



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
NUCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS



**IMPACTO DOS SERVIÇOS DE FARMACIA CLÍNICA EM  
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA: UMA REVISÃO  
SISTEMATICA**

**SÃO CRISTÓVÃO-SE**

**2016**

ADRIANO DA SILVA SANTOS

**IMPACTO DOS SERVIÇOS DE FARMACIA CLÍNICA EM  
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA: UMA REVISÃO  
SISTEMATICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Assistência Farmacêutica

Orientador: Prof. Dr. Wellington Barros da Silva

**SÃO CRISTÓVÃO-SE**

**2016**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

Santos, Adriano da Silva  
S237i Impacto dos serviços de farmácia clínica em unidades de  
terapia intensiva : uma revisão sistemática / Adriano da Silva  
Santos ; orientador Wellington Barros da Silva. – São Cristóvão,  
2016.  
110 f. : il.

Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) –  
Universidade Federal de Sergipe, 2016.

1. Serviços farmacêuticos. 2. Farmacêuticos. 3. Unidade de  
tratamento intensivo. 4. Farmacêuticos e pacientes. I. Silva,  
Wellington Barros da, orient. II. Título.

CDU 615.15:616-08-039.76

ADRIANO DA SILVA SANTOS

**IMPACTO DOS SERVIÇOS DE FARMACIA CLÍNICA EM  
UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA: UMA REVISÃO  
SISTEMATICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Assistência Farmacêutica

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Orientadora: Prof. Dr. Wellington Barros da Silva

---

1º Examinador: Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho

---

2º Examinador: Prof. Dr. Wellington Barros da Silva

PARECER

-----

-----

Dedico este trabalho a meu avô Marinho (*in memorian*) e ao paciente GMS (*in memorian*), motivação para realização deste estudo

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por sempre estar presente em minha vida de forma especial, sempre me guiando e mostrando os melhores caminhos.

A minha mãe, por me inspirar cada dia a ser uma pessoa melhor, pelo amor gratuito, pelo carinho, incentivo e apoio. Te amo muito!

Ao meu orientador Prof. Wellington Barros da Silva, pela confiança em mim depositada e à orientação.

Ao meu pai, Nita e Gabriel pelo suporte, apoio nos momentos mais difíceis.

Aos meus avós, irmãos, tias, primos, e amigos especialmente Laura, Moni, Nathália, Kelly e Ademilson, pelas palavras carinhosas e por sempre acreditarem em mim em todos os momentos.

Aos meus colegas do mestrado Michelle, Luiza, Rosana, Gabi, Audrey, Laís pelos momentos em que dividimos nossas dúvidas, anseios, frustrações e conquistas.

Aos amigos da Residência Multiprofissional em Saúde do Adulto e Idoso, especialmente minha equipe: Catiele, Diléia, Juciara e Carol. Vivemos dois anos de muita amizade, parceria e troca de conhecimento. Uma experiência incrível que mudou completamente minha forma de ser profissional de saúde. Obrigado!

Aos meus amigos “secrets” Dalmare, Alessandra, Carina, Loíde, Mariana. Lembro muito bem que em nossa colação, falei para alguns de vocês: “vamos estar juntos para sempre”, e aqui estou agradecendo vocês mais uma vez, pela amizade, carinho, risadas e momentos de desabafo.

Aos meus amigos/família Arison, Jamisson, Cleiton! Eu amo tanto vocês! Agradeço muito pela paciência, amizade, companheirismo, parceria, pelos momentos incríveis que passamos juntos.

Aos meus colegas de trabalho do Hospital Universitário, farmacêuticos, residentes, técnicos, auxiliares pela amizade, parceria e troca de conhecimento.

Aos meus amigos e colaboradores Geovanna, Simony, Paulo Henrique. A ajuda de vocês foi fundamental em todas as etapas. Muito obrigado por aceitarem e dividirem comigo esse desafio.

Ao professor Divaldo Lyra Júnior, Thelma Onozato e Izadora Barros pelas orientações, que contribuíram para a construção e direcionamento do meu trabalho.

Aos professores Iza Maria Fraga Lobo, Daniel Tenório da Silva, Alfredo Dias da Silva, Gisele de Carvalho Brito, pelas valorosas contribuições nas bancas de seminário e qualificação.

A Thaís Telles, a quem sempre recorri nos momentos de dúvida e desespero. Obrigado pela disponibilidade, ensinamentos e inspiração.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Sergipe, por contribuírem com a minha formação.

A CAPES pelo auxílio financeiro.

A todos que contribuíram, torceram e me incentivaram a continuar a minha jornada de aprendizado e crescimento científico.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

(Arthur Schopenhauer)



## RESUMO

SANTOS, AS. **IMPACTO DOS SERVIÇOS DE FARMÁCIA CLÍNICA EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.** Dissertação do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Sergipe, 2016.

**Introdução:** A complexidade dos processos e as condições médicas dos pacientes aumentam a probabilidade de erros e torna a segurança do paciente um processo crítico nas unidades de terapia intensiva (UTI). Embora o conhecimento sobre as atividades realizadas por farmacêuticos em cuidados intensivos tenha aumentado nos últimos anos, há uma carência de revisões sistemáticas sobre o tema. Dessa forma, o objetivo deste estudo é mostrar o impacto dos serviços de farmácia clínica em UTI's adulto.

**Métodos/ Desenho do estudo:** Foi realizada uma revisão sistemática, registrada no PROSPERO com nº CRD42015019592. Foram incluídos estudos de intervenção quase-experimentais, coorte, caso-controle e ensaios clínicos. A seleção dos estudos foi realizada nas bases de dados COCHRANE, Scient Direct, LILACS, PubMed, SCOPUS, Web of Science, publicados de janeiro de 2000 a maio de 2015.

**Resultados e Discussão:** Foram identificados 1589 estudos, que após o processo de seleção resultaram em 24 estudos incluídos na revisão. Os principais serviços desenvolvidos foram identificação de eventos adversos a medicamentos e PRM's (9), atividades educacionais (4), manejo de terapias/pacientes específicos (3), manejo de pacientes em ventilação mecânica (3), desenvolvimento e implantação de protocolo de assistenciais (4) e intervenções para redução do consumo e custos com medicamentos na UTI (1). Foi observado uma redução nos erros de prescrição (190,5 vs 62,5 por 1000 pacientes/dia), no percentual de uso apropriado de profilaxia de úlcera por stress (14,4 vs 6,0,  $p < 0,001$ ), melhor controle glicêmico (211 vs 168 mg/dl,  $p = 0,03$ ), redução dos dias

em ventilação mecânica (338,4 vs 178,1,  $p=0,004$ ), melhor ajuste de dose em pacientes em terapia de substituição renal, redução de custos e melhores práticas de administração de medicamentos.

**Conclusões:** Os serviços farmacêuticos clínicos têm um impacto positivo nos desfechos clínicos e econômicos de pacientes de UTI's adulto. Contudo, não foi observado impacto desses serviços sobre o tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar e nas taxas mortalidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** serviços farmacêuticos, farmácia clínica, farmacêutico clínico, intervenções farmacêuticas, cuidados críticos, unidade de cuidados intensivos.

## ABSTRACT

SANTOS, AS. **IMPACTO DOS SERVIÇOS DE FARMÁCIA CLÍNICA EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.** Dissertação do Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Sergipe, 2016.

**Introduction:** The complexity of the processes and the medical conditions of patients increase the probability of errors and makes patient safety a critical process in intensive care units (ICU). Although knowledge about the activities carried out by pharmacists in intensive care has increased in recent years, there is a lack of systematic reviews on the topic. Thus, the aim of this study is to show the impact of clinical pharmacy services in adult ICUs.

**Methods / Study Design:** A systematic review was conducted, recorded in PROSPERO with nº CRD42015019592. Quasi-experimental intervention studies, cohort, case-control and clinical trials were included. The selection of studies was conducted in COCHRANE, Scient Direct, LILACS, PubMed, Scopus and Web of Science databases, published from January 2000 to May 2015.

**Results and Discussion:** We identified 1589 studies, which after the selection process resulted in 24 studies included in the review. The main services developed were identification of adverse drug events and drug-related problem (9), educational activities (4), management of therapies/specific patients (3) management of patients on mechanical ventilation (3) development and implementation of assistance protocol (4) and interventions to reduce drug consumption and costs in the ICU (1) It was observed a reduction in the prescription errors (190.5 vs 62.5 per 1000 patients/day), the percentage of appropriate use of stress ulcer prophylaxis (14.4 vs. 6.0,  $p < 0.001$ ), better control glucose (211 vs 168 mg / dL,  $p = 0.03$ ), reduction of days on mechanical ventilation (338.4 vs. 178.1,  $p = 0.004$ ), the better dose adjustment for patients on renal replacement therapy, reduced costs and better drugs management practices.

**Conclusions:** The clinical pharmacy services have a positive impact on clinical and economic outcomes's adult ICU patients. However, there was no impact of these services on the length of stay in ICU, length of hospital stay and mortality rates.

**KEY-WORDS:** pharmaceutical services, pharmacy clinical, clinical pharmacists, pharmaceutical interventions, intensive care, intensive care unit

## SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>xiv</b>
<b>ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS .....</b>	<b>xv</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>xvi</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
1. Estrutura da exame Dissertação.....	19
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>23</b>
2.1. Eventos Adversos e Erros de Medicação em Unidades de Terapia Intensiva.....	24
2.2. Farmácia Clínica em Unidades de Terapia Intensiva.....	27
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>43</b>
3.1 Objetivo geral .....	44
3.2 Objetivos específicos .....	44
<b>4. CAPÍTULO 1 – Impacto dos Serviços Farmacêuticos Clínicos em Unidades de Terapia Intensiva Adulto: Uma Revisão Sistemática.....</b>	<b>45</b>
4.1. Introdução.....	47
4.2. Metodologia.....	48
4.3. Resultados.....	53
4.4. Discussão.....	57
4.5. Conclusão.....	64
4.4. Referências.....	65
<b>5. CONCLUSÕES.....</b>	<b>91</b>
<b>6. APÊNDICES.....</b>	<b>94</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

### CAPÍTULO 1

Figura 1	Fluxograma do processo de seleção dos estudos.....	77
Figura 2	Avaliação do Risco de Viés dos estudos incluídos na revisão pela ferramenta da colaboração Cochranne.....	78

## ÍNDICE DE QUADROS E TABELAS

### REFERENCIAL TEÓRICO

<b>Quadro I</b>	Recomendações das Atividades do farmacêutico em cuidados intensivos pela Task Force on Critical Pharmacy Services.....	29
-----------------	--	----

### CAPÍTULO 1

Tabela 1	Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	79
Tabela 2	Impacto dos Serviços Farmacêuticos nos eventos adversos a medicamentos, tempo de internação, taxa de mortalidade e custos	87
Tabela 3	Impactos dos Serviços Farmacêuticos na implantação de protocolos assistenciais.....	89
Tabela 4	Impacto dos serviços farmacêuticos em pacientes em ventilação mecânica.....	90
Tabela 5	Impacto das intervenções farmacêuticas educativas em Unidades de Terapia Intensiva adulta sobre técnicas de administração de medicamentos.....	91

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP- American College of Clinical Pharmacy

AMIB- Associação Brasileira de Medicina Intensiva

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CFF- Conselho Federal de Farmácia

CRD- Center for Reviews and Dissemination

EAM- Evento adverso a medicamentos

EM- Erro de medicação

GM- Gabinete do Ministro

IOM- Institute of Medicine

IRN- Razão Normalizada Internacional

IR- Intervalo de confiança

ISPM- Institute for Safe Medication Practices

MS- Ministério da Saúde

NOS- Newcastle-Ottawa Scale

OR- Odds ratio

PNSP- Programa Nacional de Segurança do Paciente

PRISMA- Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

PRM- Problema Relacionado a medicamentos

SCCM- Society of Critical Care Medicine

UTI- Unidade de Terapia Intensiva

VM- Ventilação mecânica



# INTRODUÇÃO

## 1. INTRODUÇÃO

Pacientes de cuidados intensivos estão entre os mais vulneráveis aos problemas relacionados aos medicamentos e eventos adversos (Bourne et al.,2014). A complexidade dos processos e as condições médicas dos pacientes aumentam a probabilidade de erros e torna a segurança do paciente um processo crítico nas unidades de terapia intensiva (UTI) (Romero et al.,2013). Além disso, esses pacientes normalmente utilizam regimes complexos de medicação, principalmente por via parenteral, o que aumenta o potencial de erros de medicação (Romero et al.,2013; Lee et al.,2007; Boyle et al.,2006).

A ocorrência de erros de medicação na UTI contribui para um aumento significativo no tempo de internação, morbidade, mortalidade e aumento dos custos para a instituição e sistemas de saúde (Patel e Kane-Gill, 2010). Tais erros podem ocorrer em qualquer etapa do processo de uso dos medicamentos, incluindo prescrição, transcrição, preparação, dispensação e administração (Manias et al.,2012). Deste modo, farmacêuticos que trabalham em UTI's podem atuar em todas as etapas deste processo para promover a utilização segura de medicamentos (Horn e Jacobi, 2006).

Nos últimos anos, a responsabilidade de farmacêuticos com os resultados farmacoterapêuticos do paciente tem aumentado, consolidando seu papel como membro integrante da equipe de saúde (Kane et al.,2003). Nesse cenário, muitos estudos evidenciam que os serviços de Farmácia Clínica em UTI's têm um efeito positivo na segurança do paciente, como mostrado por Calabrese e colaboradores (2001), no qual as intervenções farmacêuticas resultaram na redução em 3,3% nos erros de medicação (Kim et al.,2014;Calabrese et al.,2001).

Bourne e Choo (2012), em um estudo com 2.561 pacientes de UTI, documentaram 5623 intervenções das quais 28,2% (1.862) eram adição de medicamentos, 25,8% (1.707) revisão de dose, 17,9% (1.185) descontinuidade de tratamento, 13,7% (903) sugestão de medicamento alternativo e 11,7% (770) via de administração alternativa. Em outro estudo, após a implantação de um programa de intervenções preventivas, a prevalência de pacientes com erros de

medicação reduziu de 41,9% para 28,6% (Romero et al., 2013). Leape e colaboradores (1999) mostrou que a participação do farmacêutico em *rounds* clínicos na UTI, reduziu em 66% os erros de medicação, (10,4 para 3,5 por 1.000 pacientes-dia).

Bourne e colaboradores (2014), também relataram outros serviços farmacêuticos desenvolvidos em cuidados intensivos relacionadas com a medicação, como a identificação de eventos adversos e interações medicamentosas, otimização de terapias (por exemplo, sedativos, antimicrobianos, monitoramento terapêutico e gestão de tromboembolismo), colaboração com a equipe multidisciplinar, participação das sessões clínicas, desenvolvimento de diretrizes e implantação de protocolos, contribuindo para a segurança do paciente e melhores resultados clínicos e econômicos.

Apesar de haver na literatura estudos que descrevem serviços de Farmácia Clínica na UTI, estes apresentam diferentes intervenções, delineamentos metodológicos distintos e resultados variáveis (Prelascki et al., 2013; Horn e Jacobi, 2006). Ademais, o fato de existirem apenas revisões narrativas, não sistemáticas, a partir de consenso de especialistas, com metodologia de busca restrita a uma base de indexação, justifica importância de elaboração de uma revisão sistemática capaz de evidenciar o impacto desses serviços na UTI e nos resultados do paciente.

Ante ao exposto, o objetivo do presente estudo é buscar na literatura na estudos que mostrem o impacto dos serviços de Farmácia Clínica em UTI's e seu potencial de contribuição nos desfechos clínicos, econômicos e humanísticos de pacientes de cuidados intensivos.

## **1.1 Estrutura da Dissertação**

Esta dissertação encontra-se estruturado em três partes: a primeira é a Fundamentação Teórica, escrita sobre a forma de Revisão Narrativa. A segunda é o Capítulo 1 que esta escrito no formato de artigo de revisão sistemática sobre o

impacto dos serviços farmacêuticos clínicos em UTI's adulto. Tal manuscrito será submetido à revista *Critical Care Medicine*.

Na terceira parte, como apêndice, está o Protocolo da Revisão Sistemática submetido ao registro PROSPERO. Este protocolo foi desenvolvido em formato de artigo, seguindo as normas da revista *Systematic Review Journal*. Entretanto, a submissão deste artigo estava condicionada ao pagamento de taxa de processamento inviabilizando a publicação. Posteriormente, foi enviado uma carta de intenção de publicação à Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, ainda sem resposta dos editores. Vale ressaltar, que algumas alterações foram feitas no protocolo para viabilizar o trabalho, mas que não comprometem os objetivos iniciais da pesquisa. Todas as alterações foram justificadas ao *Center for Review and Dissemination*.

## REFERÊNCIAS

Bourne RS, Choo C, Dorward BJ. Proactive clinical pharmacist interventions in critical care: effect of unit speciality and other factors. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2014; 22:146–154.

Bourne RS., Choo CL .Pharmacist proactive medication recommendations using electronic documentation in a UK general critical care unit. *Int J Clin Pharm*. 2012;34:351–357

Boyle D, O’Connell D, Platt FW, Albert RK. Disclosing errors and adverse events in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2006; 34:1532–1537.

Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K, Barletta JF, Kane SL, Sherman DS. Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med*. 2001;27:1592-1598.

Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med*. 2003; 29:691–698.

Kim MJ, Park SJ, Sohn YM, Lee YM, Yang CS, Gwak HS, Lee BK. Development of clinical pharmacy services for intensive care units in Korea. *SpringerPlus*. 2014; 3:34.

Horn E, Jacobi J. The critical care clinical pharmacist: Evolution of an essential team member. *Critical Care Medicine*. 2006; 34:46–51.

Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999; 282: 267–270

Lee AJ, Chiao TB, Lam JT, Khan S, Boro MS PharmD. Improving Medication Safety in the ICU: the Pharmacist’s Role. *Hospital Pharmacy* 2007; V.42, N° 4: 337–344.

Manias E, Williams A, Liew D. Interventions to reduce medication errors in adult intensive care: a systematic Review. *Br J Clin Pharmacol*.2012;74:3; 411–423.

Patel GP , Kane-Gill SL. Medication Error Analysis: A Systematic Approach. *Current Drug Safety* 2010; 5: 2-5.

Preslaski CR , Lat I, PharmD, MacLaren R ,Jason Poston J .Pharmacist Contributions as Members of the Multidisciplinary ICU Team. *Chest*. 2013; 144(5):1687–1695

Romero CM,Salazar N, Rojas L,Escobar L, Griñén H, Berasaín MA,Tobar E, Jirón M. Effects of the implementation of a preventive interventions program on the reduction of medication errors in critically ill adult patients. *Journal of Critical Care*.2013; 28: 451–460.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEORICA**

### **2.1. Eventos adversos relacionados a assistência em Unidades de Terapia Intensiva**

A UTI é uma área crítica destinada à internação de pacientes graves, que requerem atenção profissional especializada de forma contínua, materiais específicos e tecnologias necessárias ao diagnóstico, monitorização e terapia (ANVISA, 2010). Além disso, é caracterizada pela concentração de recursos tecnológicos e profissionais altamente especializados, destinados ao tratamento de pacientes em estado de maior gravidade e instabilidade clínica, e, portanto, mais vulneráveis a erros diagnósticos e terapêuticos (Santos e Padilha, 2005).

Essa unidade reúne pacientes de alto risco que necessitam de intervenções num ambiente complexo, caracterizado por muitas mudanças no estado fisiopatológico, exposição a um maior número de procedimentos invasivos, numerosos dispositivos médicos, além do elevado número de medicamentos administrados em esquemas terapêuticos complexos, o que aumenta a probabilidade de interações e eventos adversos a medicamentos, incluindo erros de medicação (Boyle et al., 2006; Welters et al., 2011, Kanne-Gill et al., 2010).

Um evento adverso é definido como uma lesão ou dano não intencional causado ao paciente pela intervenção assistencial, e não pela doença de base (Amaya, 2009). Quando relacionados ao uso de terapia medicamentosa são chamados de eventos adversos a medicamentos. Já um erro de medicação é definido como um evento evitável que pode resultar em uso inadequado ou dano ao paciente, enquanto a medicação está no controle de um profissional de saúde (Reis e Cassiani, 2011; Patel e Kane-Gill, 2010).

Estima-se que na UTI, a taxa média de erros é de aproximadamente 106 por 1000 pacientes-dia (Kane-Gill e Weber et al., 2006). Embora apenas 10% dos erros de medicação possam resultar em um evento adverso, estes têm impacto significativo para pacientes, famílias, profissionais de saúde e sobre morbidade e mortalidade (Calabrese et al., 2001; Barker et al., 2002). Em 1999, o Institute of



Medicine (IOM) dos Estados Unidos estimaram que até 98 mil pessoas morrem anualmente, como resultado de erros médicos , e representam cerca de 150 milhões de dólares por ano, como resultado desses erros (Shulman et al.,2005; Herout e Erstad, 2004;Khon et al.,1999).

A documentação sobre a incidência desses eventos adversos e erros de medicação apresentam uma grande variabilidade. Segundo Willmer e colaboradores (2010), muitos estudos focam apenas numa etapa do processo (por exemplo, prescrição ou administração) e mesmo quando consideram todas as etapas do uso de medicamentos, utilizam diferentes metodologias de identificação. Além disso, o emprego de várias terminologias para esses eventos contribui para variação dos resultados (Willmer et al.,2010).

Rothschild e colaboradores (2005) encontraram em seu estudo a ocorrência de 120 eventos adversos (taxa de 80,5/1000 pacientes-dia) e 223 erros graves (taxa de 149,7/1000 pacientes-dia), dos quais os medicamentos eram responsáveis por 78% (n=170). Desses os mais frequentes foram os erros de dosagens (36,5%), duplicação de medicamentos (12,4%), medicamento errado (8,8%), interrupção do tratamento (8,3%), via ou frequência inadequada (7,6%). Observaram também, que os medicamentos mais envolvidos foram os medicamentos cardiovasculares (24%), anticoagulantes (20%), agentes anti-infecciosos (13%) e agentes empregados em diagnóstico e profilaxia (contrastes, insulina e anticoagulantes).

Um estudo realizado com 229 pacientes de UTI acompanhados durante 12 meses foram identificados 135 eventos adversos a medicamentos em 102 pacientes, dos quais 132 foram reações adversas e três erros de medicação (Reis e Cassiani, 2011). No estudo de Osmon e colaboradores (2004) foi verificada a ocorrência de 232 eventos envolvendo 147 pacientes (taxa de 31,9/100 pacientes) dos quais 20,2% foram erros de medicação.

Patanwala e colaboradores (2010) descreveram 178 erros em 192 pacientes durante um período de nove meses, sendo mais frequentes os erros de prescrição (53,9%), administração (34,8%), transcrição (10,7%) e distribuição

(0,6%). Brown e colaboradores (2008) a partir da revisão da medicação por um farmacêutico clínico encontraram erros relacionados a cálculos de doses (29%); dosagens inadequadas, drogas, vias ou horários (26%); esclarecimentos ordem (16%); e alergias a medicamentos (12%).

Diante da possibilidade de prevenção dos erros de medicação e do risco de dano em função da sua ocorrência, torna-se relevante identificar a natureza e determinantes dos erros, como forma de dirigir ações para a prevenção. A complexidade inerente ao processo de administrar medicamentos exige que o erro de medicação seja visto como um fenômeno multicausal, de abordagem multidisciplinar cujo enfrentamento envolve vários profissionais, usando conhecimentos específicos, compartilhando responsabilidades, identificando e corrigindo fatores que contribuam para sua ocorrência (Brasil, 2013; Padilha et al.,2002).

Além dos erros de medicação, o paciente de UTI é suscetível à ocorrência de eventos adversos relacionados à assistência. Por exemplo, a inclusão, uso e remoção de cateteres venosos podem causar traumas mecânicos, complicações infecciosas, ou trombóticas em até 26% dos pacientes internados, muitos dos quais poderia ser evitado com o uso de locais alternativos de inserção (Mc Gee e Gould, 2003). Outra complicação reportada em até 28% dos pacientes de UTI é a pneumonia associada à ventilação mecânica, demonstrando a necessidade de utilização de protocolos de desmame e tomada de medidas de prevenção deste evento (Chastre e Fagon, 2002).

Orgeas e colaboradores (2008) realizaram uma avaliação de eventos adversos em UTI e mostrou que as infecções hospitalares, como infecções da corrente sanguínea relacionadas ao cateter (OR 2,92 IC [1,6-5,32]) e pneumonia (OR 1,69 IC [1,17-2,44]) são uma consequência de erros. Embora seja difícil identificar um erro específico responsável por uma infecção, desvios de normas de boas práticas de segurança estão associados com maiores taxas de infecção (Burke, 2003). Além disso, antibióticos são frequentemente prescritos

empiricamente na UTI resultando em potenciais implicações tanto para o paciente quanto para o ambiente hospitalar (Landrigan et al.,2010; Bertsche et al.,2008).

Diante ao exposto, percebe-se que a segurança do paciente na UTI é uma prioridade e um desafio para os profissionais de saúde. Nesse cenário, iniciativas como a Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, o Programa Nacional de Segurança do paciente, os indicadores das instituições de acreditação, e ferramentas como a do *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) tem como objetivo ajudar as instituições de saúde estabelecer práticas seguras no uso de medicamentos e na assistência à saúde (Brasil, 2014).

Adicionalmente, a literatura científica tem apontado diversas estratégias para prevenir eventos adversos em UTI's, melhorar o processo de uso de medicamentos e reduzir os fatores de risco associados com a ocorrência de erros de medicação. Podemos destacar o uso de prescrição eletrônica, sistemas de administração de medicamentos intravenosos, medidas educativas, a reconciliação de medicação, implantação de protocolos e diretrizes, e os serviços de Farmácia Clínica (Manias et al.,2012; Lee et al.,2007).

## **2.2. Intervenções de Farmácia Clínica na Unidade de Terapia Intensiva**

A Farmácia Clínica teve início no âmbito hospitalar, nos Estados Unidos, em meados da década 1960. Nesse período, a perda do papel do farmacêutico nas farmácias após a industrialização, a importância cada vez maior dos medicamentos no cuidado ao paciente, a publicação dos primeiros estudos sobre erros de medicação e reações adversas, além da publicação "*Mirror to Hospital Pharmacy*", que traz recomendações para um maior envolvimento do farmacêutico com o paciente, contribuíram para a emergência de três responsabilidades relacionadas: a distribuição de medicamentos em dose unitária; a criação dos centros de informação sobre medicamentos e a Farmácia Clínica (Mesler, 1991; Franke, 1969).

Durante os últimos anos, a mudança de paradigma na percepção do "cliente" para "paciente" dentro da profissão refletiu na expansão da oferta dos

serviços farmacêuticos e um maior envolvimento do profissional com processo de uso de medicamentos e com os resultados farmacoterapêuticos do paciente (Horn et al., 2006; Kane et al., 2003).

Atualmente, o *American College of Clinical Pharmacy* (ACCP) define a Farmácia Clínica como a área interessada na ciência e na prática do uso racional de medicamentos. Ao englobar a filosofia da atenção farmacêutica, associa uma orientação para o cuidado com conhecimento terapêutico especializado, experiência e discernimento, com o objetivo garantir ótimos resultados para o paciente (ACCP, 2012).

A complexidade da medicina intensiva, o crescente aumento no número de leitos de UTI, e o foco em atendimento multidisciplinar para otimizar os resultados dos pacientes resultou na expansão dos serviços farmacêuticos em cuidados intensivos (Preslaski et al., 2013). Esse processo vem ocorrendo desde 1989, quando a *Society of Critical Care Medicine*, a maior organização internacional e multidisciplinar em cuidados críticos, criou uma seção de Farmacologia e Farmácia Clínica. Anos depois, outras organizações profissionais como ACCP e a Sociedade Americana de Farmacêuticos dos Sistemas de Saúde criaram grupos especiais de farmacêuticos em cuidados críticos (Rudis et al., 2000).

Outro marco importante para os serviços de Farmácia Clínica na UTI foi à publicação da *Society of Critical Care Medicine*, no ano de 2000 sobre as atividades do farmacêutico na UTI. O documento procurou descrever várias práticas e serviços farmacêuticos, além de definir responsabilidades e classificar as atividades em níveis fundamentais, desejáveis e ótimas. As atividades fundamentais são aquelas consideradas como vitais para provisão do cuidado farmacêutico. Já as definidas como desejáveis, incluem às atividades fundamentais serviços farmacêuticos especializados. As atividades ótimas incluem as duas categorias anteriores, e reflete um modelo de cuidado envolvendo ensino, pesquisa e prática (Rudis et al., 2000). O quadro I apresenta a categorização dos serviços farmacêuticos em UTI.

**Quadro I:** Recomendações das Atividades do farmacêutico em cuidados intensivos pela Task Force on Critical Pharmacy Services (EUA, 2000)

<b>Atividades Fundamentais</b>	<p>A maior parte do tempo do farmacêutico é dedicado ao cuidado de pacientes críticos</p> <p>O Farmacêutico avalia prospectivamente todas as terapias medicamentosas e Reações Adversas a Medicamentos (RAM), intervindo quando necessário</p> <p>O farmacêutico avalia todas as prescrições de nutrição parenteral, em conjunto com a nutrição e recomenda modificações para aperfeiçoar o regime nutricional</p> <p>O farmacêutico identifica, notifica e realiza o manejo e prevenção de RAMs e desenvolve melhorias no processo de uso de medicamentos para reduzir RAMs preveníveis e erros de medicação</p> <p>O farmacêutica utiliza o prontuário do paciente como meio de se comunicar com outros profissionais da saúde, e documenta às intervenções farmacêuticas</p> <p>O farmacêutico provê o monitoramento farmacocinético quando um medicamento de baixo nível terapêutico é prescrito</p> <p>O farmacêutico provê informações sobre medicamentos e compatibilidades intravenosas para a equipe da UTI</p> <p>O farmacêutico mantém referências terciárias atualizadas de medicamentos e oferece educação relacionada à terapia medicamentosa à equipe de UTI</p> <p>O farmacêutico age como um intermediário para educar profissionais de saúde sobre as políticas de medicamentos, procedimentos e condutas</p> <p>O farmacêutico contribui para os informativos do hospital e monografias de medicamentos, no que se refere a medicamentos utilizados em UTI</p> <p>O farmacêutico implementa e mantém políticas e procedimentos relacionados à segurança e uso efetivo de medicamentos na UTI</p> <p>O farmacêutico colabora com a enfermagem, equipe médica, e administração do hospital para preparar a UTI para a Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations e outras instituições acreditadoras</p> <p>O farmacêutico participa de comissões institucionais como a comissão de Farmácia e Terapêutica</p> <p>O farmacêutico identifica como o custo dos medicamentos pode ser minimizado</p> <p>O Farmacêutico participa em programas de qualidade para melhorar o cuidado farmacoterapêutico</p>
--------------------------------	--

**Quadro I:** Recomendações das Atividades do farmacêutico em cuidados intensivos pela Task Force on Critical Pharmacy Services (EUA, 2000)

<b>Atividades Desejáveis</b>	<p>O farmacêutico regularmente realiza visitas como um componente da equipe multidisciplinar da UTI para prover o manejo da farmacoterapia para todos os pacientes da UTI</p> <p>O farmacêutico mantém conhecimento de referências primárias atualizadas pertinentes a farmacoterapia do paciente crítico</p> <p>O farmacêutico revisa a história medicamentosa para determinar quais medicamentos devem ser mantidos durante o cuidado crítico</p> <p>Em colaboração com o nutricionista clínico, o farmacêutico provê consulta formal nutricional 24 horas</p> <p>O farmacêutico certificado em suporte de vida responde a todos os eventos no hospital 7 dias/semana, 24 horas/dia</p> <p>O farmacêutico oferece leituras didáticas aos profissionais de saúde estudantes em farmacologia no cuidado crítico e terapêutica e participa no treinamento de estudantes de farmácia e residentes</p> <p>O farmacêutico coordena o desenvolvimento e implementação de protocolos de terapias medicamentosas e/ou guia de cuidados críticos</p> <p>O farmacêutico usa o programa de documentação que agrega tanto um significado clínico como um valor econômico às intervenções clínicas</p> <p>O farmacêutico é ativamente envolvido na pesquisa da farmacoterapia do cuidado crítico pela assistência, no rastreamento e recrutamento de pacientes, e como coordenador do estudo ou pessoa de contato, quando aplicável</p> <p>O farmacêutico participa no desenho do estudo e análise de dados, quando aplicável</p> <p>O farmacêutico contribui na literatura médica e farmacêutica</p> <p>O farmacêutico está envolvido nas atividades não relacionadas com o paciente incluindo comitês multidisciplinares e serviços educacionais</p>
------------------------------	--

**Quadro I:** Recomendações das Atividades do farmacêutico em cuidados intensivos pela Task Force on Critical Pharmacy Services (EUA,2000)

<b>Atividades ótimas</b>	<p>O farmacêutico assiste ao médico em discussões com pacientes e/ou membros da família para auxiliar nas decisões acerca de opções de tratamentos</p> <p>O farmacêutico oferece sessões educacionais de acreditação formais para equipe médica, estudantes e residentes</p> <p>O farmacêutico participa no treinamento de suporte avançado de vida</p> <p>O farmacêutico desenvolve residências na prática farmacêutica em cuidados críticos</p> <p>O farmacêutico implementa programas de treinamento de farmacêuticos e técnicos de farmácia para trabalhar em UT</p> <p>O farmacêutico educa o leigo e equipe médica na comunidade acerca do papel do farmacêutico como parte da equipe multidisciplinar na UTI</p> <p>O farmacêutico independentemente investiga ou colabora com outros profissionais para avaliar o impacto de protocolos usados na UTI para administração de drogas e manejo de doenças</p> <p>O farmacêutico usa a análise farmacoeconômica para avaliar prospectivamente serviços farmacêuticos já existentes ou novos e o lugar de novas drogas na farmacoterapia no cuidado crítico</p> <p>O farmacêutico é proativo no desenvolvimento, priorização, e promoção de novos programas de farmácia e serviços</p> <p>O farmacêutico angaria fundos para o desenvolvimento de pesquisas</p> <p>O farmacêutico reporta resultados de pesquisa clínica e análises farmacoeconômicas para a farmácia e comunidade médica em encontros regionais e nacionais</p> <p>O farmacêutico publica em revistas de farmácia e literatura médica, como resultado das atividades de pesquisa clínica ou outra pesquisa que avalie a terapia medicamentosa e a provisão do serviço farmacêutico, e pesquisas farmacoeconômicas</p>
--------------------------	---

No Brasil, é importante destacar a publicação da RDC nº 07 de 2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual preconiza que o serviço deve garantir assistência farmacêutica à beira leito e devem estar

integradas às demais atividades assistenciais prestadas ao paciente (Anvisa, 2010). A Associação Brasileira de Medicina Intensiva (AMIB) mantém um grupo de estudos em farmácia e realizou em 2014 o I Fórum de Farmácia da AMIB para discutir a atuação profissional nesse cenário (AMIB, 2014).

Outro marco importante para o desenvolvimento da Farmácia Clínica no país foi à publicação da resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013, que regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico, que constituem os direitos e responsabilidades desse profissional no que concerne a sua área de atuação (CFF, 2013). Além disso, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), por meio da Portaria MS/GM nº 529, de 1º de abril de 2013, com o objetivo de contribuir para a qualificação do cuidado em saúde, que contempla em um de seus componentes a utilização segura de medicamentos, que envolve diretamente o papel do farmacêutico (Brasil, 2014).

Nos últimos anos, o conhecimento sobre as atividades realizadas por farmacêuticos em cuidados intensivos tem aumentado consideravelmente a partir da publicação de muitos estudos que descrevem esses serviços. Além de estudos que mostram intervenções relacionadas a revisão da prescrição (Bourne et al., 2012; Bourne et al., 2014; Romero et al., 2013), outros são direcionados para terapias específicas como certos medicamentos destacados por iniciativas de segurança do paciente ou pelo conhecido potencial de causar os efeitos adversos mais graves (por exemplo, antibióticos, drogas vasoativas, sedativos / analgésicos, eletrólitos, anticoagulantes, insulina)(Marshall et al., 2008; Kanji et al., 2004; Dager et al., 2000).

Segundo Preslaski e colaboradores (2013), serviços farmacêuticos prestados diretamente ao paciente resultam em melhoria global na assistência do paciente na UTI. Muitos farmacêuticos de cuidados intensivos trabalham em estreita colaboração com a equipe multidisciplinar, na revisão da medicação do paciente, participação dos *rounds*, além de serviços de apoio, tais como o desenvolvimento e implantação de protocolos (Preslaski, 2013).



Dager e colaboradores (2000) mostraram que pacientes de UTI que receberam anticoagulação e foram acompanhados por farmacêuticos tiveram menor tempo de internação (6,8 dias vs 9,5 dias,  $p=0,009$ ), menor variação do IRN (27% vs 62%,  $p=0,001$ ) e menor taxa de readmissão por hemorragia ou trombose dentro de um a três meses após a alta. Outro estudo apontou que as taxas de mortalidade de pacientes com tromboembolismo ou eventos cardiovasculares foram 37% maiores em UTI's sem assistência direta do farmacêutico clínico (OR=1,41; IC=95%, 1,36-1,46), além de 49% maior incidência de complicações hemorrágicas (OR=1,53; IC=95%, 1,46-1,60) (MacLaren et al., 2009).

Após a implantação de um protocolo de uso de insulina na UTI, do qual o farmacêutico fazia parte, Kanji e colaboradores (2004), observaram um menor percentual de eventos hipoglicêmicos graves em comparação ao grupo controle (4 % para 16%). Ademais, o controle glicêmico foi alcançado mais rapidamente e houve melhora na eficácia do uso de insulina em 62% (tempo [h / dia] dentro da faixa-alvo foi de  $7,1 \pm 5,0$  [controle] vs  $11,5 \pm 3,7$  [intervenção]) (Kanji et al., 2004).

No que se refere ao tempo dedicado na UTI por serviços farmacêuticos, MacLaren e colaboradores (2006) realizaram um estudo com dados de 1084 UTI's dos Estados Unidos mostrando que 62,2% dos entrevistados participavam das rodadas clínicas ( $4,4 \pm 1,5$  dias por semana), que a semana de trabalho foi dedicada principalmente à assistência ao paciente (43%), seguido por verificação e distribuição de medicamentos (26,2%), funções administrativas (12,6%), atividades educativas (10,9%), e atividades acadêmicas (7,3%).

Sabe-se também, que a utilização de sedação é prática comum em cuidados intensivos. Um estudo no qual foi avaliado os resultados clínicos de pacientes em uso de sedação por meio de intervenções farmacêuticas para aumentar a adesão a um protocolo de sedação foi verificado a redução do tempo médio de ventilação mecânica de  $338 \pm 348$  horas (14 dias) no grupo pré-intervenção para  $178 \pm 178$  horas (7,4 dias) no grupo pós-intervenção ( $p < 0,001$ ). Também foi observada redução no tempo de permanência na UTI ( $380 \pm 325$

horas vs  $238 \pm 206$  horas,  $p < 0,001$ ) e tempo de internação ( $537 \pm 350$  horas vs  $369 \pm 274$  horas,  $p < 0,001$ ) (Marshall et al.,2008).

Na avaliação dos resultados clínicos e econômicos de 276 hospitais americanos, com uma amostra de 87.992 pacientes, comparando instituições com e sem farmácia clínica na UTI, um estudo mostrou a redução na mortalidade (14,61 vs 18,05,  $p < 0,001$ ), no tempo de internação (16,63 vs 17,4,  $p < 0,001$ ), custo hospitalar (US\$ 98.422 vs US\$ 110.275,  $p < 0,001$ ), custo por fármaco (US\$ 21.541 vs US\$ 22.615,  $p < 0,001$ ) e custo com laboratório (US\$ 12.194 vs US\$ 12.885,  $p < 0,001$ ) em pacientes com infecção hospitalar. Resultados semelhantes foram encontrados em casos de sepse e infecção comunitária (MacLaren et al,2008).

Outro serviço farmacêutico apontado nos estudos é a identificação e prevenção de erros de medicação. No estudo de Lee e colaboradores (2007) foram identificados 256 erros de medicação, dos quais 212 foram classificados como evitáveis. Além disso, o número médio de erros de medicação identificados por dia foi significativamente maior quando o farmacêutico estava presente na UTI ( $4,27 \pm 5,2$ ) em comparação com a fase de controle ( $0,92 \pm 1,29$ ,  $P < 0,0001$ ). Klopotoska e colaboradores (2010) analisaram os erros de prescrição em UTI, antes e após a participação do farmacêutico na revisão da medicação do paciente mostrando uma redução de erros de 190,5 para 62,5 por 1000 pacientes-dia ( $p < 0,001$ ).

Ante ao exposto, os resultados positivos e o reconhecimento da importância dos serviços farmacêuticos clínicos têm sido amplamente documentados a partir de diversos estudos que relatam diferentes intervenções realizadas em UTI's. Contudo, existem poucos estudos de revisão sobre serviços de farmácia clínica em UTI.

O estudo de Rudis e colaboradores (2000), por meio de um consenso de especialistas buscou descrever o escopo da prática farmacêutica em cuidados de cuidados intensivos, as habilidades do farmacêutico, e os níveis de serviços que podem ser desenvolvidos. Já Horn e Jacobi (2006), por meio de uma revisão no

MEDLINE, discutiram de forma narrativa o impacto dos serviços farmacêuticos nos resultados do paciente de cuidados intensivos, a formação que esses especialistas recebem e questões legislativas pertinentes.

Preslascki e colaboradores (2013) realizaram uma revisão incluindo estudos de 1966 a 2012 indexados no MEDLINE, com o objetivo de avaliar o impacto dos serviços de farmácia na segurança e nos resultados dos pacientes em cuidados intensivos. Apesar de não ser uma revisão sistemática e apresentar limitações metodológicas, foram apresentados serviços farmacêuticos focados em pacientes específicos e o papel do profissional no cuidado.

Uma das revisões mais recentes, Pilau e colaboradores (2014) realizaram uma revisão de literatura incluindo 10 estudos que relatavam intervenções de farmácia clínica em UTI's adulto. Contudo, o delineamento metodológico utilizado resultou na seleção de poucos estudos, sendo que muitos deles não avaliam o impacto das intervenções, limitando às análises a descrição dos serviços.

Ante ao exposto, considerando a importância desse tipo de estudo como fonte de evidências e diante da escassez de revisões sistemáticas sobre o tema, torna-se necessário a elaboração desse tipo de estudo com método rigoroso de busca e seleção de artigos, síntese e apresentação dos resultados, as metodologias empregadas, e avaliação dos vieses, que possibilite evidenciar o impacto dos serviços farmacêuticos em diferentes tipos de UTI's adulto e nos desfechos dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução N° 7, de 24 de Fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. [acesso em 2014 jun 30]. Disponível em:[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007\\_24\\_02\\_2010.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html)

Amaya SL. Seguridad del Paciente: Conceptos e análisis de eventos adversos. Centro de Gestión Hospitalaria/Via Salud. 2009; 48:6-21.

American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. 2012. [acesso em 2014 jul 07]. Disponível em: <http://www.accp.com/docs/positions/commentaries/Clinpharmdefnfinal.pdf>.

Atallah AN, Castro AA. Revisão Sistemática e Metanálises, em: Evidências para melhores decisões clínicas. São Paulo. Lemos Editorial. 1998. [acesso em 2014 jul 10]. Disponível em: <http://www.centrocochranedobrasil.org/artigos/bestevidence.htm>.

Associação Brasileira de Medicina Intensiva. 2014. [acesso em 2014 jul 08]. Disponível em: <http://www.amib.org.br>.

Akobend AK. Understanding systematic reviews and meta-analysis Archives of Disease in Childhood. 2005; 90:845-8.

Barker KN, Flynn EA, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. Medication errors observed in 36 health care facilities. Arch Intern Med.2002; 162:1897-1903.

Bertsche T , Mayer Y , Stahl R, Hoppe-Tichy T , Encke J, Haefeli WE . Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. Am J Health Syst Pharm. 2008; 65 (19):1834 - 1840.

Bourne RS, Choo C, Dorward BJ. Proactive clinical pharmacist interventions in critical care:effect of unit speciality and other factors. International Journal of Pharmacy Practice.2014; 22:146–154.

Bourne RS, Choo CL .Pharmacist proactive medication recommendations using electronic documentation in a UK general critical care unit. *Int J Clin Pharm.*2012; 34:351–357

Boyle D, O’Connell D,Platt FW, Albert RK. Disclosing errors and adverse events in the intensive care unit. *Critical Care Medicine.*2006; 34:1532–1537.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério da Saúde, 2014, p.132.

Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. 2014. [acesso em 2014 out 10]. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento\\_referencia\\_programa\\_nacional\\_seguranca.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_nacional_seguranca.pdf)

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Protocolo de segurança na prescrição, uso e administração de medicamentos. 2013. [acesso em 2014 out 10]. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/category/diversos>

Brown JN, Barnes CL, Beasley B, Cisneros R, Pound M, Herring C. Effect of pharmacists on medication errors in an emergency department. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65(4):330–333.

Burke JP: Patient safety: Infection control: A problem for patient safety. *N Engl J Med.* 2003; 348:651–656.

Clarke M, Oxman AD, Et Al. *Cochrane Reviewers' Handbook*. Oxford, England: The Cochrane Collaboration. 2011. [acesso em 2014 nov 06]. Disponível em:<[www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm](http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm)>

Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K, Barletta JF, Kane SL, Sherman DS. Medication administration errors in adult patients in the ICU. *Intensive Care Med.* 2001; 27:1592-1598.

Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:867–903.

Conselho Federal de Farmácia (CFF). Resolução N° 585 de 29 de agosto de 2013: Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. 2013. [acesso em 2014 nov 12]. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>

Dager WE, Branch JM, King JH, et al. Optimization of inpatient warfarin therapy: impact of daily consultation by a pharmacist-managed anticoagulation service. *Ann Pharmacother.* 2000; 34 (5): 567 - 572.

Francke DE, Latiolais CJ, Francke GN, Ho NF. Mirror to the hospital pharmacy a report of the audit of pharmaceutical service in hospitals, a study project conducted under grant W-45. USPHS. Washington, DC: American Society of Hospital Pharmacists. 1964.

Herout PM, Erstad BL. Medication errors involving continuously infused medications in a surgical intensive care unit. *Critical Care Medicine.* 2004; 32(2): 428-432.

Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011]. ed: The Cochrane Collaboration, 2011.

Horn E, Jacobi J. The critical care clinical pharmacist: Evolution of an essential team member. *Critical Care Medicine.* 2006; 34:46–51.

Justo LP, Soares BGO, Calil, HM. Revisão Sistemática, Metanálise e Medicina Baseada em Evidências: considerações conceituais. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria.* 2005. 54:242-247.

Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med.* 2003; 29:691–698.

Kane-Gill SL, Jacobi J, Rothschild JM. Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care. *Critical Care Medicine.* 2010; 38:117–125.

Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med.* 2004; 30:804–810.

Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont AC, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, Vroom MB, Smorenburg SM. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Critical Care Medicine.* 2010; 14(5): R174.

Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. *To Error is Human: Building a Safer Health-System.* Institute of Medicine. 1999. Washington, DC: National Academy of Press.

Landrigan CP, Parry GJ, Bones CB, Hackbarth AD, Goldmann DA, Sharek PJ. Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care. *N Engl J Med.* 2010; 363 (22):2124 - 2134.

Langebrake C, Hilgarth H. Clinical pharmacist's interventions in a German University Hospital. *Pharm World Sci.* 2010; 32:194–199.

Lee AJ, Chiao TB, Lam JT, Khan S, Boro MS PharmD. Improving Medication Safety in the ICU: the Pharmacist's Role. *Hospital Pharmacy* 2007.42(4): 337–344.

Linde K, Willich SN. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. *J R Soc Med.* 2003; 96:17-22.

MacLaren R, Bond CA. Effects of pharmacist participation in intensive care units on clinical and economic outcomes of critically ill patients with thromboembolic or infarction-related events. *Pharmacotherapy*. 2009; 29 (7): 761 - 768.

MacLaren R, Bond CA, Martin SJ, Fike D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. *Critical Care Medicine* .2008; 36 (12): 3184 - 3189.

MacLaren R, Devlin JW , Martin SJ, Dasta JF , Rudis MI, Bond CA . Critical care pharmacy services in United States hospitals. *Ann Pharmacother*. 2006; 40 (4): 612 - 618.

Manias E, Williams A, Liew D. Interventions to reduce medication errors in adult intensive care: a systematic Review. *Br J Clin Pharmacol*.2012; 74:3; 411–423.

Marshall J, Finn CA, Theodore AC. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Critical Care Medicine*. 2008; 36(2): 427-433.

McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2003; 358:1123–1133.

Mesler MA. Boundary encroachment and task delegation: clinical pharmacists on the medical team. *Sociology of Health & Illness*. 1991;13(3).

Orgeas MG, Timsit JF, Soufir L, Tafflet M, Adrie C, Philippart F, Zahar JR, Clec'h C, Goldran-Toledano D, Jamali S, Dumenil AS, Azoulay E, Carlet J. Impact of adverse events on outcomes in intensive care unit patients. *Crit Care Med* .2008; 36:2041–2047.

Osmon S, Harris CB, Dunagan WC, Prentice D, Fraser VJ, Kollef MH. Reporting of medical errors: An intensive care unit experience. *Critical Care Medicine*. 2004; 32:727–733.

Padilha KG, Kitahara PH, Gonçalves CCS, Sanches ALC. Ocorrências iatrogênicas com medicação em unidade de terapia intensiva: condutas adotadas



e sentimentos expressos pelos enfermeiros. *Rev Esc Enferm USP*. 2002; 36(1):50-7.

Patanwala AE, Warholak TL, Sanders AB, Erstad BL. A prospective observational study of medication errors in a tertiary care emergency department. *Ann Emerg Med*. 2010; 55(6):522–526.

Patel GP, Kane-Gill SL. Medication Error Analysis: A Systematic Approach. *Current Drug Safety* 2010; 5: 2-5.

Pilau R, Hegele V, Heineck I. Atuação do Farmacêutico Clínico em Unidade de Terapia Intensiva Adulto: Uma Revisão da Literatura. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo* 2014; 5: 19-24.

Preslaski CR, Lat I, MacLaren R, Jason Poston J .Pharmacist Contributions as Members of the Multidisciplinary ICU Team. *Chest*. 2013; 144(5):1687–1695.

Reis AMM, Cassiani SHB. Adverse drug events in an intensive care unit of a university Hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67:625–632.

Romero CM, Salazar N, Rojas L, Escobar L, Griñén H, Berasaín MA, Tobar E, Jirón M. Effects of the implementation of a preventive interventions program on the reduction of medication errors in critically ill adult patients. *Journal of Critical Care*. 2013; 28: 451–460.

Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JM, Kaushal R, Lockley SW, Burdick E, Stone PH, Lilly CM, Katz JT, Czeisler CA, Bates DW. The Critical Care Safety Study: The incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive. *Crit Care Med* 2005; 33:1694 –1700.

Santos AE, Padilha KG. Eventos adversos com medicação em serviços de emergência: condutas profissionais e sentimentos vivenciados por enfermeiros. *Rev Bras Enferm*. 2005; 58(4):429-33.

Shulman R, Singer M, Goldstone J, Bellingan G. Medication errors: a prospective cohort study of hand-written and computerized physician order entry in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*.2005; 9: 516-521.

Stom, BL. Study designs available for pharmacoepidemiology studies. In: Strom B L, Kimmel SE. Ed. *Textobook of pharmacoepidemiologyed*. Chichester, England: John Wiley & Sons, 2006.13-23.

Vandenbroucke JP. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet*. 2004. 363:1728-1731.

Wilmer A,Louie K,Dodek P,Wong H, Ayas N.Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review. *Qual Saf Health Care*.2010; 19:7.

## OBJETIVOS

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Avaliar o impacto dos serviços de Farmácia Clínica em UTI's adulto e nos desfechos de pacientes críticos.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Descrever os serviços farmacêuticos clínicos desenvolvidos em UTI's;
- Caracterizar os estudos sobre impacto dos serviços farmacêuticos clínicos em UTI's adulto;
- Avaliar a qualidade e risco de viés dos estudos publicados sobre os serviços de farmácia clínica na UTI;
- Descrever as fontes de heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão;
- Avaliar o impacto dos serviços farmacêuticos na incidência de eventos adversos a medicamentos e erros de medicação;
- Mostrar o impacto dos serviços farmacêuticos em pacientes em ventilação mecânica;
- Mostrar o impacto do farmacêutico nos desfechos clínicos, humanísticos e econômicos dos pacientes, como taxa de mortalidade, tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar e custos.
- Verificar o impacto das intervenções educativas sobre a prática de administração de medicamentos;
- Evidenciar o impacto dos serviços farmacêuticos no manejo de terapias específicas.

# INTRODUÇÃO

## **Impacto dos Serviços Farmacêuticos Clínicos em Unidades de Terapia Intensiva Adulto: uma revisão sistemática**

Adriano da Silva Santos<sup>1</sup>, Paulo Henrique Santos Andrade<sup>1</sup>, Geovanna Cunha Cardoso<sup>2</sup>, Simony da Mota Soares e Wellington Barros da Silva <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mestrando em Ciências Farmacêuticas, Núcleo de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão-SE, Brasil.  
Farmacêutico Clínico do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe

<sup>2</sup> Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Núcleo de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão-SE, Brasil

<sup>3</sup> Mestre em Ciências Farmacêuticas, Doutor em EC&T, Curso de Farmácia, Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

---

\*Endereço para Correspondência:

Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS)

Universidade Federal de Sergipe,

Endereço: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze,

São Cristóvão, Brasil, CEP: 49100-000

e-mail: adsilva5@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

Pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) encontram-se normalmente em estado grave, necessitando de processos complexos de suporte à vida, e recebendo grande número de medicamentos e intervenções. Esse cenário contribui para ocorrência de erros e é responsável por cerca de 30 % dos gastos financeiros do hospital (1,2). Além disso, como resultado destas pressões clínicas, econômicas e sociais, é fundamental a incorporação de um número adequado de profissionais com as habilidades apropriadas para promover a qualidade e segurança dos cuidados (3,4).

Nas últimas décadas, o farmacêutico tem aumentado seu papel em cuidados intensivos, com um maior envolvimento no processo de uso e gestão da farmacoterapia e a participação em tempo integral da equipe de cuidado à beira do leito (5). Vários estudos, tem evidenciado a sua importância na identificação de interações medicamentosas (6,7), na redução do tempo e dos eventos associados a ventilação mecânica (8,9), na implementação de protocolos assistenciais, na profilaxia de úlcera por stress (10), na redução de erros de medicação (11,12,13), na redução de custos (14), do tempo de internação em UTI e nas taxas de mortalidade associadas a infecções reacionadas a assistência (15).

Entretanto muitos desses estudos são descritivos, retrospectivos, a partir de análise de bancos de dados, ou estudos pré e pós-intervenção, nos quais os riscos de fatores de confundimento não são controlados, e o impacto das intervenções nos desfechos do paciente são apenas estimados (16). Além disso, há carência de revisões sistemáticas sobre o tema.

As revisões sistemáticas viabilizam de forma clara e explícita, um resumo de todos os estudos sobre determinada intervenção, nos permitem integrar as informações de um conjunto de estudos realizados separadamente sobre determinada terapêutica/ intervenção, ao invés de limitar as nossas conclusões à leitura de somente alguns estudos. Outras vantagens incluem a possibilidade de avaliação da consistência e generalização dos resultados entre populações ou grupos clínicos (17,18).

Ante ao exposto, é evidente que revisões sistemáticas e metanálises consistem no melhor nível de evidência científica sobre uma questão específica. Embora a maioria dos estudos sobre os serviços farmacêuticos em UTI seja observacional, a realização de revisões e metanálises apresentam desafios particulares devido aos vieses inerentes dos estudos primários, nos diferentes delineamentos e a heterogeneidade dos resultados. Nesse sentido, o objetivo deste estudo é mostrar o impacto dos serviços farmacêuticos em UTI's adulto nos desfechos do paciente, bem como investigar as potenciais fontes de heterogeneidade.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com a declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Esta declaração fornece informações essenciais sobre a metodologia e desenvolvimento de revisões sistemáticas como as seguintes: terminologia, formulação da questão de pesquisa, identificação de estudos e de processamento



de dados, a qualidade do estudo, o risco de viés, a combinação de dados (além da seleção de estudo) ou resultados de viés de publicação (19).

O protocolo deste estudo foi registrado no PROSPERO com o nº CRD42015019592, um banco de dados internacional de registro de revisões sistemáticas, desenvolvido pelo Center for Reviews and Dissemination (CRD) da Universidade de York na Inglaterra. O objetivo do registro é fornecer uma lista detalhada de revisões sistemáticas registradas evitando a duplicação não planejada e permitir a comparação de métodos de revisão relatados com o que estava previsto no protocolo (20).

### **Pergunta da Pesquisa**

Qual o impacto dos serviços de Farmácia Clínica nas unidades de terapia intensiva adulto e nos desfechos clínicos, humanísticos e econômicos dos pacientes?

No presente estudo, foram considerados serviços farmacêuticos clínicos aqueles definidos pela *Society of Critical Care Medicine* como práticas e serviços desenvolvidos por farmacêuticos na UTI (21).

### **Critérios de elegibilidade**

A amostra foi composta por estudos experimentais (ensaios clínicos randomizados e controlados), estudos quasi-experimentais (estudos controlados antes e depois) e observacionais comparativos (coortes e caso-controle), publicados de janeiro de 2000 a maio de 2015, nos idiomas português, inglês ou

espanhol. Além disso, os artigos indexados repetidamente em dois ou mais bancos de dados foram considerados apenas uma vez.

Nesta revisão sistemática foram excluídos artigos teóricos, relatos de casos, estudos descritivos, estudos transversais, resumos de congressos, cartas ao editor, resultados e relatórios de prêmios, estudos que focaram na avaliação de ferramentas, estudos realizados em ambientes distintos incluindo UTI, sem que haja avaliação de resultados separados, estudos no qual não há desfechos associados aos serviços farmacêuticos, estudos em UTI's infantil ou neonatal, como também aqueles que não apresentavam o resumo ou texto completo.

### **Estratégia de Busca**

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados COCHRANE, Scient Direct, LILACS, PubMed, SCOPUS, Web of Science. Adicionalmente, foi realizada a busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos.

Para identificação dos artigos foram utilizados os seguintes descritores do Medical Subject Headings (MeSH): “pharmaceutical services”, “pharmacy service”, “pharmaceutical care”, “pharmacists”, “clinical pharmacists”, “clinical pharmacy”, “critical care”, “intensive care unit”, “intensive care”. Para abranger a pesquisa às demais línguas e agrupar uma gama maior de publicações, cada palavra-chave descrita anteriormente foi agrupada através do operador booleano “OR” a seus sinônimos e subcategorias nas três línguas usando o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados por meio dos operadores booleanos (OR, AND e NOT)

### **Processo de Seleção dos Estudos**

Dois revisores de forma independente conduziram a avaliação inicial de títulos relevantes, posteriormente resumos e por fim texto completo. A partir desta ação, foi criada uma coleção de estudos a serem avaliados pelos revisores.

As divergências de seleção foram resolvidas através de discussão com um terceiro revisor, e pela obtenção de consenso. Após reunião de consenso foram excluídos artigos não possuíam dados que se enquadrarem no objetivo desta revisão. A estatística Kappa de Cohen foi utilizada para medir a confiabilidade entre os avaliadores em cada etapa do processo de seleção.

### **Avaliação da Qualidade Metodológica e risco de vies**

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de vies dos estudos experimentais foi realizada utilizando a escala tema de JADAD (22). Para os estudos quase-experimentais foi utilizado o instrumento Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Risk of Bias Tool – EPOC(23). Já para os estudos de coorte e caso-controle foi utilizado o instrumento *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) (24).

### **Síntese dos Dados e desfechos de interesse**

Os trabalhos resultantes da busca eletrônica foram revisados manualmente de forma independente por dois revisores onde nesse momento foram categorizados de acordo com o tipo de estudo, avaliadas a qualidade dos trabalhos e realizada coleta dos dados utilizando formulários padronizados previamente.

As informações extraídas incluíram a identificação dos estudos (local de realização, cenário de UTI, número de leitos, nº de pacientes); a metodologia empregada (delineamento do estudo, tempo do estudo, variáveis coletadas, análise de dados utilizados); serviço de farmácia clínica desenvolvido; resultados obtidos; desfechos avaliados; limitações e vieses na metodologia que possam comprometer os resultados.

Os desfechos do impacto dos serviços de interesse para o presente estudo foram: redução de erros de medicação ou eventos adversos a medicamentos por 1000 pacientes/dia; Tempo de internação na UTI em dias; Tempo de internação hospitalar em dias; Tempo em ventilação mecânica em horas; Taxas de infecção relacionada à assistência por 1000 paciente/dia; Percentual de intervenções farmacêuticas; Redução de custos em U\$ por fármaco; Redução de custos com a assistência na UTI em U\$.

### **Síntese e Análise dos Dados**

Foi realizada a análise qualitativa (descritiva) dos resultados encontrados. A heterogeneidade entre os estudos será avaliada utilizando-se o método estatístico  $I^2$  e o valor de  $p$  do teste  $Q$ . Essa análise estima o percentual de variação na estimativa do efeito devido à heterogeneidade, sendo 0 % indica não heterogeneidade entre os estudos, 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica moderada heterogeneidade, e próximo a 75% alta heterogeneidade entre os estudos (24). O percentual de heterogeneidade e o número de estudos encontrados serão utilizados na escolha do modelo a ser utilizado (modelo de efeito fixo ou efeitos randômicos).

Os métodos de DerSimonian e Laird serão utilizados, no caso de escolha do modelo de efeitos randômicos, considerando também, a possibilidade de meta-análises por subgrupos, quando possível, a fim de tentar reduzir as fontes de heterogeneidade. Os resultados extraídos dos estudos, se possível, serão meta-analisados por meio do programa estatístico STATA versão 13.

## **RESULTADOS**

A busca inicial nas bases de dados selecionadas identificou 2.011 estudos, que após a exclusão das duplicidades resultou em 1.587 títulos, dos quais forneceram 336 resumos que foram considerados potencialmente relevantes. Após a revisão dos resumos, 100 destes foram selecionados para avaliação do texto completo, resultando em 24 estudos incluídos na revisão. A Figura 1 ilustra o processo de seleção e o número de artigos excluídos e incluídos a cada etapa.

### **INSERIR FIGURA I**

Os estudos incluídos nesta revisão totalizam uma população de 9.239 pacientes, incluindo 13 estudos UTI Médica, dois em UTI Cirúrgica, oito em UTI mistas (Médico-Cirúrgico-Cardíaca) e um não especificou o cenário. Os delineamentos metodológicos dos estudos selecionados foram estudos observacionais comparativos, sendo 21 estudos quase-experimentais, (delineamentos antes-depois de uma intervenção), um caso-controle e dois estudos de coorte. Não foram encontrados estudos experimentais. A tabela 1 representa a caracterização dos estudos incluídos na revisão.

### **INSERIR TABELA 1**

A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando a escala NOS para os estudos de coorte (35, 43), no qual cada um foi pontuado com uma estrela para os itens seleção, comparabilidade e desfecho. Utilizando a mesma escala a avaliação do estudo de caso-controle (38) pontuou com uma estrela apenas no item exposição. Para os estudos quase-experimentais (8-10,13,26-34,36-37,39-42,44-45), a avaliação foi realizada com a ferramenta da colaboração Cochrane, como mostrado na figura 2.

### **INSERIR FIGURA 2**

Os principais serviços farmacêuticos reportados nos estudos foram à identificação de eventos adversos a medicamentos e PRM's (26,29,32,35-37,39-40,42), atividades educacionais (13,33,38,41), manejo de terapias/pacientes específicos (27,30-31), desenvolvimento, implantação de protocolo de sedação e manejo de pacientes em ventilação mecânica (8-9, 28), desenvolvimento e implantação de protocolo de assistenciais (10,43-45) e intervenções para redução do consumo e custos com medicamentos na UTI (34).

O impacto dos serviços farmacêuticos na identificação e redução de eventos adversos a medicamentos são apresentados na tabela 2. Como podemos observar, o impacto desses serviços nas taxas de mortalidade, tempo de internação na UTI e nos custos com medicamentos, são avaliados por alguns estudos.

### **INSERIR TABELA 2**

No que se refere ao desenvolvimento e implantação de protocolos assistenciais, o impacto do farmacêutico clínico no manejo profilaxia de úlcera por stress (10,43) e na insulino terapia (44-45), resultou na redução de custos, no uso mais apropriado desses medicamentos e melhores resultados clínicos, como podemos observar na tabela 3.

### **INSERIR TABELA 3**

As intervenções farmacêuticas nos pacientes em ventilação mecânica foram mostradas por três estudos (8-9, 28). Um deles realizou um programa para restringir a utilização de broncodilatadores em pacientes mecanicamente ventilados (28). Outros dois, a intervenção consistia no desenvolvimento e implantação de protocolo de sedação, sendo o farmacêutico fundamental no processo de desenvolvimento e adesão ao protocolo (8-9).

### **INSERIR TABELA 4**

No que se refere às intervenções educativas, quatro estudos (13,33,38,41), desenvolveram programas com os objetivos de reduzir as taxas de preparação inadequada de medicamentos via sonda, e reduzir os riscos de administração de medicamentos IV. A tabela 5 descreve essas intervenções e seus respectivos resultados.

### **INSERIR TABELA 5**

Serviços farmacêuticos no manejo de terapias específicas como antimicrobianos foram reportadas por três estudos (27,30-31). Em um deles a participação do farmacêutico no desescalamento de antimicrobianos melhorou o

percentual de ajustes do tratamento de acordo com a cultura positiva (69% antes e 91% depois da intervenção,  $p < 0,003$ ), o descalonamento de antimicrobianos (43% vs 63%,  $p = 0,031$ ) em menos de 5 dias, não havendo diferenças significativas nas taxas de mortalidade nas duas fases do estudo (27).

Jiang e colaboradores (2014) demonstraram o impacto do farmacêutico no ajuste de dose em pacientes em terapia de substituição renal resultando em uma redução de custos com a hospitalização de US\$ 2.345,98 e de custos por fármaco em US\$ 1225,47. Além disso, as taxas de eventos adversos suspeitos foram menores no grupo intervenção foram (35 em 27 pacientes vs 18 em onze pacientes,  $p = 0,001$ ). No entanto, não houve diferença significativa entre o tempo de permanência na UTI (8,93 vs 7,68,  $p = 0,26$ ) e na mortalidade (30,1% vs 27,36%,  $p = 0,39$ ) (30).

Em outro estudo semelhante, foi evidenciado o impacto do farmacêutico no ajuste de dose em pacientes que recebem hemofiltração contínua, mostrando uma redução nos custos (£ 3669,3 ± 2660,3 vs £ 2812,9 ± 2143,9,  $p = 0,038$ ). Não foi observada redução significativa no percentual de mortalidade (28 vs 33,  $p = 0,57$ ) e no tempo em dias de internação na UTI (9,3 ± 7,7 vs 8,5 ± 7,0,  $p = 0,46$ ). O percentual de eventos adverso foi de 29,9% (26/87) no grupo controle e de 11,8% (11/93) no grupo intervenção,  $p = 0,002$  (31).

No que se refere ao impacto econômico das intervenções farmacêuticas, um estudo mostrou uma redução de consumo de medicamentos cardiovasculares e anti-infecciosos e consequente redução de custos 30% e 41,6%,



respectivamente, em um período de 10 meses avaliados (34). Vale ressaltar, que a avaliação do impacto econômico estava presente em outros estudos.

## **DISCUSSÃO**

O presente estudo buscou avaliar o impacto dos serviços farmacêuticos clínicos em pacientes em diferentes cenários de UTI adulto incluindo estudos de intervenção que avaliassem desfechos associados à atuação desse profissional isoladamente ou participando de equipes multidisciplinares. Contudo, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados e controlados, os quais possuem um desenho metodológico ideal para avaliar os efeitos de uma intervenção.

Vale ressaltar que em algumas situações, a realização de um ensaio clínico não é adequada ou viável, nos casos onde não é ético randomizar pacientes expondo-os a potenciais fatores de risco, desfechos que precisam de uma grande amostra e longo período de seguimento, recusa de participantes de receber a intervenção (Brasil, 2014). Portanto, as evidências sobre o impacto dos serviços de farmácia clínica em UTI's são limitadas pela falta de estudos experimentais controlados e prospectivos, sendo em sua maioria retrospectivos, análises de bancos de dados, e estudos pré e pós-intervenção (16).

A heterogeneidade alta entre estudos limitou a apresentação dos resultados a análises descritivas, não sendo possível a realização de meta-análise. As principais fontes de heterogeneidade identificadas foram os diferentes tipos de intervenção descritas, as características e perfis distinto de pacientes, a

adoção de diferentes terminologias na definição de eventos, diferentes métodos de mensuração dos desfechos e ocultação de dados necessários às análises.

No que se refere à avaliação do risco de viés, Sanderson e Colaboradores (2007) identificaram maiores limitações nas ferramentas que propunham pontuações, em relação aos checklists que avaliam domínios de forma individual (47). Como observado, a avaliação dos estudos quase-experimentais mostrou risco de viés alto ou incerto na maioria dos domínios. Já para os estudos de coorte e caso-controle obtiveram baixa pontuação, devido principalmente a omissão de informações necessárias a avaliação. Vale ressaltar, que não há consenso em relação a melhor ferramenta a ser utilizada, e que o julgamento subjetivo, e ausência de informações nos estudos individuais contribuem na mensuração da qualidade.

### **Impacto das intervenções farmacêuticas sobre a incidência de eventos adversos a medicamentos**

A incidência de eventos adversos e erros de medicação na UTI são maiores que em outros setores do hospital devido a vários fatores relacionados ao paciente e a complexidade da assistência em saúde nesse cenário. Como observado na tabela 2, às taxas apresentadas pelos estudos apresentam grande variabilidade e diferentes unidades de medidas, o que dificulta a comparação entre os estudos. Adicionalmente, a subnotificação de eventos, a influência de serviços já desenvolvidos antes da realização dos estudos, a utilização de diferentes estratégias de identificação e o emprego de definições distintas para avaliar esses desfechos, contribuem para essa variabilidade (48).

As intervenções reportadas nos estudos foram a participação nos rounds clínicos, revisão da farmacoterapia, programas de identificação de erros de medicação, acompanhamento do processo de uso de medicamento, notificação voluntária, resultando na redução significativa de eventos adversos e erros de medicação na UTI. Esses resultados corroboram com o clássico estudo de Leape e colaboradores (1999) no qual a participação do farmacêutico nos rounds clínicos na UTI foi associada a uma redução de 66% nos erros de medicação (49).

### **Impacto das intervenções farmacêuticas na implantação de protocolos assistenciais**

Estudos evidenciam que o desenvolvimento e implantação de protocolos clínicos na UTI com participação de farmacêuticos clínicos resulta redução nas taxas de utilização inadequada de profilaxia de úlcera por stress (50-51). Nesse sentido, as intervenções apresentadas por Buckley e colaboradores (2015) e Tasaka e colaboradores (2014) os farmacêuticos clínicos participam ativamente da elaboração e implantação de protocolos, com autonomia para alterar ou suspender a terapia de acordo com os critérios definidos, participando de rounds clínicos e desenvolvendo estratégias educativas aos prescritores, reduzindo custos e melhorando a utilização desses medicamentos.

Após a implantação de um protocolo de uso de insulina na UTI, Ramos e colaboradores (2010) e Scheren e colaboradores (2006) evidenciaram o impacto positivo dessa intervenção com melhor controle glicêmico e menor tempo para atingir as concentrações alvo definidas no protocolo, respectivamente. Esses

achados corroboram com os apresentados por Kanji e colaboradores (2004), no qual o controle glicêmico foi alcançado mais rapidamente e houve melhora na eficácia do uso de insulina em 62% (tempo [h / dia] dentro da faixa-alvo foi de  $7,1 \pm 5,0$  [controle] vs  $11,5 \pm 3,7$  [intervenção]) (52).

### **Impacto das intervenções farmacêuticas nos pacientes em Ventilação Mecânica**

Avaliar o impacto das intervenções farmacêuticas nos pacientes em VM é uma tarefa difícil, visto que as características clínicas dos pacientes são distintas, e as intervenções de outros profissionais de saúde influenciam nos desfechos dos pacientes. Contudo, estudos apontam que intervenções para melhorar a prática da sedação foram associadas a uma redução significativa do tempo em VM, na duração do desmame, no tempo de internação na UTI, no tempo de internação hospitalar, na redução de eventos adversos, nos custos e impacto na segurança do paciente (53-56).

Como apresentado na tabela 3, a participação do farmacêutico no desenvolvimento e implantação de protocolos demonstrou um impacto positivo na redução nos dias em VM, do tempo de internação na UTI e hospitalar, não demonstrando redução significativa na taxa de mortalidade (8-9). Já no estudo de Camamo e colaboradores (2010), a intervenção consistia na restrição e controle do uso de broncodilatadores, demonstrando uma redução significativa nos custos, mas não foi observada redução no tempo de internação na UTI e hospitalar, e nas taxas pneumonia associada à ventilação mecânica.

### **Impacto das intervenções farmacêuticas educativas sobre técnicas de administração de medicamentos**

No que se refere à administração de medicamentos por via endovenosa e sondas de alimentação enteral, estudos apontam que erros de administração por essa via estão relacionados com o conhecimento insuficiente da prática, desvios de protocolos, experiência de enfermeiros, carga de trabalho intensa e pela complexidade dos pacientes (57-62). Nesse sentido, estudos têm mostrado que intervenções educativas e a colaboração de farmacêuticos são ferramentas eficazes na redução de erros de administração de medicamentos (63-66).

As intervenções educativas realizadas por farmacêuticos clínicos em UTI aumentam o conhecimento da equipe de enfermagem sobre o processo de uso de medicamentos via sonda e reduz significativamente os erros de preparação (13,38), e melhorar a segurança e reduzir erros de medicação e incompatibilidades entre medicamentos (33,4) Essas intervenções incluíram visitas diárias as enfermarias, elaboração de bancos de dados com informações sobre medicamentos e alertas específicos do paciente, e treinamento da equipe. Contudo, são necessários estudos mais longos para avaliar a sustentabilidade dessas intervenções.

### **Impacto das intervenções farmacêuticas no manejo de terapias específicas**

O manejo de antimicrobianos em pacientes em terapia de substituição renal é uma tarefa complexa. Estudos apontam que de 25 a 60 % dos casos os pacientes apresentam níveis subterapêuticos de antimicrobianos (67). Além disso, pacientes críticos com lesão renal apresentam taxas maiores de eventos

adversos a medicamentos (68). Como observado, os resultados apresentados Jiang e colaboradores (2014) mostraram que a participação do farmacêutico no ajuste de dose é responsável por uma redução nos eventos adversos e custos, não havendo diferença nas taxas de mortalidade e tempo de internação na UTI (30-31).

Estudos demonstram que a participação do farmacêutico aumentar a conformidade com as melhores práticas e melhorar os resultados de eventos adversos, práticas de sedação e manejo de antimicrobianos (69). Oxman e colaboradores (2015), que o suporte do farmacêutico na UTI foi eficaz no descalonamento de antimicrobianos e redução do uso inadequado de antimicrobianos em pacientes com pneumonia associado a ventilação mecânica, no entanto, o mesmo impacto não foi observado nas taxas de mortalidade e na interrupção precoce de tratamentos empíricos (27).

### **Impacto dos Serviços farmacêuticos nas taxas de mortalidade, tempo de internação hospitalar e tempo de internação na UTI**

Estudos apontam que a participação de equipes multidisciplinares na UTI, incluindo o farmacêutico estão associadas à redução de eventos adversos a medicamentos, melhoria na comunicação entre as equipes, melhores práticas clínicas e redução na mortalidade e no tempo de internação na UTI (15, 70-71). Contudo, nos estudos incluídos nesta revisão não foi observada uma redução significativa nas taxas de mortalidade, no tempo de internação hospitalar e no tempo de permanência na UTI.

Vale ressaltar, que a avaliação desses desfechos é uma tarefa complexa, visto que sua ocorrência é influenciada por diversos fatores, tais como estado do paciente, comorbidades, infecções relacionadas à assistência, uso de dispositivos invasivos, entre outros, que devem ser consideradas na avaliação.

### **Impacto Econômico das Intervenções Farmacêuticas em UTI**

Os estudos incluídos nesta revisão apontam que as intervenções farmacêuticas na UTI nem sempre estão associadas a uma redução significativa dos custos. Vale ressaltar, que em certas situações as intervenções farmacêuticas podem resultar em aumento dos custos, como por exemplo, a adição ou substituição de medicamentos. Além disso, a maioria dos resultados econômicos é estimada a partir da redução da incidência de eventos adversos ou dos custos com medicamentos, que são considerados custos variáveis (72). De fato, os estudos de avaliação econômica apresentam limitações que dificultam a associação entre os resultados econômicos e os melhores desfechos clínicos.

### **Limitações e Forças do Estudo**

As principais limitações do nosso estudo são aquelas inerentes a estudos de revisão sistemática de estudos observacionais como o viés de publicação, riscos de viés nos estudos primários, fatores de confusão presentes nos estudos, além de dificuldades em combinar estudos em uma metanálise em decorrência das diferenças nas populações, intervenções, comparadores e definição dos desfechos.

Contudo, esta revisão utilizou um método rigoroso de busca e seleção de artigos, síntese e apresentação dos resultados, avaliação dos vieses e fontes de heterogeneidade nos estudos primários. Essa abordagem permitiu evidenciar o impacto da intervenção farmacêutica em diferentes serviços clínicos, não sendo limitada apenas a descrição de serviços, diferenciando-o de outras publicações com delineamento semelhante sobre essa temática.

## **CONCLUSÕES**

A avaliação dos estudos incluídos na revisão evidencia que embora os estudos individuais apresentem diferentes métodos de mensuração de desfechos e adotem diferentes abordagens de identificação, os serviços farmacêuticos clínicos em UTI's adulto tem um impacto positivo na identificação, redução de eventos adversos a medicamentos, incluindo erros de medicação. Adicionalmente, as intervenções educativas direcionadas às técnicas de administração de medicamentos endovenosos e via sondas enterais, aumentam o conhecimento da equipe e reduz eventos relacionados a esse processo.

Além disso, a participação de farmacêuticos na elaboração e implementação de protocolos assistenciais, contribui para adesão a essas ferramentas, refletindo em redução do tempo em ventilação mecânica, melhor controle glicêmico, redução do uso inadequado de profilaxia de úlcera por stress. Os serviços farmacêuticos em UTI, também contribuem no ajuste de dose de antimicrobianos e redução de eventos adversos de pacientes em terapia de substituição renal.



A avaliação do impacto econômico, foi limitada a redução de custos com medicamentos, não sendo observado redução significativa dos custos, nem correlação com melhores desfechos clínicos. Ademais, não foi demonstrado impacto sobre o tempo de internação na UTI, tempo de internação hospitalar e na mortalidade em pacientes de UTI que receberam intervenções farmacêuticas.

## REFERÊNCIAS

1. Pichala PT, Kumar BM, Zachariah S, Thomas D, Saunchez L, Gerardo AU. An interventional study on intensive care unit drug therapy assessment in a rural district hospital in India. *J Basic Clin Pharm* 2013; 4(3):64-7.
2. LeBlanc JM, Seoane-Vazquez EC, Arbo TC, Dasta JF. International critical care hospital pharmacist activities. *Intensive Care Med* 2008; 34(3):538-542.
3. Salazar N, Héctor G, Jirón M, Rojas L, Escobar L, Berasaín MA, Romero CM. Impacto del cuidado multidisciplinario en los desenlaces clínicos de los pacientes críticos / Impact of multidisciplinary teams on clinical outcomes of critically ill patients. *Rev chil med intensive* 2012; 27(1): 15-22.
4. Brilli RJ, Spevetz A, Branson RD, et al. Critical care delivery in the intensive care unit: defining clinical roles and the best practice model. *Crit Care Med* 2001; 29(10):2007-2019.

5. Horn E, Jacobi J. The critical care clinical pharmacist: evolution of an essential team member. *Crit Care Med* 2006; 34:S46-51.
6. Andrade TNG, Silvestre CC, Cunha LC, da Silva DT, Marques TC, Oliveira-Filho AD, Lyra DP. Pharmaceutical intervention assessment in the identification and management of drug interactions in an intensive care unit. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 2015; 5 (1), 013-018.
7. Hasan SS, Lim KN, Anwar M, Sathvik BS, Ahmadi K, Yuan AWL, Kamarunnesa MA. Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. *Singapore Medical Journal* 2012; 53 (8), 526-531.
8. Marshall J, Finn CA, Theodore AC. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Crit Care Med* 2008; 36 (2), 427-433.
9. Hahn L, Beall J, Scott Turner R, Woolley TW, Hahn M. Pharmacist-developed sedation protocol and impact on ventilator days. *Journal of Pharmacy Practice* 2013; 26 (4), 406-408.
10. Buckley MS, Park AS, Anderson CS, Barletta JF, Bikin DS, Gerkin RD, O'Malley CW, Wicks LM, Garcia-Orr R, Kane-Gill SL. Impact of a Clinical Pharmacist Stress Ulcer Prophylaxis Management Program on Inappropriate Use in Hospitalized Patients. *American Journal of Medicine* 2015; Article in Press.

11. Kim MJ, Park SJ, Sohn YM, Lee YM, Yang CS, Gwak HS, Lee BK. Development of clinical pharmacy services for intensive care units in Korea. SpringerPlus 2014; 3:34.
12. Calabrese AD, Erstad BL, Brandl K, Barletta JF, Kane SL, Sherman DS. Medication administration errors in adult patients in the ICU. Intensive Care Med.2001; 27:1592-1598.
13. Lohmann K, Gartner D, Kurze R, Schösler T, Schwald M, Störzinger D, Hoppe-Tichy T, Haefeli WE, Seidling HM. More than just crushing: A prospective pre-post intervention study to reduce drug preparation errors in patients with feeding tubes. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2015; 40 (2), 220-225.
14. Bronkhorst E, Schellack N, Gous AGS, Pretorius JP. The need for pharmaceutical care in an intensive care unit at a teaching hospital in South Africa. Southern African Journal of Critical Care 2014; 30 (2), 41-44.
15. MacLaren R, Bond CA , Martin SJ , Fike D .Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. Crit Care Med 2008; 36 (12): 3184 - 3189.
16. Preslaski CR , Lat I, MacLaren R ,Jason Poston J .Pharmacist Contributions as Members of the Multidisciplinary ICU Team. Chest 2013; 144(5):1687–1695.
17. Linde K, Willich SN. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. J R Soc Med. 2003; 96:17-22.

18. Akobeng AK. Understanding systematic reviews and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2005; 90:845-8.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *British Medical Journal* 2009; 339:b2535.
20. Booth A, Wright K, Outhwaite H: Centre for Reviews and Dissemination databases: value, content, and developments. *Int J Technol Assess Health Care* 2010; 26:470-472.
21. Rudis MI, Brandi KM. Position paper on critical care pharmacy services. Society of Critical Care Medicine and American College of Clinical Pharmacy Task Force on Critical Care Pharmacy Services. *Crit Care Med* 2000; v.28(11),3746-3750.
22. Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, Macquay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; v.17(1),p.1-12.
23. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group Draft Risk of Bias Tool: Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group Draft Risk of Bias Tool. Oxford, UK: Wiley 2011.<http://epoccochrane.org/epocresources>
24. Wells GA, Shea B, O'connel D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwel P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Disponível

em:<[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)> Acesso em: 19 de fevereiro de 2015.

25. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal* 2003; v.327,557-60.

26. Michalets E, Creger J, Shillinglaw WR. Outcomes of expanded use of clinical pharmacist practitioners in addition to team-based care in a community health system intensive care unit. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2015; 72 (1),47-53.

27. Oxman DA, Adams CD, Deluke G, Philbrook L, Ireland P, Mitani A, Panizales C, Frendl G, Rogers SO. Improving Antibiotic De-Escalation in Suspected Ventilator-Associated Pneumonia: An Observational Study With a Pharmacist-Driven Intervention. *J Pharm Pract. Journal of Pharmacy Practice* 2015; 28(5), 457-461.

28. Camamo JM, Weibel K, O'Keeffe T, Huckleberry Y, Kopp BJ, Diven C, Erstad BL. Cost savings with interventions to reduce aerosolized bronchodilator use in mechanically ventilated patients. *J Crit Care* 2014;29(5):814-6.

29. Claus BOM, Robays H, Decruyenaere J, Annemans L. Expected net benefit of clinical pharmacy in intensive care medicine: A randomized interventional comparative trial with matched before-and-after groups. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2014; 20 (6), 1172-1179.

30. Jiang S-P, Zhu Z-Y, Wu X-L., Lu X-Y, Zhang X-G, Wu, B.-H. Effectiveness of pharmacist dosing adjustment for critically ill patients receiving continuous renal

replacement therapy: A comparative study. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2014; 10 (1), 405-412.

31. Jiang S-P, Xu Y-Y, Ping Y, Wu W-F, Zhang X-G, Lu X-Y, Xiao Y-H, Liang W-F, Chen J. Improving antimicrobial dosing in critically ill patients receiving continuous venovenous hemofiltration and the effect of pharmacist dosing adjustment. *European Journal of Internal Medicine* 2014; 25 (10), 930-935.

32. Romero CM, Salazar N, Rojas L, Escobar L, Griñén H, Berasaín MA, Tobar, E, Jirón M. Effects of the implementation of a preventive interventions program on the reduction of medication errors in critically ill adult patients. *Journal of Critical Care* 2013; 28 (4), 451-460.

33. Nguyen H-T, Pham H-T, Vo D-K, Nguyen T-D, Van Den Heuvel ER, Haaier-Ruskamp FM, Taxis K. The effect of a clinical pharmacist led training programme on intravenous medication errors: A controlled before and after study. *BMJ Quality and Safety* 2014; 23 (4), 319-324.

34. Aljbouri TM, Alkhaldeh MS, Abu-Rumman AEK, Hasan TA, Khattar, HM, Abu-Oliem AS. Impact of clinical pharmacist on cost of drug therapy in the ICU. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2013; 21 (4), 371-374.

35. Ho CK, Mabasa VH, Leung VWY, Malyuk DL, Perrott JL. Assessment of clinical pharmacy interventions in the intensive care unit. *Canadian Journal of Hospital Pharmacy* 2013; 66 (4), pp. 212-218.

36. Kucukarslan SN, Corpus K, Mehta N, Mlynarek M, Peters M, Stagner L, Zimmerman C. Evaluation of a dedicated pharmacist staffing model in the medical intensive care unit. *Hospital Pharmacy* 2013; 48 (11), 922-930.
37. Jiang S-P, Zheng X, Li X, Lu X-Y. Effectiveness of pharmaceutical care in an intensive care unit from china at pre- and post-intervention study. *Saudi Medical Journal* 2012; 33 (7), 756-762.
38. Dashti-Khavidaki S, Badri S, Eftekharzadeh S-Z, Keshtkar A, Khalili H. The role of clinical pharmacist to improve medication administration through enteral feeding tubes by nurses. *International Journal of Clinical Pharmacy* 2012;34 (5), 757-764.
39. Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont AC, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, Vroom MB, Smorenburg SM. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: An intervention study. *Critical Care Med* 2010; 14 (5), R174.
40. Saokaew S, Maphanta S, Thangsomboon P. Impact of pharmacist's interventions on cost of drug therapy in intensive care unit. *Pharmacy Practice* 2009; 7 (2),81-87.
41. Bertsche T, Mayer Y, Stahl R, Hoppe-Tichy T, Encke J, Haefeli WE. Prevention of intravenous drug incompatibilities in an intensive care unit. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2008; 65 (19),1834-1840.
42. Lee AJ, Chiao TB, Lam JT, Khan S, Boro MS. Improving medication safety in the ICU: The pharmacist's role. *Hospital Pharmacy* 2007; 42 (4), 337-344.

43. Tasaka CL, Burg C, VanOsdol SJ, Bekeart L, Anglemyer A, Tsourounis C, Renneke S. An Interprofessional Approach to Reducing the Overutilization of Stress Ulcer Prophylaxis in Adult Medical and Surgical Intensive Care Units. *Annals of Pharmacotherapy* 2014; 48 (4): 462-469.

44. Ramos P, Childers D, Maynard G, Box K, Namba J, Stadalman K, Renvall M. Maintaining glycemic control when transitioning from infusion insulin: A protocol-driven, multidisciplinary approach. *Journal of Hospital Medicine* 2010; 5 (8): 446-451.

45. Scheuren L, Baetz B, Cawley MJ, Fitzpatrick R, Cachecho R. Pharmacist designed and nursing-driven insulin infusion protocol to achieve and maintain glycemic control in critical care patients. *Journal of trauma nursing: the official journal of the Society of Trauma Nurses* 2006;13 (3):140-145.

46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. Brasília: Ministério da Saúde, 2014, pgs.132

47. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol* 2007;36(3):666-76.



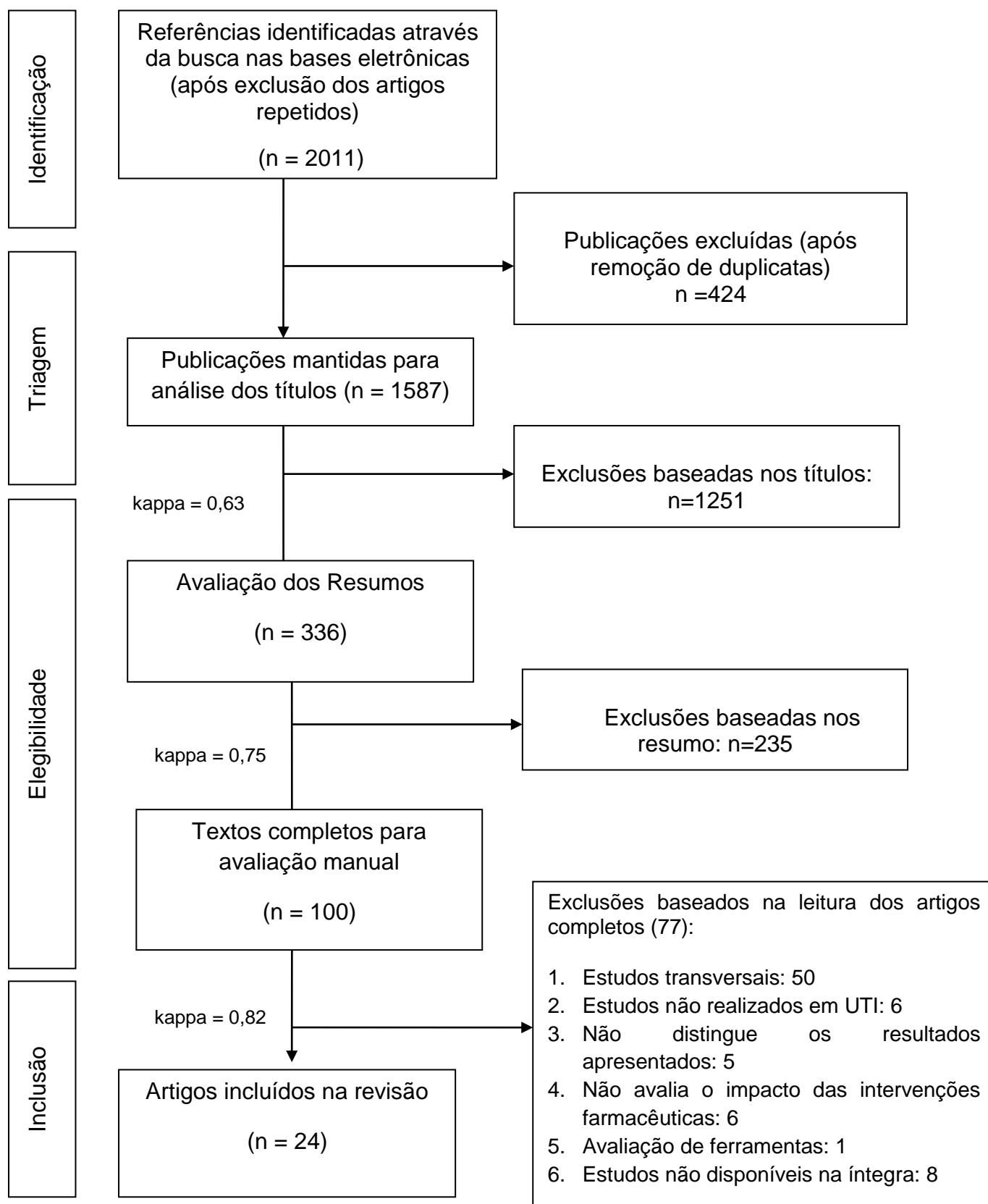
48. Wilmer A, Louie K, Dodek P, Wong H, Ayas N. Incidence of medication errors and adverse drug events in the ICU: a systematic review. *Qual Saf Health Care* 2010;19:7.
49. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, Bates DW. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 267–270.
50. Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Talasaz AHH, Tabeefa H, Hendoiee N. Descriptive Analysis of a Clinical Pharmacy Intervention to Improve the Appropriate Use of Stress Ulcer Prophylaxis in a Hospital Infectious Disease Ward. *J Manag Care Pharm* 2010;16(2):114-21.
51. MacLaren R, Campbell J. Cost-Effectiveness of Histamine Receptor-2 Antagonist Versus Proton Pump Inhibitor for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients. *critical care medicine* 2014; 42(4): 809-815.
52. Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med.* 2004; 30:804–810.
53. Jackson DL, Proudfoot CM, Cabb KF, Walsh T. A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Critical Care* 2010; 14:R59.

54. Devlin JW, Holbrook AM, Fuller HD. The effect of sedation guidelines and pharmacist interventions on clinical outcomes and drug cost. *Annals Pharmacotherapy* 1997; 31:689–695.
55. Keogh SJ, Long DA, Horn DV. Practice guidelines for sedation and analgesia management of critically ill children: a pilot study evaluating guideline impact and feasibility in the PICU. *British Medical Journal Open* 2015; 5(3):e006428.doi: 10.1136/bmjopen-2014-006428.
56. Bucknall TK, Manias E, Presneill J. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2008; 36(5):1444-1450.
57. Stavroudis TA, Shore AD, Morlock L, Hicks RW, Bundy D, Miller MR. NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology* 2010; 30:459–468.
58. Valentin A, Capuzzo M, Guidet B, [Moreno R](#), [Metnitz B](#), [Bauer P](#), [Metnitz P](#). Errors in administration of parenteral drugs in intensive care units: multinational prospective study. *British Medical Journal* 2009; 338:b814.
59. Westbrook JI, Rob MI, Woods A, [Parry D](#). Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ Quality & Safety* 2011; 20:1027–1034.
60. Phillips NM, Nay R. A systematic review of nursing administration of medication via enteral tubes in adults. *Journal of Advanced Nursing* 2008; 17:2257–2265.

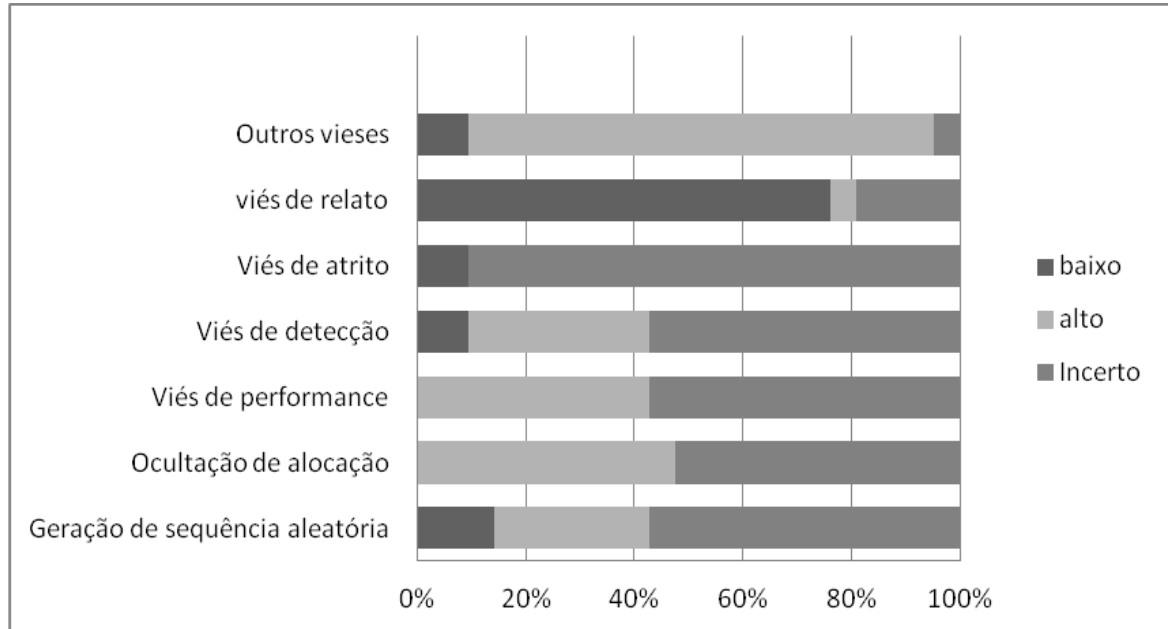
61. Phillips NM, Endacott R. Medication administration via enteral tubes: a survey of nurses' practices. *Journal of Advanced Nursing* 2011; 67(12):2586-92.
62. Heydrich J, Heineck I, Bueno D. Observation of preparation and administration of drugs by nursing assistants in patients with enteral feeding tube. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009;45(1):117–1120.
63. Seifert CF, Johnston BA, Rojas-Fernandez C. Drug administration through enteral feeding catheters. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2002; 59(4):378–379.
64. Van den Bemt PM, Cusell MB, Overbeeke PW, Trommelen M, Van Dooren D, Ophorst WR, Egbert ACG. Quality improvement of oral medication administration in patients with enteral feeding tubes. *Quality and Safety Health Care* 2006;15:44–47.
65. Nascimento MMG, Reis AMM, Wick JY, Ribeiro AQ. Drug administration through feeding tubes: an integrated qualification program. *Nutricion Hospitalaria* 2012; 27:1309–1313.
66. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2008; 65:2347–2357.
67. Fissell WH. Antimicrobial dosing in acute renal replacement. *Adv Chronic Kidney Dis* Jan 2013;20(1):85–93.
68. Kane-Gill SL, Kirisci L, Verrico MM, Rothschild JM. Analysis of risk factors for adverse drug events in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40(3):823–828.

69. Wong-Berringer A, Nguyen L, Lee M, Shriner KA, Pallares J. An antimicrobial stewardship program with a focus on reducing fluoroquinolone overuse. *Pharmacotherapy* 2009; 29(6):736-743.
70. [Netzer](#) G, [Liu](#) X, [Shanholtz](#) C, [Harris](#) A, [Verceles](#) A, [Iwashyna](#) TJ. Decreased mortality resulting from a multicomponent intervention in a tertiary care medical intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2011; 39(2): 284–293.
71. Kim MM, Barnato AE, Angus DC, Fleisher LF, Kahn JM. Effect of Multidisciplinary Care Teams on Intensive Care Unit Mortality. *Archives Internal Medicine* 2010;170(4):369-376.
72. Rauh SS, Wadsworth EB, Weeks WB, Weinstein JN. The savings illusion—why clinical quality improvement fails to deliver bottom-line results. *The New England Journal Medicine* 2011; 365 (26): e48.

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos estudos



**Figura 2:** Avaliação do risco de viés utilizando a Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group Draft Risk of Bias Tool (EPOC)



**Tabela 1.** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Tipo de UTI/Leitos	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração do estudo	Serviços Desenvolvidos	Desfechos Avaliados	Principais Conclusões	Limitações
Buckley et al, 2015	EUA	UTI Médica/ Não informa	341(174 pré-intervenção e 167 pós-intervenção)	Estudo quase-experimental	1 ano	Desenvolvimento e implantação de protocolo de úlcera por stress	1) Redução de custos com medicamentos; 2) Adequação do tratamento; 3) redução de eventos adversos.	A participação do farmacêutico reduziu custos, melhorou a utilização eficaz da terapia, diminui uso inadequado de profilaxia de úlcera por estresse.	1)Avaliação retrospectiva da pré-intervenção; 2) Avaliação pós-intervenção em um único momento
Michallets et al., 2015	EUA	UTI Médica/ 14 leitos	2198 (1108 pré-intervenção e 1090 pós intervenção)	Estudo quase-experimental	2 anos	Revisão da prescrição, participação da equipe multiprofissional, e prescrição independente de acordo com o protocolo, solicitação de exames laboratoriais	1) Número e tipos de manejos da terapia medicamentosa;2)Redução de custos estimados; 3) Taxa de eventos adversos evitáveis.	Houve um aumento substancial na otimização terapêutica intervenções e redução nas taxas de eventos adversos evitáveis, bem como redução dos custos estimada em 30%.	1)Análise retrospectiva;2) Dados extraídos de documentação e notificação voluntária, havendo subnotificação; 3) Realizado em apenas uma UTI; 4) Não haver grupo controle sem farmacêutico.
Lohman et al., 2015	Alemanha	UTI gastroenterologia	-	Estudo quase experimental	1 ano	Atividades de educação em serviço	1) Erros de preparação de medicamentos sonda.	O programa de intervenção reduziu as taxas de preparo inadequado de medicamentos.	1)Não foram medidos os eventos adversos decorrente do preparo inadequado;2)Tempo de avaliação do impacto da intervenção foi curto;3)O programa de intervenção foi adaptado para as condições do local de estudo.

**Tabela 1 (continuação).** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Tipo de UTI/Leitos	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração do estudo	Serviços Desenvolvidos	Desfechos Avaliados	Principais Conclusões	Limitações
Oxman et al., 2015	EUA	4 UTI's cirúrgicas/40 leitos	92 pacientes (50 pré-intervenção e 42 pós-intervenção)	Estudo quase-experimental	9 meses (fase observacional) e 1 ano e 6 meses (fase intervenção)	Manejo de antimicrobianos em pacientes com pneumonia associada a ventilação mecânica	1)Frequência de terapia empírica;2) Número de antimicrobianos usados no regime inicial;3) Mortalidade;4) Desescalamento de antimicrobianos.	A participação do farmacêutico pode melhorar as taxas de adequação de antimicrobianos aos resultados de cultura, tendo o potencial de reduzir significativamente a exposição a antibióticos.	1)Amostra pequena;2) Somente em UTI Cirúrgica;3) Desenho do estudo não adequado.
Camamo et al., 2014	EUA	UTI Médico-Cirúrgica	932 pacientes (449 pré-intervenção e 483 no pós-intervenção)	Estudo quase-experimental,	1 ano	Orientação quanto ao uso de medicamentos	1)Redução de custos; 2) redução do uso de broncodilatores; 3)Tempo de internação.	Os esforços para reduzir a utilização de broncodilatores em pacientes sob ventilação mecânica foram bem sucedidos e levou a redução do uso, dos custos, mas não interferiu no tempo de permanência na UTI.	1)Falhas na documentação de algumas informações.
Tasaka et al., 2014	EUA	UTI Médico-Cirúrgica/32 leitos	185 ( 54 fase 1, 75 fase 2, 56 pós-intervenção farmacêutica)	3 coortes, retrospectivo	Mai 2012, Setembro 2012, fevereiro 2013, 2 semanas cada etapa	Elaboração de protocolo, intervenções educativas, discussão de rounds clínicos, revisão da farmacoterapia	1)Incidência de profilaxia de úlcera por stress inadequada; 2) Percentual de utilização pós-alta da UTI e hospitalar	A Implementação de um pacote intervenções, incluindo o farmacêutico foi eficaz na redução diminuir uso inadequado de profilaxia de úlcera por stress	1)O perfil do hospital universitário pode ter contribuído para os padrões de prescrição;2) Amostra pequena.
Claus et al., 2014	Bélgica	UTI Cirúrgica/22 leitos	135 (60 pré-intervenção e 75 pós-intervenção)	Estudo quase-experimental	1 ano e 2 meses	Revisão da farmacoterapia	1)Redução de custos com medicamentos.	O estudo sugeriu o potencial custo-benefício da farmácia clínica nos custos com medicamentos na UTI.	1)Realizado apenas em um local;2)baixo número de pacientes;3)Análise focada nos custos.



**Tabela 1 (continuação).** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Tipo de UTI/Leitos	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração do estudo	Serviços Desenvolvidos	Desfechos Avaliados	Principais Conclusões	Limitações
Jiang, et al.,2014	China	UTI Médical/ 33 leitos	103 (pré-intervenção) e 106 (intervenção)	Estudo quase-experimental	1 ano	Ajuste de dose em pacientes em terapia de substituição renal	1)Tempo de permanência na UTI; 2)Mortalidade na UTI; 3)Custos com medicamentos e internação; 5)Taxas de EAM's.	Farmacêutico participando do ajuste de dose para estava relacionado com menores taxas de EAM's e redução de custos na UTI.	1) Divergências na avaliação de EAM's; 2)Custos de acordo com o sistema médico chinês;3) Falta robustez
Jiang, et al.,2014	China	UTI Médical/ 33 leitos	87 (controle), 93 (intervenção)	Estudo quase-experimental	1 ano	Ajuste de dose de antimicrobianos em hemofiltração	1)Tempo de permanência na UTI; 2)Mortalidade na UTI;3) Custos de internação na UTI;4) Taxa de eventos relacionados com antimicrobianos.	A participação do farmacêutico no ajuste de dose de antimicrobianos está associada a redução de eventos adversos e custos.	1)Não é tão robusto; 2) Pode haver divergências na forma como os eventos adversos foram avaliados; 3)Os custos foram estimados de acordo com o sistema médico chinês, não sendo aplicável a outras regiões
Romero et al.,2014	Chile	UTI Médico-Cirúrgica/ 12 leitos	278 (124 pré-intervenção e 154 pós-intervenção)	Estudo quase-experimental	2 anos e 3 meses	Programa de prevenção de erros de medicação: acompanhamento do processo de uso, revisão da medicação, elaboração de pops, treinamentos, e notificação voluntária.	1)Redução nas taxas de erros de medicação.	A implementação de um programa de prevenção de EM formal e estruturado por uma equipe multidisciplinar, incluindo o farmacêutico está associado a uma redução significativa da prevalência de pacientes com erros de medicação em uma UTI médico-cirúrgica adulto.	1) Realizado em apenas um local ;2) O modelo de estudo não é tão robusto; 3) realizado em anos diferentes;4)O estudo não incluiu o período noturno, nem os finais de semana; 5) Não avalia a gravidade dos eventos.

**Tabela 1 (continuação).** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Tipo de UTI/Leitos	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração do estudo	Serviços Desenvolvidos	Desfechos Avaliados	Principais Conclusões	Limitações
Nguyen et al., 2013	Vietnã	UTI Médica e Unidade Pós-cirúrgica	643 (236 antes e 407 pós-intervenção)	Estudo quase-experimental	3 meses	Atividades educativas, programa treinamento	de 1)Redução de erros de administração de medicamentos IV;2) Nº de doses com erros clinicamente relevantes.	O programa de treinamento liderado pelo farmacêutico foi eficaz na redução de EM's, mas a taxa de erro permaneceu relativamente elevado.	1)Tempo do estudo pequeno; 2)Danos reais resultantes dos erros não foram coletados.
Aljbouri et al.,2013	Jordânia	UTI Médica	-	Estudo quase-experimental	1 ano e 3 meses	Revisão da Farmacoterapia	1) Redução de custos com medicamentos.	Os resultados deste estudo mostraram uma redução significativa das quantidades consumidas de medicamentos e dos custos, destacando a importância da presença de farmacêutico clínico	1) Não específica às intervenções farmacêuticas.
Ho et al., 2013	Canadá	UTI Médica/13 leitos	1561 pacientes (333 não-expostos e 1228 expostos)	Estudo de Coorte	4 anos e 3 meses	Reconciliação medicamentosa, informação sobre medicamentos, Identificação e resolução de PRM's Notificação de RAM's	1)Tempo de permanência no hospital;2)Tempo de permanência na UTI;3) Taxa de mortalidade4)Registro de intervenções farmacêuticas.	Farmacêuticos fornecem mais cuidado em pacientes com níveis de maior complexidade. No entanto, as intervenções não foram associadas com redução nas taxas de mortalidade.	1)Tempo do estudo;2) Falhas na documentação das intervenções;3) Realizado em apenas uma UTI;4) Falhas na classificação dos pacientes.
Kucukarsan et al., 2013	EUA	UTI Médica	126 (55 no grupo controle e 71 no grupo intervenção)	Estudo quase-experimental	9 meses	Identificação de PRMs	de 1)Incidência de eventos adversos evitáveis; 2)Tempo de permanência na UTI; 3)Tipos de PRMs;4) Tipos de intervenções.	O número de EAM's foi menor no grupo intervenção. O farmacêutico na UTI fornece serviços, como o monitoramento da dieta, informação sobre medicamentos, e resolução, identificação e de PRMs.	1)Realizado em apenas uma UTI;2)Mudanças no padrão de atendimento ao longo do tempo;3) Falhas na documentação das intervenções.

**Tabela 1 (continuação).** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Tipo de UTI/Leitos	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração do estudo	Serviços Desenvolvidos	Desfechos Avaliados	Principais Conclusões	Limitações
Han et al., 2013	EUA	UTI Médica	42 pacientes (21 antes e 21 depois)	Estudo quase-experimental	1 ano e 6 meses	Implantação de protocolo de sedação	1) Redução do tempo em ventilação mecânica.	O uso de protocolos de pode diminuir os dias em ventilação mecânica. Os resultados apontam que os farmacêuticos têm impacto sobre a política e desenvolvimento de protocolo.	1) Tamanho da amostra pequeno; 2) Estudo retrospectivo.
Jiang et al., 2012	China	UTI Médica/33 leitos	825 pacientes (409 no grupo controle e 416 no grupo intervenção)	Estudo quase-experimental	182 dias	Revisão da farmacoterapia, discussão de casos clínicos, monitorização de pacientes críticos, palestras sobre uso racional de medicamentos	1) erros de medicação por paciente monitorado; 2) tempo de permanência na UTI; 3) custo de medicamentos por paciente-dia.	A presença do farmacêutico na UTI resultou em redução significativa de erros de medicação e teve efeitos potenciais na redução de custos, mas não demonstrou influência na diminuição do tempo de permanência na UTI	1) Realizado apenas em uma UTI; 2) Farmacêutico não estava presente durante todo horário de funcionamento; 3) Modelo pré e pós intervenção aumenta o risco de viés
Dashti-Khavidaki et al., 2012	Iran	4 UTI's de 2 hospitais de ensino	31 enfermeiros no grupo caso e 36 no grupo controle	Caso-Controle	Não cita	Atividades de educação serviço	1) Erros de administração de medicamentos; 2) Conhecimento sobre administração de medicamentos via sonda enteral	Um programa de educação realizado por farmacêuticos clínicos promove a administração correta de medicamentos via cateteres de alimentação entérica e melhorou significativamente o conhecimento e prática dos enfermeiros.	1) Falta dados sobre a obstrução de sondas e a morbi-mortalidade dos pacientes

**Tabela 1 (continuação).** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Tipo de UTI/Leitos	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração do estudo	Serviços Desenvolvidos	Desfechos Avaliados	Principais Conclusões	Limitações
Klopotowska et al., 2010	Holanda	UTI médica/28 leitos	115 antes da intervenção, e 1058 na intervenção( 1 momento:573 e 2 momento:485)	Estudo quase-experimental	10 meses (3 semanas pré intervenção, 4 meses de cada fase da intervenção)	Identificação de erros de prescrição	1)Número de erros por 1000 pacientes – dia; 2)taxa de consenso médico-farmacêutico;3)pacientes monitorados-dia;4) número de erros de prescrição que resultam em danos no paciente;5) erros preveníveis; 6) gravidade dos eventos por 1000 pacientes-dia	A participação do farmacêutico resultou em recomendações clinicamente relevantes e na redução significativa dos erros de prescrição e eventos adversos a medicamentos evitáveis	1)Realizado apenas em uma UTI;2)Não foi um ensaio clínico randomizado controlado
Ramos et al., 2010	EUA	UTI Médica, cardíaca e cirúrgica	62 pacientes com diabetes e 39 pacientes sem diabetes	Estudo quase-experimental	5 meses	Implantação de protocolo de insulino terapia	1)Percentual de pacientes com níveis normais de glicemia;2) percentual de pacientes com hiperglicemia grave;3)tempo de permanência na UTI	A colaboração de farmacêuticos aumentou a adesão ao protocolo de insulino terapia e os pacientes desse grupo mantiveram as taxas de glicemia dentro dos limites estabelecidos	1)Não randomizado;2)ausência de grupo controle;3) amostra pequena;4) Não aplicação do protocolo durante a noite e fim de semana
Saokaew et al., 2009	Tailândia	2 UTI's médica/20 leitos	65	Estudo quase-experimental	3 meses	Revisão da farmacoterapia, participação dos rounds clínicos, informação sobre medicamentos	1) Custo com medicamentos;2)Tempo de permanência na UTI; 3) Redução de custos ; 4)Prevenção de custos decorrente da intervenção farmacêutica.	As intervenções de um farmacêutico UTI TEM um impacto positivo no custo global com medicamentos, redução de custos e na prevenção de custos e foram bem aceitas pela equipe.	1)Os cálculos do custo não incluem o tempo de farmacêutico; 2) Amostra pequena e não houve cálculo do tamanho da amostra.

**Tabela 1 (continuação).** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Estudo	País	Tipo de UTI/Leitos	Número de pacientes	Tipo de estudo	Duração do estudo	Serviços Desenvolvidos	Desfechos Avaliados	Principais Conclusões	Limitações
Bertsche et al., 2008	Alemanha	UTI Médica/ 12 leitos	100 pacientes	Estudo quase-experimental	Não cita	Intervenção para reduzir incompatibilidades de medicamentos EV	1)Redução de erros na administração; 2) incompatibilidades de medicamentos IV.	A administração de incompatível via endovenosa em pacientes críticos era frequente, mas significativamente reduzida pelas intervenções do farmacêutico.	1)Avalia incompatibilidade entre pares de medicamentos; 2)Muitos pacientes em ventilação mecânica;3) O perfil de pacientes dificulta a aplicação do programa em outros ambientes.
Marshall et al.,2008	EUA	UTI Médica/ 18 leitos	156 (78 no grupo controle e 78 no grupo intervenção)	Estudo quase-experimental	3 meses grupo controle, Não especifica o tempo da intervenção	Acompanhamento, participação nos rounds clínicos, informações sobre medicamentos, implantação de protocolo de sedação	1)Duração da ventilação mecânica, medido em horas; 2)Tempo de permanência na UTI;3)Tempo de internação hospitalar; 4)doses totais de agentes sedativos.	A participação do farmacêutico na UTI garantiu que a sedação fosse orientada por protocolo, resultando em redução do tempo em ventilação mecânica, menor tempo de internação na UTI, bem como uma redução nas doses das medicações sedativas (fentanil e midazolam)	1)Não é prospectivo randomizado; 2) Fatores de confusão que podem contribuir com o tempo em ventilação mecânica; 3) o controle retrospectivo pode ter sofrido intervenções do farmacêutico; 4) heterogeneidade dos pacientes.
Lee et al., 2007	EUA	UTI Médico-Cirúrgico e Cardíaca	50 pacientes no grupo controle e 212 no grupo intervenção	Estudo quase-experimental	4 meses	Identificação de erros de medicação	1)Erros de medicação identificados;2) Tipo frequência e número de recomendações;3) Aceitação da equipe.	A presença do farmacêutico na UTI previne erros de medicação, melhora os resultados clínicos e reduz eventos adversos potenciais.	1)Identificação de erros apenas pelo farmacêutico;2)Subnotificação;3) alteração dos padrões de prescrição na fase controle

**Tabela 1 (continuação):** Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

<b>Estudo</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de UTI/Leitos</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Duração do estudo</b>	<b>Serviços Desenvolvidos</b>	<b>Desfechos Avaliados</b>	<b>Principais Conclusões</b>	<b>Limitações</b>
Scheren et al. 2006	EUA	UTI Trauma	58 pacientes (29 antes e 29 depois do protocolo)	Estudo quase-experimental	4 meses	Implantação e desenvolvimento de protocolo de insulino terapia	1)Tempo para atingir níveis de glicemia determinados no protocolo; 2) Tempo de internação na UTI	A utilização de protocolo desenvolvidos por farmacêuticos na UTI, diminui o tempo necessário para atingir o controle de glicemia e aumenta a sustentabilidade desse controle	1)Amostra pequena;2) Duração do estudo; 3)Não randomização dos pacientes

**Tabela 2:** Impacto dos Serviços Farmacêuticos nos eventos adversos a medicamentos, tempo de internação, taxa de mortalidade e custos.

Estudo	Evento avaliado	Impacto Clínico			Impacto econômico (U\$)	
		Pré-Intervenção	Pós-Intervenção	p	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Michallets et al., 2015	EAM graves (1000 pacientes/dia)	2,7	1,9	0,36	925,068	1.193,358 <sup>1</sup>
	EAM (1000 pacientes/dia)	1,7	0,5	0,09		
	Mortalidade (1000 pacientes/dia)	39,8	34,2	0,19		
Claus et al., 2014	Taxa de EAM (n)	7 (11,7)	14 (18,7)	0,341	430,6* p=0,87	221,2* p=0,87
	Mortalidade (n)	11 (18,3)	18(24)	0,528		
	Tempo de internação na UTI (dias)	7,4	14,6	0,01		
Romero et al.,2014	Erros de Prescrição (%)	10	5	<0,05	-	-
	Erros de dispensação (%)	3	0	<0,05		
	Erros de Transcrição (%)	4	5	<0,05		
	Erros de preparação (%)	7	8	<0,05		
	Erros de administração (%)	26	13	<0,05		
Kucukarslan et al., 2013	EAM (n)	31	23	0,4	3,225 <sup>2</sup> p=0,88	3,362 <sup>2</sup> p=0,88
	EAM preveníveis (n)	14	7			
	Tempo de internação na UTI (dias)	6,60	5,25			
Ho et al., 2013	Tempo de internação na UTI (dias)	19,8 ± 18,2	5,7 ± 7,5	<0,001	-	-
	Tempo de internação hospitalar (dias)	47, ± 46,2	24,2 ± 35,5	<0,001		
	Taxas de mortalidade(%)	26,7	30,3	0,23		
Klopotowska et al. 2010	Erros de prescrição (1000 pacientes/dia)	190,5	62,5	<0,001	-	-
	EAM que resultaram em dano (1000 pacientes/dia)	4,0	1,0	0,25		
	EAM potenciais (1000 pacientes/dia)	19,7	11,8	0,0022		
	EAM que não resulta em dano (1000 pacientes/dia)	132,9	45,4	<0,001		
Jiang et al.,2012	EM (nº total EM/paciente)	1,68	0,46	<0,001	347,433 <sup>3</sup> p=0,095	307,36 <sup>3</sup> p=0,095
	Tempo de internação na UTI (dias)	5,93	6,14	0,14		

EAM=evento adverso a medicamentos; EM = erro de medicação\* Valor em euros, custo diário com medicamentos;<sup>1</sup>=Total de custos estimados;<sup>2</sup>=Custo por fármaco;<sup>3</sup>=custo por paciente-dia

**Tabela 2 (continuação):** Impacto dos Serviços Farmacêuticos nos eventos adversos a medicamentos, tempo de internação, taxa de mortalidade e custos.

Estudo	Evento avaliado	Impacto Clínico			Impacto econômico (U\$)	
		Pré-Intervenção	Pós-Intervenção	<i>p</i>	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Saakaew et al., 2009	Tempo de internação na UTI (dias)	7,16 (6,62)	6,18 (3,79)	0,995	35.530,79 <sup>2</sup> 1.258,38 <sup>3</sup> p=0,138	34.443,80 <sup>2</sup> 1.076,37 <sup>3</sup> p=0,138
	Omissão de medicamento (%)	9,3	4,1	-		
	Posologia/Frequência errada(%)	55,5	24,6	-		
	Medicamento, dose ou via errada (%)	20,4	18,7	-		
	Dose extra/Interrupção (%)	5,5	5,1	-	-	-
	Duração errada (%)	1,9	4,7	-		
Lee et al.,2007	Falta de Monitoramento(%)	0	4,3	-		
	Interação medicamentosa (%)	7,4	1,6	-		
	Tempo de internação na UTI (dias)	5,0(±15,1)	5,1 (±12,9)	0,93		

EAM=evento adverso a medicamentos; EM = erro de medicação\* Valor em euros, custo diário com medicamentos;<sup>1</sup>=Total de custos estimados;<sup>2</sup>=Custo por fármaco;<sup>3</sup>=custo por paciente-dia



**Tabela 3:** Impactos dos Serviços Farmacêuticos na implantação de protocolos assistenciais

Estudo	Descrição da Intervenção	Evento avaliado	Impacto da intervenção		<i>p</i>
			Pré-Intervenção	Pós-Intervenção	
Buckley et al., 2009	Implantação de protocolo de profilaxia de úlcera por stress, no qual o farmacêutico pode alterar a prescrição de acordo com o protocolo.	Uso inapropriado da profilaxia (%)	14,4	6,0	<0,001
		Custo por paciente (U\$)	30,52	51,42	<0,001
		Custos totais na UTI (U\$)	6247,17	1752,21	<0,001
		Uso inapropriado pós-alta da UTI (%)	67,8	38,9	<0,001
Tasaka et al., 2007	Protocolo desenvolvido pela equipe multiprofissional, incluindo o farmacêutico, responsável por fazer as recomendações durante os ronds clínicos, suporte via telefone aos prescritores e documentação no prontuário eletrônico.	Uso inapropriado da profilaxia (100 pacientes/dia)	19	9	0,03
		Uso inapropriado pós-alta da UTI (%)	8	4	0,54
		Uso inapropriado pós-alta hospitalar (%)	7	0	0,22
Ramos et al., 2010	Desenvolvimento e implantação de protocolo para transição de infusão EV de insulina para SC, onde o farmacêutico identificava os pacientes elegíveis ao protocolo.	Média da Taxa de Glicemia capilar no 1º dia (mg/dl)	211	168	0,03
		Média da Taxa de Glicemia capilar no 2º dia(mg/dl)	218	176	<0,001
Scheren et al., 2006	Desenvolvimento e implantação de protocolo de insulino terapia pela equipe multiprofissional, treinamento e suporte educacional à equipe.	Tempo em h para antingir a faixa 80-110 mg/dl	21,5	11,5	<0,001
		Tempo em h para antingir a faixa 11-150 mg/dl	8	4,5	<0,001

**Tabela 4.** Impacto dos serviços farmacêuticos em pacientes em ventilação mecânica.

Desfechos	Camamo et al., 2014		Han et al.,2015		Marshal et al.,2008	
	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Dias em ventilação mecânica (h)			156,36 ± 142,56 p=0,259	90,72 ± 77,04 p=0,259	338.4 ± 344.7 p=0,0004	178.1 ± 177.9 p=0,0004
Tempo de Internação na UTI(h)	211,2 ± 359,52 p=0,67	220,8 ± 251,52 p=0,67	-	-	380.2 ± 324.6 p=0,0021	237.6 ± 205.9 p=0,0021
Tempo de internação no Hospital (h)	372 ± 446,4 p=0,435	393,6 ± 405,36 p=0,435	-	-	536.5 ± 349.7 p=0,001	368.5 ± 273.6 p=0,001
Mortalidade			-	-	14 (17.9) p=0.8299	12 (15.4) p=0.8299
Pneumonia associada a VM (n)	16 p=0,971	17 p=0,971	-	-	-	-
Custos com fármaco*	\$ 120.562	\$/ 63.602	-	-	-	-

VM=Ventilação mecânica; h=horas; \*Custos com broncodilatadores(6 meses)

**Tabela 5.** Impacto das intervenções farmacêuticas educacionais em Unidades de Terapia Intensiva adulta sobre técnicas de administração de medicamentos

Estudo	Descrição da Intervenção	Resultados
Lohman et al.,2015	No período pré-intervenção foi observado às técnicas de preparo de medicamentos via sonda (fármaco, processo de trituração, solventes utilizados, etc.). Na intervenção foi desenvolvido um banco de dados eletrônicos com informações sobre administração de medicamentos via sonda. Uma ferramenta de ensino interativa; elaboração de impressos e treinamento da equipe.	Foram observados 755 processos de preparação na UTI A intervenção resultou na redução de nas taxas de preparações inadequadas de 9,8% para 4,2% ( $p<0.01$ ); Trituração inadequada 23.1% para 16.7%, diluição inadequada 9.3% para 4%.
Nguyen et al.,2013	Palestras de 30 min sobre incompatibilidades, reconstituição, técnicas de administração de medicamentos IV, sessões práticas e elaboração de cartazes	O Número de doses administradas foram 236 antes, e 407 depois da intervenção. Os percentuais de erros de administração antes e após intervenção foram: Escrita errada (0,4 para 0,0); Dose errada (11.4 para 2,2); Medicamentos deteriorados (7,2 para 0,7); Técnica de preparação errada (28,4 para 14,2); Omissão (1,3 para 0,2); Medicamento não prescrito (2,1 para 2,7); Técnica de administração errada (44,9 para 46,9). Foi observado um redução de erros clinicamente relevantes de 64,0% para 48,9% após a intervenção.
Dashti-Khavidaki et al., 2012	Avaliação do conhecimento dos enfermeiros sobre administração de medicamentos via sonda na fase pré-intervenção. A intervenção consistia na elaboração de materiais educativos e aulas sobre o tema. O impacto do programa foi avaliado 3 meses depois por um questionário estruturado	O conhecimento dos enfermeiros foi significativamente aumentado no grupo caso, mas manteve inalterado ou foi menor no grupo controle.
Bertsche et al.,2008	Foram avaliados os prontuários de pacientes e coletadas drogas incompatíveis prescritas. Assim foi desenvolvido pelo farmacêutico clínico, com a participação do médico e enfermeira um procedimento operacional para identificar e prevenir potenciais incompatibilidades IV	Foi observado 526 medicamentos antes e 592 pós intervenção. Houve redução nas taxas de administração de medicamentos incompatíveis de 5.8 para 2.4 ( $p=0.003$ ). Além disso, o percentual de pares de medicamentos IV administrado pelo mesmo acesso foi de 47,9 para 36,8 ( $p<0,001$ ).

CONCLUSÕES

## 5. CONCLUSÕES

A revisão sistemática da literatura mostrou que os serviços farmacêuticos clínicos desenvolvidos em UTI's adulto foram à identificação de eventos adversos a medicamentos e PRM's, atividades educativas, manejo de terapias e pacientes em diálise, desenvolvimento e implantação de protocolos assistenciais e intervenções para redução custos com medicamentos. Tais serviços demonstraram um impacto positivo principalmente na identificação, redução de eventos adversos a medicamentos, além de ser favorável à adesão de protocolos assistenciais.

Contudo, indicadores importantes em UTI's como o tempo de internação, tempo de internação hospitalar e taxa de mortalidade não foi demonstrado impacto das intervenções farmacêuticas nesses desfechos. De fato, o delineamento metodológico dos estudos, limitam esse tipo de avaliação. Além disso, as intervenções multiprofissionais as quais esses pacientes são submetidos dificultam a associação entre desfecho e intervenção farmacêutica.

Portanto, percebe-se que a maioria dos estudos nos quais se pretende avaliar o impacto dos serviços farmacêuticos clínicos são limitados à desfechos menos importantes e associados aos processos de cuidado, sendo necessário o desenvolvimento de estratégias e estudos capazes de mensurar o real impacto da intervenção farmacêutica em desfechos importantes para a assistência e pacientes.

# APÊNDICES

## COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO

Dear Mr SANTOS,

Thank you for submitting your manuscript, "Impact of clinical pharmaceutical services in adult intensive care units: a systematic review", to Intensive Care Medicine.

The submission id is: ICME-D-16-01615

Please refer to this number in any future correspondence.

Your paper was received and is now being processed by our editors.

During that time, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following web site:

<http://icme.edmgr.com/>

Your username is: adsilva5

Your password is: available at this link

[http://icme.edmgr.com/Default.aspx?pg=accountFinder.aspx&firstname=ADRIANO&lastname=SA  
NTOS&email\\_address=ADSILVA5@YAHOO.COM.BR](http://icme.edmgr.com/Default.aspx?pg=accountFinder.aspx&firstname=ADRIANO&lastname=SA<br/>NTOS&email_address=ADSILVA5@YAHOO.COM.BR)

As with all work submitted for publication in our journal, it will be carefully examined and, if deemed appropriate, it will enter the reviewing process.

Please be confident that we are doing our best to offer you a fast and fair decision.

Any questions regarding your manuscript should refer to the manuscript number (ICME-D-16-01615) and directed to [journal.icm@sls.aphp.fr](mailto:journal.icm@sls.aphp.fr)

Thank you for considering Intensive Care Medicine for the publication of your work.

Best regards,

Springer Journals Editorial Office  
Intensive Care Medicine

**Impacto dos Serviços de Farmácia Clínica nos Desfechos do Paciente de Unidades de Terapia Intensiva: Protocolo de Revisão Sistemática**

Adriano da Silva Santos<sup>1\*</sup>, Geovanna Cardozo Cunha<sup>2</sup>, Simony da Motta Soares<sup>2</sup>,  
Wellington Barros da Silva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mestrando do Núcleo de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Farmacêutico Clínico do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

<sup>2</sup> Farmacêutica Clínica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

<sup>3</sup> Mestre em Ciências Farmacêuticas, Doutor em EC&T, Curso de Farmácia, Departamento de Fisiologia, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

---

\*Endereço para Correspondência:

Laboratório de Ensino e Pesquisa em Farmácia Social (LEPFS)

Universidade Federal de Sergipe,

Endereço: Cidade Universitária “Prof. José Aloísio Campos”, Jardim Rosa Elze,  
São Cristóvão, Brasil, CEP: 49100-000

e-mail: adsilva5@yahoo.com.br



## ABSTRACT

**Introduction:** In recent years, knowledge about the activities carried out by pharmacists in intensive care has increased considerably. However, there is a lack of systematic reviews on the subject, being found in the literature, narrative reviews, not systematic, expert consensus, justifying the importance of developing a systematic review able to evidence the impact of these services on patient outcomes.

**Methods / Study design:** The sample will consist of experimental studies (randomized controlled trials) and observational (quasi-experimental, transverse, longitudinal, cohort, case-control). The selection of the studies will be held in COCHRANE databases, Scient Direct, LILACS, PubMed, Scopus, Web of Science, published from January 2000 to May 2015. The evaluation of the quality of experimental studies will be performed by the Jadad scale and theme Newcastle-Ottawa Scale tool (NOS) for observational studies. The results will be meta-analyzed using STATA statistical software version 13.

**Discussion:** This type of research integrates information from a number of studies carried out separately about certain therapeutics / intervention, it is useful to explain controversial results of individual studies, bridging the gap of lack of systematic reviews of Clinical Pharmacy in ICU services, and gather the best evidence on the most effective interventions in the care of critically ill patients.

**Registration of Systematic Review:** CRD42015019592

**Keywords:** pharmaceutical services, clinical pharmacists, critical care, intensive care unit, Systematic review, Protocol

## RESUMO

**Introdução:** Nos últimos anos, o conhecimento sobre as atividades realizadas por farmacêuticos em cuidados intensivos tem aumentado consideravelmente. Contudo, há uma carência de revisões sistemáticas sobre o tema, sendo encontradas na literatura, revisões narrativas, não sistemáticas, consenso de especialista, justificando a importância de elaboração de uma revisão sistemática capaz de evidenciar o impacto desses serviços nos desfechos do paciente.

**Métodos/ Desenho do estudo:** A amostra será composta por estudos experimentais (ensaios clínicos controlados e randomizados) e observacionais (quase-experimentais, transversais, longitudinais, coortes, caso-controle). A seleção dos estudos será realizada nas bases de dados COCHRANE, Scient Direct, LILACS, PubMed, SCOPUS, Web of Science, publicados de janeiro de 2000 a maio de 2015. A avaliação da qualidade dos estudos experimentais será realizada pela escala tema de Jadad e o instrumento *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para estudos observacionais. Os resultados extraídos serão meta-analisados por meio do programa estatístico STATA versão 13.

**Discussão:** Esse tipo de pesquisa integra informações de um conjunto de estudos realizados separadamente sobre determinada terapêutica/intervenção, sendo útil para explicar resultados controversos de estudos individuais, preencher a lacuna existente de escassez de revisões sistemáticas sobre serviços de Farmácia Clínica em UTI, e reunir as melhores evidências sobre as intervenções mais efetivas no cuidado ao paciente crítico.

**Registro da Revisão Sistemática:** CRD42015019592

**Palavras-chaves:** Serviços farmacêuticos, Farmacêutico Clínico, Cuidados Críticos, Unidade de terapia intensiva, Revisão Sistemática, Protocolo

## INTRODUÇÃO

Pacientes de cuidados intensivos estão entre os mais vulneráveis aos problemas relacionados aos medicamentos e eventos adversos (Boorne, Choo, Dorward, 2014). A complexidade dos processos e as condições médicas dos pacientes aumentam a probabilidade de erros e torna a segurança do paciente um processo crítico nas unidades de terapia intensiva (UTI) (Romero et al., 2013). Além disso, esses pacientes normalmente utilizam regimes complexos de medicação, principalmente por via parenteral, o que aumenta o potencial de erros de medicação (Romero et al., 2013; Lee et al., 2007; Boyle et al., 2006).

A ocorrência de erros de medicação na UTI contribui para um aumento significativo no tempo de internação, morbidade, mortalidade e aumento dos custos para a instituição e sistemas de saúde (Patel, Kane-Gill, 2010), representando o principal fator limitante à eficácia e segurança da farmacoterapia (Lesar, 1997). Tais erros podem ocorrer em qualquer etapa do processo de uso dos medicamentos, incluindo prescrição, transcrição, preparação e administração (Manias, Williams, Liew, 2012). Deste modo, farmacêuticos que trabalham em UTI's podem atuar em todas as etapas deste processo para garantir a utilização segura de medicamentos (Horni, Jacobi, 2006).

Nos últimos anos, a responsabilidade de farmacêuticos com os resultados farmacoterapêuticos do paciente tem aumentado, consolidando seu papel como membro integrante da equipe de saúde (Kane, Weber, Dasta, 2003). Além de estudos que mostram intervenções relacionadas a revisão da medicação e identificação de erros (Boorne, Choo, Dorward, 2014; Romero et al., 2013; Bourne, Choo, 2012), outros são direcionados para terapias específicas como certos medicamentos destacados por iniciativas de segurança do paciente ou pelo conhecido potencial de causar os efeitos adversos mais graves (por exemplo, antibióticos, drogas vasoativas, sedativos / analgésicos, eletrólitos, anticoagulantes, insulina) (Marshall, Finn, Theodore, 2008; Kanji et al., 2004; Dager, Branch, King, 2000).

Muitos farmacêuticos de cuidados intensivos trabalham em estreita colaboração com a equipe multidisciplinar, na revisão da medicação do paciente, participação dos rounds, e de serviços de apoio, tais como o desenvolvimento e implantação de protocolos (Preslaski et al., 2013). Como mostrado no estudo de Leape e colaboradores (1999) que reportaram uma redução em 66% nos erros de medicação (10,4 para 3,5 por 1.000 pacientes-dia) após participação do farmacêutico em ronds clínicos na UTI.

Na avaliação dos resultados clínicos e econômicos de 276 hospitais americanos, com uma amostra de 87.992 pacientes, comparando instituições com e sem farmácia clínica na UTI, um estudo mostrou a redução na mortalidade (14,61 vs 18,05,  $p < 0,001$ ), no tempo de internação (16,63 vs 17,4,  $p < 0,001$ ), custo hospitalar (US\$ 98.422 vs US\$ 110.275,  $p < 0,001$ ), custo por fármaco (US\$ 21.541 vs US\$ 22.615,  $p < 0,001$ ) e custo com laboratório (US\$ 12.194 vs US\$ 12.885,  $p < 0,001$ ) em pacientes com infecção hospitalar. Resultados semelhantes foram encontrados em casos de sepse e infecção comunitária (MacLaren et al., 2008).

Contudo, apesar dos resultados positivos e o reconhecimento da importância da farmácia clínica ser amplamente documentada, os estudos publicados apresentam diferentes intervenções, delineamentos metodológicos distintos e resultados variáveis (Horn, Jacobi, 2006; Preslaski et al., 2013). Além disso, há uma carência de revisões sistemáticas sobre o tema, sendo encontradas na literatura, revisões narrativas, não sistemáticas, consenso de especialistas, com metodologia de busca restrita a uma base de indexação, justificando a importância de elaboração de uma revisão sistemática capaz de evidenciar o impacto desses serviços no cuidado ao paciente.

A revisão sistemática é um estudo secundário, que tem por objetivo reunir estudos semelhantes, publicados ou não, avaliando-os criticamente em sua metodologia e reunindo-os numa análise estatística, a metanálise, quando isto é possível (Atallah, Castro, 1998). Ao integrar informações de um conjunto de estudos realizados separadamente sobre determinada terapêutica/intervenção, que podem apresentar resultados conflitantes e/ou coincidentes, identifica temas

que necessitam de evidência, auxiliando na orientação para investigações futuras (Linde, Willich, 2003).

Ante ao exposto, considerando a importância desse tipo de estudo como fonte de evidências e diante da escassez de revisões sistemáticas sobre serviços de farmácia clínica na UTI, o objetivo do presente estudo é buscar na literatura, por meio de uma revisão sistemática, estudos que evidenciem o impacto dos serviços farmacêuticos clínicos realizados em UTI's nos desfechos clínicos, humanísticos e econômicos do paciente.

## **MÉTODOS/ DESENHO DO ESTUDO**

O delineamento da pesquisa será realizado de acordo com a declaração PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). Esta declaração fornece informações essenciais sobre a metodologia e desenvolvimento de revisões sistemáticas como as seguintes: terminologia, formulação da questão de pesquisa, identificação de estudos e de processamento de dados, a qualidade do estudo, o risco de viés, a combinação de dados (além da seleção de estudo) ou resultados de viés de publicação (Moher et al., 2009).

O protocolo deste estudo foi registrado no PROSPERO com o nº CRD42015019592, um banco de dados internacional de registro de revisões sistemáticas, desenvolvido pelo Center for Reviews and Dissemination (CRD) da Universidade de York na Inglaterra. O objetivo do registro é fornecer uma lista detalhada de revisões sistemáticas registradas evitando a duplicação não planejada e permitir a comparação de métodos de revisão relatados com o que estava previsto no protocolo (Booth, Wright, Outhwaite, 2009).

### **Pergunta da Pesquisa**

Qual o impacto do farmacêutico clínico ou dos serviços de Farmácia Clínica nos desfechos clínicos, humanísticos e econômicos de pacientes adultos em unidades de terapia intensiva?

## Descrição da Amostra

A amostra será composta por estudos experimentais (ensaios clínicos controlados e randomizados) e observacionais (quase-experimentais, transversais, longitudinais, coortes, caso-controle). A análise será realizada em duas partes: 1) Revisão sistemática e meta-análise dos estudos experimentais; 2) Revisão sistemática e meta-análise dos estudos observacionais sobre o impacto dos serviços de Farmácia Clínica na UTI.

## Estratégia de Busca

A busca dos estudos será realizada nas bases de dados COCHRANE, Scient Direct, LILACS, PubMed, SCOPUS, Web of Science, publicados de janeiro de 2000 a maio de 2015. Adicionalmente, será realizada a busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos.

Para identificação dos artigos serão utilizados os seguintes descritores do Medical Subject Headings (MeSH): “pharmaceutical services”, “pharmacy service”, “pharmaceutical care”, “pharmacists”, “clinical pharmacists”, “clinical pharmacy”, “critical care”, “intensive care unit”, “intensive care”. Para abranger a pesquisa às demais línguas e agrupar uma gama maior de publicações, cada palavra-chave descrita anteriormente será agrupada através do operador booleano “OR” a seus sinônimos e subcategorias nas três línguas usando o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Os descritores serão adaptados para cada base de dados e combinados por meio dos operadores booleanos (OR, AND e NOT), de acordo com o quadro I:

**Quadro I:** Estratégia de busca dos estudos

Base de dados	Estratégia de Busca
Scopus Pubmed/Medline Web of Science Scient Direct	(“pharmaceutical services” OR “pharmacy service” OR “pharmaceutical care” OR “pharmacists” OR “clinical pharmacists” OR ‘clinical pharmacy’) AND (“critical care”

Cocharanne	OR “intensive care unit” OR “intensive care”) AND NOT (“pediatric” OR “neonatal”)
LILACS	("pharmaceutical services" OR "pharmaceutical care" OR "pharmacists" OR "pharmacy services" OR "clinical pharmacists" OR "clinical pharmacy" OR "assistência farmacêutica" OR "cuidados farmacêuticos" OR "atenção farmacêutica" OR "atención farmacéutica" OR "serviços farmacêuticos" OR "servicios farmacéuticos" OR “farmácia clínica” OR “farmacêutico clínico”) AND ("intensive care" OR "intensive care unit" OR "critical care" OR "cuidados intensivos" OR "terapia intensiva" OR "cuidados críticos")

### **Seleção dos Estudos**

Dois revisores de forma independente conduzirão a avaliação inicial de títulos relevantes, posteriormente resumos e por fim texto completo. A partir desta ação, será criada uma coleção de estudos a serem avaliados pelos revisores.

As divergências de seleção serão resolvidas através de discussão com um terceiro revisor, e pela obtenção de consenso. Após reunião de consenso poderão ser excluídos artigos não possuam dados que se enquadram no objetivo desta revisão. A estatística Kappa de Cohen será utilizada para medir a confiabilidade entre os avaliadores.

### **Avaliação da Qualidade Metodológica**

A avaliação dos estudos experimentais será realizada pela escala tema de Jadad, que consta de três tópicos, diretamente relacionados com a redução de vieses (centrados na validade interna). Todas as questões têm a opção sim/não. Seu escore de qualidade possui cinco pontos: três vezes um ponto para as respostas sim, e dois pontos adicionais para métodos apropriados de randomização e sigilo de alocação (Jadad et al., 1996).

A análise da qualidade dos estudos observacionais incluídos será realizada no intuito de avaliar a qualidade metodológica e todas as possíveis fontes de

vieses que podem comprometer a qualidade do estudo em análise. Para tanto, foi utilizado o instrumento *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), o qual avalia a qualidade dos estudos coorte e caso-controle (Wells et al., 2015).

### **Critérios de Inclusão/Exclusão**

Para inclusão dos trabalhos deve-se assegurar que os mesmos sejam originais, publicados em língua inglesa, espanhola ou portuguesa. Além disso, os artigos indexados repetidamente em dois ou mais bancos de dados serão considerados apenas uma vez.

Nesta revisão sistemática serão excluídos artigos teóricos, relatos de casos, resumos de congressos, cartas ao editor, resultados e relatórios de prêmios, estudos que focaram na avaliação de ferramentas, estudos que não avaliam o impacto dos serviços nos desfechos do paciente, como também aqueles que não apresentavam o resumo ou texto completo e aqueles cujo texto completo não estava escrito nos idiomas definidos nos critérios de inclusão. Os estudos que tenham como cenário UTI's infantil ou neonatal, também serão excluídos.

### **Extração dos Dados**

Os trabalhos resultantes da busca eletrônica serão revisados manualmente de forma independente por dois revisores onde nesse momento serão categorizados de acordo com o tipo de estudo, avaliadas a qualidade dos trabalhos e realizada coleta dos dados utilizando formulários padronizados previamente. As informações a serem extraídas são:

- Identificação dos estudos: local da publicação, data da publicação;
- Metodologia do estudo: quando e onde o estudo foi feito, delineamento do estudo, variáveis coletadas, análise de dados utilizados, tempo de realização do estudo, autores;
- Serviço de Farmácia Clínica desenvolvido;
- Número e perfil de pacientes do estudo;
- Resultados obtidos nos estudos;



- Desfechos clínicos, humanísticos e econômicos avaliados;
- Problemas identificados: limitações e vieses na metodologia que possam comprometer os resultados.

### **Síntese e Análise dos Dados**

Será realizada a análise qualitativa (descritiva) e quantitativa (meta-análise) dos resultados encontrados. A heterogeneidade entre os estudos será avaliada utilizando-se o método estatístico  $I^2$  e o valor de  $p$  do teste  $Q$ . Essa análise estima o percentual de variação na estimativa do efeito devido à heterogeneidade, sendo 0 % indica não heterogeneidade entre os estudos, 25% indica baixa heterogeneidade, próximo a 50% indica moderada heterogeneidade, e próximo a 75% alta heterogeneidade entre os estudos (Higgins et al., 2013).

A heterogeneidade e o número de estudos encontrados serão utilizados na escolha do modelo a ser utilizado (modelo de efeito fixo ou efeitos randômicos). Os métodos de DerSimonian e Laird serão utilizados, no caso de escolha do modelo de efeitos randômicos, considerando também, a possibilidade de meta-análises por subgrupos, quando possível, a fim de tentar reduzir as fontes de heterogeneidade. Os resultados extraídos dos estudos experimentais serão meta-analisados por meio do programa estatístico STATA versão 13.

## **DISCUSSÃO**

A complexidade da medicina intensiva, o crescente aumento no número de leitos de UTI, e o foco em atendimento multidisciplinar para otimizar os resultados dos pacientes resultou na evolução dos serviços farmacêuticos em cuidados intensivos (Prelascki et al., 2013). Atualmente, existem poucos estudos de revisão sobre os serviços de Farmácia Clínica em UTI.

O artigo de Rudis e colaboradores (2000), por meio de um consenso de especialistas buscou descrever o escopo da prática farmacêutica em cuidados de cuidados intensivos, as habilidades do farmacêutico, e os níveis de serviços que podem ser desenvolvidos. Horn e Jacobi (2006), por meio de uma revisão no MEDLINE, discutiram de forma narrativa o impacto dos farmacêuticos nos

resultados do paciente de cuidados intensivos, a formação que esses especialistas recebem e questões legislativas pertinentes.

Uma das mais recentes revisões, incluindo estudos de 1966 a 2012 indexados no MEDLINE, Preslascki e colaboradores (2013) buscaram avaliar o impacto dos serviços de farmácia na segurança e nos resultados dos pacientes em cuidados intensivos. Apesar de não ser uma revisão sistemática e apresentar limitações metodológicas, foram apresentados serviços farmacêuticos focados em pacientes específicos e a importância do profissional no cuidado ao paciente.

O objetivo da sistematização é reduzir possíveis vieses em todas as etapas, seguindo um método rigoroso de busca e seleção de estudos, avaliação da relevância, qualidade metodológica e validade das pesquisas encontradas, coleta, síntese e interpretação dos dados oriundos das fontes primárias e avaliar a possibilidade dos resultados dos estudos serem combinados estatisticamente (Linde, Willich, 2003; Justo, Soares, Calil, 2005; Higgs, Green, 2006; Clarke et al., 2011) .

Espera-se com esse estudo, preencher a lacuna existente de escassez de revisões sistemáticas sobre serviços de Farmácia Clínica em UTI, com objetivo reunir as melhores evidências e mostrar quais intervenções são mais efetivas e causam mais impactos positivos no cuidado ao paciente crítico. Além disso, ao traçar um panorama dos estudos na área, pretende-se discutir a qualidade metodológica dos estudos encontrados, seus vieses e limitações fornecendo os subsídios e informações necessárias à pesquisas futuras ou a estruturação de modelos de prática profissional nas UTI's.

## **CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram que não há conflitos de interesses no presente estudo.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Os autores ASS e WBS participaram da concepção e desenho do estudo, desenvolvimento dos métodos, e estratégias de busca e seleção dos estudos incluídos na revisão. Na primeira etapa, a revisão sistemática dos estudos experimentais, ASS e GCC conduzirão a seleção e avaliação dos trabalhos a serem incluídos na revisão e WBS será o terceiro revisor para solucionar eventuais discrepâncias. ASS redigirá o manuscrito, sendo submetido à revisão do texto final e aprovação por WBS e GCC.

Na segunda etapa, a revisão sistemática dos estudos observacionais, ASS e SMS conduzirão a seleção e avaliação dos trabalhos a serem incluídos na revisão e WBS será o terceiro revisor para solucionar eventuais discrepâncias. ASS redigirá o manuscrito, sendo submetido à revisão do texto final e aprovação por WBS e SMS.

## REFERÊNCIAS

ATALLAH, A.N.; CASTRO, A.A. Revisão Sistemática e Metanálises, em: Evidências para melhores decisões clínicas. São Paulo. Lemos Editorial. [Acesso em 2014 jul 10]. Disponível em: <http://www.centrocochranedobrasil.org/artigos/bestevidence.htm>. 1998.

BOOTH, A.; WRIGHT, K.; OUTHWAITE, H. Centre for Reviews and Dissemination databases: value, content, and developments. *Int J Technol Assess Health Care*, v.26, p.470-472, 2010.

BOURNE, R.S.; CHOO, C.L. Pharmacist proactive medication recommendations using electronic documentation in a UK general critical care unit. *International Journal Clinical Pharmacy*, v.34, p.351–357, 2012.

BOURNE, R.S; CHOO, C.; DORWARD, B.J. Proactive clinical pharmacist interventions in critical care:effect of unit speciality and other factors. *International Journal of Pharmacy Practice*, v. 22, p.146–154, 2014.

BOYLE, D.; O'CONNELL, D.; PLATT, F.W.; ALBERT, R.K. Disclosing errors and adverse events in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*, v.34, p.1532–1537, 2006.

CLARKE, M.; OXMAN, A.D. *Cochrane Reviewers' Handbook*. Version 4.1. [acesso em 2014 nov 06]. Disponível em: <[www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm](http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm)> Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000.

DAGER, W.E.; BRANCH, J.M.; KING, J.H.; WHITE, R.H.; QUAN, R.S.; MUSALLAM, N.A.; ALBERTSON, T.E. Optimization of inpatient warfarin therapy: impact of daily consultation by a pharmacist-managed anticoagulation service. *Annals of Pharmacotherapy*, v. 34 (5), p.567 – 572, 2000.

HIGGINS, J.P.T.; THOMPSON, S.G.; DEEKS, J.J.; ALTMAN, D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal*, v.327, p.557-60, 2003.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. ed: The Cochrane Collaboration, 2011.

HORN, E.; JACOBI, J. The critical care clinical pharmacist: Evolution of an essential team member. *Critical Care Medicine*, v.34, p.46–51, 2006.

JADAD, A.R.; MOORE, R.A.; CARROL, D.; JENKINSON, C.; REYNOALDS, D.J.; GAVAGHAN, D.J; MACQUAY, H.J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, v.17(1), p.1-12, 1996.

JUSTO, L.P.; SOARES, B.G.O.; CALIL, H.M. Revisão Sistemática, Metanálise e Medicina Baseada em Evidências: considerações conceituais. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 54, p.242-7, 2005.

KANE, S.L.; WEBER, R.J.; DASTA, J.F. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med*, v.29, p.691–698, 2003.

KANJI, S.; SINGH, A.; TIERNEY, M.; MEGGISON, H.; MCINTYRE, L.; HEVERT, P.C. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Medicine*, v.30, p. 804–810, 2004.

LEAPE, L.L.; CULLEN, D.J.; CLAPP, M.D.; BURDICK, E.; DEMONACO, H.J.; ERICKSON, J.I.; BATES, D.W. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *Journal of the American Medical Association*, v.288, p. 267–270, 1999.

LEE, A.J; CHIAO, T.B.; LAM, J.T.; KHAN, S.; BORO, M.S. Improving Medication Safety in the ICU: the Pharmacist's Role. *Hospital Pharmacy*, v.42, n° 4, p. 337–344, 2007.

LESAR, T.; BRICELAND, I.; STEIN, D. Factors related to errors in medication prescribing. *Journal of the American Medical Association*, v.277, p. 312-313, 1997.

LINDE, K.; WILLICH, S.N. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine*, v.96, p.17-22, 2003.

MACLAREN, R.; BOND, C.A.; MARTIN, S.J.; FIKE, D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections . *Critical Care Medicine*, v.36 (12), p. 3184 – 3189, 2008.

MANIAS, E.; WILLIAMS, A.; LIEW, D. Interventions to reduce medication errors in adult intensive care: a systematic Review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v.74:3, p. 411–423, 2012.

MARSHALL, J.; FINN, C.A.; THEODORE, A.C. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay . *Critical Care Medicine*, v.36 (2), p.427-433, 2008.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G.; AND THE PRISMA GROUP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*, v.6 (7), e1000097. Doi:10.1371/journal.pmed.1000097, 2009.

PATEL, G.P.; KANE-GILL, S.L. Medication Error Analysis: A Systematic Approach. *Current Drug Safety*, v.5, p.2-5, 2010.

PRESLASKI, C.R.; LAT, I.; MACLAREN, R.; POSTON, J. Pharmacist Contributions as Members of the Multidisciplinary ICU Team. *CHEST*, v.144 (5), p.1687–1695, 2013.

ROMERO, C.M.; SALAZAR, N.; ROJAS, L.; ESCOBAR, L.; GRIÑÉN, H.; BERASAÍN, M.A.; TOBAR, E.; JIRÓN, M. Effects of the implementation of a preventive interventions program on the reduction of medication errors in critically ill adult patients. *Journal of Critical Care*, v. 28, p. 451–460, 2013.

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

WELLS, G.A.; SHEA, B.; O'CONNEL, D.; PETERSON, J.; WELCH, V.; LOSOS, M.; TUGWEL, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Disponível em: <[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)> Acesso em: 19 de fevereiro de 2015.