

Avaliar se o fracionamento e a derivação/transformação das formas farmacêuticas podem ocasionar eventos adversos, comprometendo, assim, a efetividade terapêutica e a segurança do paciente.

1. Identificar possíveis EAM relacionados a adequações posológicas;
2. Estimar a prevalência de evento adverso a medicamentos relacionados a adequações posológicas;
3. Conhecer a técnica farmacêutica das adequações posológicas;
4. Avaliar os eventos adversos relacionados a derivações e fracionamentos.

3. METODOLOGIA

Tratam-se de dois estudos observacionais transversais, um retrospectivo e outro prospectivo, a ser realizado no Hospital Estadual Américo Brasiliense (HEAB) (Américo Brasiliense - SP), hospital geral de médio porte, vinculado ao SUS, com um total de 104 leitos. Os estudos seguirão as diretrizes de *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE).

3.1 Participantes, período e coleta de dados

A amostra será composta pelas prescrições e prontuários médicos dos pacientes da clínica médica do HEAB. Para o estudo prospectivo, serão avaliados quaisquer registros de suspeita de inefetividade terapêutica, erro de medicação e reação adversa, além do monitoramento das notificações de eventos adversos, por um período de um mês. Já no estudo retrospectivo, será avaliada a causalidade dos eventos adversos e as adequações posológicas realizadas.

3.2 Variáveis e fontes de mensuração

Variáveis	Fonte de mensuração
Dados do paciente	Sexo, idade e peso
Condições clínicas do paciente	Morbidade, comorbidades associadas e tempo de internação
Farmacoterapia	Medicamentos utilizados, dosagem, uso concomitante de medicamentos, interações medicamentosas

Farmacotécnica empregada	Categorias de técnicas de manipulação em relação a adequação posológica para 40 medicamentos ¹
Eventos adversos a medicamentos	
Reação adversa a medicamentos (RAM)	Algoritmo de causalidade da OMS ²
Suspeita de Inefetividade Terapêutica (SIT)	Medicamento sem efeito terapêutico esperado
Erros de Medicação (EM)	Uso <i>off label</i> , algoritmo de erros de medicação ³

1. (BENZI, 2016)

2. (WHO-UMC, 2014)

3. (BECKER, 2004; NCC MERP, 2001)

3.3 Tabulação de dados e análise estatística

Os resultados serão tabulados em frequências simples e absoluta por eventos adversos e por tipo de adequação posológica, registrados nos editores de planilha Microsoft Excel[®] ou LibreOffice Calc[®]. Os eventos adversos identificados serão classificados segundo a sua natureza: reação adversa, inefetividade, queixa/técnica ou desvio da qualidade, erros de medicação, interação medicamentosa ou intoxicação.

A prevalência de EAM relacionada a AP será calculada pela seguinte fórmula:

$$P = \frac{n^{\circ} \text{ de EAM com prescrição de AP}}{n^{\circ} \text{ total de EAM}}$$

A incidência de pacientes que apresentaram algum EAM será calculada pela taxa de ataque:

$$TA = \frac{n^{\circ} \text{ de EAM com prescrição de AP}}{\text{total de pacientes que receberam AP}} \times 100$$

Para a análise de causalidade dos eventos adversos em relação às adequações posológicas será aplicado o algoritmo de causalidade da OMS, que é classificado em definida, provável, possível, improvável, condicional/inclassificável e inacessível/inclassificável (WHO-UMC, 2014; VARALLO, 2017) e o algoritmo de erros de medicação de acordo com *The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP, 2001).

3.4 Limitações e viés

A coleta de dados será realizada apenas em um hospital, que está localizado no interior do estado de São Paulo, limitando a representatividade da população brasileira. Além disso, é difícil recuperar a sequência natural da cadeia de eventos, para saber se o evento adverso apresentado estava ou não presente antes do aparecimento do desfecho.

Uma das limitações do estudo prospectivo é o período restrito de um mês para a avaliação dos medicamentos que receberam AP. Se o tempo de análise fosse maior, a frequência de medicamentos que receberem AP poderia ser diferente, eliminando ou diminuindo o viés de sazonalidade.

4. RESULTADOS ESPERADOS

Pretende-se estimar a incidência de eventos adversos relacionados a adequações posológicas e a sua natureza segundo a farmacotécnica empregada, a fim de colaborar com adequação de protocolos e avaliar a influência das AP na segurança do paciente e efetividade terapêutica.

5. CRONOGRAMA

Atividades	Ano 2018						Ano 2019							
	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago
Levantamento bibliográfico	x													
Coleta de dados		x	x	x										
Digitação e tabulação de dados		x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Análise de dados		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
Apresentação de resultados para o Hospital													x	
Relatório						x								x
Redação para participação em congresso														x

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**, p. 23–24, 2007.

BECKER, S. Contemporary view of medication-related harm. a New paradigm. v. 13, n. 4, p. 306–314, 2004.

BENZI, J. R. L. Avaliações das adequações posológicas realizadas no Hospital Estadual de Américo Brasiliense. 2015, 96f. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

CARVALHO, M. O desafio do uso off label de medicamentos. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 1, p. 1–2, 2016.

EDWARDS, I. R.; BIRIELL, C. Harmonisation in Pharmacovigilance. **Drug Safety**, v. 10, n. 2, p. 93–102, 1994.

FISCHBACH, M. S.; GOLD, J. L.; LEE, M.; DERGAL, J. M.; LITNER G. M.; ROCHON, GIAM, J. A.; MCLACHLAN, A. J. Extemporaneous product use in paediatric patients: a systematic review. **International Journal of Pharmacy Practice**, v. 16, n. 1, p. 3–10, 2008.

GLASS, B. D.; HAYWOOD, A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products. v. 9, n. 3, p. 398–426, 2006.

GORZONI, M. L.; TORRE, A. D.; PIRES, S. L. Medicamentos e sondas de nutrição. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 56, n. 1, 2010.

HAYWOOD, A.; GLASS, B. D. Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products - Considering new evidence on stability. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 3, p. 441–455, 2013.

KRISTINA, S. A. *et al.* Extemporaneous Compounding Practice By Pharmacists: a Systematic Review. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 2, p. 42, 2017.

LIMA CARVALHO, M. O desafio do uso off label de medicamentos. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 1, p. 1–2, 2016. LIMA, G. DE; NEGRINI, N. M. M. Assistência farmacêutica na administração de medicamentos via sonda : escolha da forma farmacêutica adequada. **Einstein**, v. 7, p. 9–17, 2009.

NCC MERP. NCC MERP index for categorizing medication errors algorithm. **National Coordinating Council for Medication Error Reporting**, p. 2001, 2001.

ORGANIZATION, W. H. *et al.* The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. **Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre**, v. 48, n. 3, p. 194–203, 2014.

QUINZLER, R.; GASSE, C.; SCHNEIDER, A. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 62, p. 1065-1073, 2006.

VARALLO, F. R. *et al.* Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. **PLoS ONE**, v. 12, n. 2, p. 1–10, 2017.

YANCEY, V. *et al.* Perceptions of pharmaceutical care among pharmacists offering compounding services. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 48, n. 4, p. 508–514, 2008.

GUIMARÃES, L. A. M. *et al.* **Saúde Mental e trabalho**. Dissertação (Dissertação em administração) – UGV. Rio de Janeiro, p. 45. 2017.