

Revisão da farmacoterapia intra-hospitalar: análise de risco e de rede

Barbara RAHN¹ , Fernando Henrique ZONZINI¹ , Antônio Matoso MENDES¹ 

¹Complexo do Hospital de Clínicas da UFPR, Curitiba, Brasil

Autor correspondente: Mendes AM, antonio.mendes@hc.ufpr.br

Submetido em: 31-03-2023 Reapresentado em: 05-09-2023 Aceito em: 05-10-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivo: Analisar a relação entre os Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) e os medicamentos identificados no processo de revisão da farmacoterapia (RF) de um hospital universitário. **Método:** Trata-se de um estudo observacional retrospectivo e transversal. Os registros de PRM do período do estudo (2019-2020) foram coletados de um banco de dados de RF hospitalar e classificados conforme a *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE). Em seguida, um painel de especialistas (farmacêuticos e médicos) analisou a significância clínica do PRM incluído, em formulário online, com base no *Hazard Scoring Matrix* (HSM). Utilizando o *software* Gephi foram construídas duas redes para visualização da relação entre os PRM e os medicamentos nas seguintes perspectivas: (i) dos farmacêuticos do hospital; e (ii) do painel de especialistas. **Resultados:** 1250 PRM relacionados a 177 medicamentos diferentes foram incluídos e compilados em 202 combinações diferentes de “PRM-medicamento”. Pelo PCNE 41,6% dos PRM foram classificados como classe C1 (seleção do medicamento), 20,32% como C5 (dispensação) e 13,76% da classe C3 (seleção de dose). Pelo painel de especialistas, a combinação de “seleção de dose- antibiótico” foi a que apresentou maior risco na análise global e de farmacêuticos. Para os médicos, a combinação “monitoramento- anticoagulantes antagonistas de vitamina K” foi classificada com o maior risco. Em contrapartida, a combinação “seleção do medicamento- antiulcerosos”, que foi a mais encontrada na base de dados foi classificada pelos especialistas com escore de risco baixo (HSM 6). **Conclusão:** A significância das combinações “PRM-medicamento” foi diferente quando comparados os resultados pré e pós análise de risco. Assim, demonstrou-se que o HSM pode ser uma ferramenta útil para melhorar a avaliação do PRM e padronizar os serviços de RF, orientando os farmacêuticos para situações de maior significância clínica e aumentando sua eficácia na melhoria dos resultados de saúde.

Palavras-chave: Revisão da Farmacoterapia; Análise de Risco; Erros de Medicação; Serviço de Farmácia Hospitalar; Método Delphi.

Hospital Medication Review: risk and network analysis

Abstract

Objective: To assess the relationship between Drug Related Problems (DRP) and its respective drugs identified from a hospital medication review (MR). **Method:** This is a retrospective, cross-sectional observational study based in STROBE Statement. DRP records from study period (2019-2020) were collected from a hospital MR database and classified by Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) standards. Through an online form, a panel of experts (pharmacists and physicians) analyzed the clinical significance of DRP included, using the Hazard Scoring Matrix (HSM). Using Gephi software, two networks were built to visualize the relationship between DRPs and drugs from the following perspectives: (i) the hospital's pharmacists; and (ii) the panel of experts. **Results:** 1250 DRP related to 177 different drugs were included and compiled in 202 “DRP-drug” different combinations. According to the PCNE, 41.6% of DRP were classified as class C1 (drug selection), 20.3% as C5 (dispensing) and 13.8% as class C3 (dose selection). According to the expert panel, the “dose selection- antibiotic” combination was the one with the highest risk by HSM in the global and pharmacist analysis. To physicians, the combination “monitoring- vitamin K antagonist anticoagulants” was presented with the highest HSM. On the other hand, the “drug selection- antiulcer” combination, which was the most found in the database, was classified by the specialists with a low risk (HSM 6). **Conclusion:** The profile of “DRP- drug” combinations were different when compared results pre and post risk analysis. Thus, it was demonstrated that HSM can be a useful tool to improve DRP evaluation and to standardize MR services, guiding pharmacists to situations of greater clinical significance and increasing their effectiveness in improving health outcomes.

Key words: Medication Review; Risk Assessment; Medication Errors; Pharmacy Service, Hospital; Delphi Technique.



Introdução

Nos últimos 30 anos, a profissão farmacêutica vem passando por significativas mudanças relacionadas à sua responsabilidade social, evidenciando que a atuação à beira leito e centrada no paciente é essencial para garantir a melhor e mais segura farmacoterapia¹.

A intervenção médica mais comumente aplicada nos serviços de saúde é a farmacoterapia (processo de prescrição, dispensação e uso de medicamentos), que está sujeita a erros e problemas². Há a estimativa de 7000 mortes por ano causadas por erros de medicação nos Estados Unidos. No Brasil, estudos sugeriram que problemas relacionados à assistência são a quinta maior causa de morte^{3,4,5}. Além disso, calcula-se que os problemas relacionados a medicamentos (PRM) ou problemas na farmacoterapia sejam responsáveis por cerca de 9% a 24% das internações hospitalares provenientes dos atendimentos de urgência⁶. Acredita-se que aproximadamente 70% dos problemas na farmacoterapia seriam preveníveis com a atuação clínica do farmacêutico⁶.

A revisão da farmacoterapia (RF) é um dos serviços clínicos prestados pelo farmacêutico, que também pode ser feito por médicos e enfermeiros que possuem conhecimento sobre o processo de trabalho. Objetiva aumentar a segurança, garantir a efetividade e melhorar o uso dos medicamentos, bem como reduzir o desperdício de recursos^{7,8}. Os farmacêuticos têm um papel fundamental na garantia da qualidade do uso de medicamentos, na redução da mortalidade e morbidade associadas a erros de medicação e na melhora dos desfechos clínicos do paciente. Suas ações para otimizar a farmacoterapia também resultam na redução do tempo de hospitalização e custos relacionados aos serviços de saúde^{9,10,11}.

De acordo com a *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE), a obtenção de desfechos positivos com a RF envolve a detecção de PRM e a recomendação de intervenções. Este serviço é eficiente em promover a segurança do paciente e reduzir a ocorrência de eventos adversos, desde que o processo seja realizado com qualidade^{12,13}. A padronização é importante na determinação da qualidade de um processo e para reduzir variações desnecessárias. Os sistemas e instituições de saúde estão integrados e, desta forma, a sistematização gera dados de resultados, que podem ser comparados e usados para demonstrar o valor de um serviço. Além disso, a falta de um processo padrão de atendimento cria um ambiente que pode resultar em lacunas na qualidade assistencial prestada¹⁴. Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi descrever os PRM identificados a partir dos registros do serviço de RF de um hospital público terciário e analisar os binômios PRM-medicamentos mais frequentemente observados.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional transversal, com coleta de dados retrospectivos, realizado em um hospital geral, terciário, público e de ensino. A instituição de estudo se destaca como um centro hospitalar universitário de considerável abrangência, com ênfase no ensino, pesquisa e extensão. Sua atuação é direcionada para suprir as necessidades regionais, embora também acolha, em determinadas ocasiões, pacientes de outras localidades nacionais e internacionais. A instituição exerce papel relevante no âmbito do Sistema Único de Saúde, sendo referência no atendimento de alta complexidade e cuidados avançados em saúde em áreas como cardiologia, infectologia, clínica médica, hematologia entre outras.

O estudo foi redigido de acordo com as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE statement)*¹⁵ e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob CAAE nº 49543321.6.0000.0096.

Descrição do Processo de Revisão da Farmacoterapia (RF)

A RF era um serviço realizado pelos farmacêuticos clínicos lotados na Unidade de Farmácia Clínica do hospital de estudo que visava garantir a efetividade, a segurança e a eficiência da farmacoterapia para os pacientes hospitalizados com a resolução de todos os PRM identificados.

O referido serviço pode ser descrito através dos componentes da ferramenta DEPICT (*Descriptive Elements of Pharmacist Interventions Characterization Tool*)¹⁶ apresentados a seguir: (i) Alvo do serviço - apesar do objetivo focado no cuidado dos pacientes, as ações da RF eram destinadas ao médico prescritor ou a equipe de enfermagem de acordo com a necessidade; (ii) Local do serviço - as ações eram realizadas na estrutura da farmácia hospitalar ou diretamente nas unidades de internamento do hospital de estudo; (iii) Foco da intervenção - não foram estabelecidas restrições de avaliação, sendo a RF destinada a avaliar todos os medicamentos de todos os pacientes internados; (iv) Fontes de dados - eram avaliadas prescrições de medicamentos, prontuário do paciente, exames laboratoriais e complementares, entrevista com o paciente/cuidador e bases de dados com informações clínicas; (v) Variáveis avaliadas - a partir das fontes de dados descritas anteriormente, eram analisadas as escolhas de medicamentos, a efetividade e segurança dos medicamentos em uso, os custos do tratamento, a acessibilidade e disponibilidade dos medicamentos e os erros de prescrição, dispensação e administração, a fim de serem identificados os PRM; (vi) Intervenções do farmacêutico - as ações da RF estavam concentradas na sugestão de alteração nas prescrições de medicamentos, monitoramento de resultados e solicitação de exames laboratoriais; (vii) Materiais de suporte - não eram fornecidos para equipe quaisquer materiais que complementem as ações; (viii) Momento e (ix) repetição das ações - realizadas a qualquer momento da rotina do farmacêutico, repetidas a partir das novas prescrições diárias, enquanto houvesse demandas relacionadas a farmacoterapia; (x) Contato com o alvo - o contato com o(s) alvo(s) era realizado de maneira individual ou em grupo no momento das discussões de caso; (xi) Forma de comunicação com o alvo - as ações junto a equipe são realizadas pessoalmente, através do telefone ou por mensagem de texto.

Foram considerados como PRM qualquer problema relacionado a, pelo menos, um dos seguintes fatores: dose, seleção, forma farmacêutica, duração da terapia, logística do processo de prescrição e dispensação, uso ou administração pelo profissional de saúde ou cuidador, comportamento intencional ou não do paciente, transferência intra-hospitalar ou entre níveis de atenção à saúde, monitoramento, ou outros não classificados. Os PRM identificados durante a realização da RF e as intervenções farmacêuticas (IF) realizadas com foco na resolução dos PRM foram classificados e registrados em planilha própria para o monitoramento das atividades realizadas na Unidade de Farmácia Clínica. Cabe ressaltar que o farmacêutico responsável pela RF considerava ainda a presença de quimioterapia na prescrição, porém os PRM e IF relacionados a essa classe de medicamentos eram registrados em outro setor do hospital e não foram avaliados nesse estudo.



Coleta e Organização de Dados

Os dados foram coletados na planilha de monitoramento do serviço de RF da referida instituição, organizada com auxílio do software *Microsoft Office Excel* 365. Cada registro de PRM continha as seguintes informações: número da IF; farmacêutico responsável; iniciais do nome do paciente; registro do paciente na instituição; unidade de internação; data do PRM; descrição do PRM; medicamento envolvido; código do medicamento; data, descrição da intervenção farmacêutica (IF); aceitação ou não da IF; e observações.

Dos PRM presentes na base de dados, foram incluídos para análise aqueles identificados entre o período de 2019 e 2020 e relacionados a qualquer medicamento prescrito, presentes ou não na lista de medicamentos essenciais da instituição. Foram excluídos da análise os registros incompletos de PRM, que inviabilizaram sua clara interpretação.

Os registros foram classificados de acordo com o PCNE V9.1¹², em nove diferentes causas, a saber: C1- Seleção do medicamento; C2- Seleção da forma farmacêutica do medicamento; C3- Seleção da dose do medicamento; C4- Duração do tratamento; C5- Dispensação; C6 - Processo de uso do medicamento; C7- Relacionado ao paciente; C8- Relacionado a transferência do paciente; C9- Outros. Os medicamentos classificados de acordo com o código anatômico, terapêutico e químico (ATC) da Organização Mundial da Saúde¹⁷. A classificação da ATC variou em nível em algumas classes para conveniência no agrupamento dos medicamentos e para tornar a avaliação mais factível (p.ex., até o quarto nível para omeprazol- A02B e até o terceiro nível para hioscina- A03). As tabelas de classificação para PRM de acordo com PCNE e para medicamentos estão disponíveis para consulta nos materiais suplementares e em repositório digital (https://osf.io/e8gch/?view_only=6f359498376544c6aadf0692a9c53feb).

Avaliação dos Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM)

A relação entre os PRM e os medicamentos foi avaliada sob duas perspectivas: (i) da equipe de farmacêuticos que realizou a RF, identificou e registrou os PRM; e (ii) do painel de especialistas que avaliou os mesmos PRM de acordo com a severidade e a probabilidade de ocorrência.

Para a primeira perspectiva foi considerada a frequência das combinações de PRM com seus respectivos medicamentos, observada no hospital estudado e registrada na planilha de monitoramento do serviço de RF citada anteriormente.

Para a segunda perspectiva foi utilizado o método *Delphi*¹⁸, aplicado para um grupo de especialistas, formado por farmacêuticos (que não participaram da primeira avaliação) e médicos, com experiência mínima de três anos no atendimento de pacientes adultos hospitalizados. Foram convidados, ao todo, 30 profissionais (15 farmacêuticos e 15 médicos), sendo necessário para fechamento da avaliação a adesão mínima de 80% dos especialistas.

Os especialistas que aceitaram o convite receberam um formulário digital com as questões de avaliação para cada combinação de PRM e medicamento incluída. Cada especialista teve prazo de 30 dias para responder ao formulário e fez sua avaliação em rodada única. Do dia de envio até o prazo final de resposta foram enviados lembretes a cada sete dias para os especialistas que ainda não haviam realizado a avaliação.

As combinações de PRM com seus respectivos medicamentos foram inicialmente organizadas em binômios para facilitar o entendimento dos especialistas convidados, sendo utilizada a notação- “PRM pela

classificação PCNE - medicamento pela classificação ATC” (p.ex.: “seleção- antiulcerosos”). No formulário cada especialista avaliou e classificou cada combinação “PRM - medicamento” quanto à severidade e à probabilidade de ocorrência, seguindo a descrição em escala, conforme apresentado na Figura 1. Tais variáveis provêm do método *Health Care Failure Mode and Effect Analysis* (HFMEA) utilizado para avaliação proativa e interdisciplinar da qualidade de um processo de trabalho na área de saúde, como o serviço de RF realizado pelos farmacêuticos¹⁹. A pontuação de severidade é uma medida do efeito potencial do modo de falha, ou seja, qual seria o impacto nos pacientes ou no atendimento ao paciente se este PRM acontecesse. Já a pontuação de probabilidade traduz qual a chance do PRM acontecer dentro de um período¹⁹.

A partir das mensurações para as duas variáveis, estimou-se o risco de acordo com o *Hazard Scoring Matrix* (HSM) utilizando a multiplicação da mediana da severidade e probabilidade das respostas dos especialistas.

Figura 1. Escala de severidade e probabilidade do método HFMEA (Health Care Failure Mode and Effect Analysis)

Escala de severidade	
Catastrófico (4)	Morte ou perda maior permanente de função (sensorial, motora, fisiológica ou intelectual)
Maior (3)	Diminuição permanente da função corporal (sensorial, motora, fisiológica ou intelectual), desfiguração, necessidade de intervenção cirúrgica, aumento do tempo de permanência ou nível de cuidado de 3 ou mais pacientes
Moderado (2)	Aumento do tempo de permanência internado ou aumento do nível de cuidado para 1 ou 2 pacientes
Menor (1)	Sem lesão e sem aumento do tempo de permanência, nem aumento do nível de cuidado

Escala de probabilidade	
Frequente (4)	Provável de ocorrer imediatamente ou dentro de um curto período (pode acontecer várias vezes em um ano)
Ocasional (3)	Provavelmente ocorrerá (pode acontecer várias vezes em 1 a 2 anos)
Incomum (2)	Possível de ocorrer (pode acontecer em algum momento em 2 a 5 anos)
Remoto (1)	Improvável de ocorrer (pode acontecer em algum momento em 5 a 30 anos)

Fonte: Tradução literal de DeRosier et al, 2002¹⁹.

A escala do HSM varia de 1 a 16 (Figura 2), sendo que quanto maior o valor, maior o risco associado e a significância clínica da combinação “PRM-medicamento”. Foi priorizada a avaliação daqueles com maior probabilidade de apresentar falhas que poderiam colocar em risco a segurança das pessoas atendidas pela instituição de saúde.

Figura 2. Classificação do Hazard Scoring Matrix (HSM) para o método *Health Care Failure Mode and Effect Analysis* (HFMEA)

Probabilidade	Severidade			
	Catastrófico	Maior	Moderado	Menor
Frequente	16	12	8	4
Ocasional	12	9	6	3
Incomum	8	3	4	2
Remoto	4	3	2	1

Fonte: Tradução literal de DEROSIER et al, 2002. Nota: O *Hazard Scoring Matrix* (HSM) é obtido através da multiplicação das pontuações de probabilidade e severidade (p.ex.: um problema Frequente (4) e Catastrófico (4) resulta em HSM 16).

Construção das Redes de “PRM - Medicamentos”

Através da teoria de grafos e do software *Gephi*²⁰, foram construídas duas redes para visualizar a relação dos PRM e medicamentos a partir da perspectiva da equipe de farmacêuticos responsáveis pela RF (Rede 1), com foco na frequência observada e do painel de especialistas (Rede 2), com foco na significância clínica

Nas redes os nós (círculos), apresentados em cores diferentes, representam os PRM (azul) e os medicamentos (laranja). O tamanho dos nós foram configurados para serem proporcionais ao número de vezes que o medicamento ou o PRM aparecem nos registros incluídos na análise a partir da base de dados de PRM. As arestas (linhas), apresentadas entre os nós, representam a relação das combinações entre os PRM e os medicamentos. Dessa forma, na Rede 1, a espessura das arestas foi configurada para representar a frequência da associação entre PRM e medicamento. Já na Rede 2, a espessura representou a multiplicação da frequência da combinação e da mediana do HSM para a mesma combinação. O algoritmo utilizado para distribuição dos nós nas redes foi o *Force Atlas 2*²⁰.

Análise Estatística

Os dados coletados e a avaliação da equipe de especialistas foram apresentados por estatística descritiva. Sendo as variáveis categóricas apresentadas em frequência relativa e absoluta, e as variáveis contínuas em medida de tendência central e medida de dispersão de acordo com a normalidade.

Resultados

A base de dados utilizada possuía 1340 PRM registrados. Destes, foram excluídos 90 registros (6,7%). Os motivos de exclusão foram: 23 registros incompletos do medicamento envolvido; 20 intervenções únicas com medicamento ou classe; 16 intervenções não registradas ou incompletas; 12 especificações de exame ou de condição incompletos; seis registros sem medicamento envolvido no PRM, quatro registros sem descrição do PRM envolvido, quatro registros sem dados do registro do paciente, três registros com tipo de PRM com registro único, um registro duplicado e um com data fora do período de estudo estabelecido.

Considerando os 1250 PRM incluídos, 255 foram identificados no ano de 2019 e 995 de 2020. Estes envolveram 177 medicamentos e 614 pacientes diferentes, com uma taxa de dois PRM por

paciente. Os medicamentos foram agrupados em 46 classes terapêuticas, sendo o omeprazol, da classe dos antiulcerosos, o medicamento com maior frequência nos registros de PRM. Na tabela 1 estão apresentados os 10 medicamentos com maior frequência entre os registros de PRM no período com representantes dos seguintes grupos: antiulcerosos, heparinas, analgésico simples, hipolipemiantes, antihipertensivos, betabloqueadores, corticóides, laxantes e analgésicos opióides. Mais dados sobre os medicamentos e PRM identificados estão disponíveis em repositório digital (https://osf.io/e8gch/?view_only=6f359498376544c6aadf0692a9c53feb).

A Rede 1 (Figura 3) apresentou uma conformação com as classes de PRM mais encontradas no centro. Pela classificação do PCNE, 41,6% dos PRM foram da classe C1 (seleção do medicamento), 20,32% da classe C5 (logística de prescrição e dispensação), 13,76% da classe C3 (seleção de dose), 8,72% da classe C2 (forma farmacêutica), 8,64% da C6 (processo de uso do medicamento), 3,52% da classe C4 (duração do tratamento), 1,68% da classe C8 (relacionado à transferência do paciente), 1,68% da classe C9 (outros) e 0,08% da classe C7 (relacionado ao paciente).

O painel foi composto por 12 médicos especialistas nas áreas de medicina intensiva, clínica médica, oncologia, infectologia, cardiologia e infectologia. Os 12 farmacêuticos que aceitaram participar eram especialistas em farmácia clínica e atuantes em unidades de terapia intensiva, cardiologia e clínica médica. Assim, foi obtida uma taxa de resposta global de 80% para ambas as classes profissionais.

No painel foram analisadas 202 combinações de PRM e medicamentos. Na análise global, a pontuação máxima alcançada foi 14, referente ao PRM de dose (C3) de antibióticos, como pode ser visto na Tabela 2. Além disso, os antibióticos ocuparam a 1ª, 2ª e 7ª posições com PRM diferentes entre os de maior risco. Nas combinações que alcançaram a pontuação máxima de risco pelo HSM (maiores que 12), os medicamentos em destaque foram antibióticos e anticoagulantes antagonistas da vitamina K.

Pelo painel de farmacêuticos, a combinação de PRM de dose (C3) de antibióticos foi classificada com o maior risco, já no painel de médicos foi o PRM de monitoramento (C9) de antagonistas da vitamina K. Destaca-se que entre os medicamentos envolvidos em PRM com maior risco pelos médicos estão os benzodiazepínicos, os antiagregantes plaquetários e os novos anticoagulantes orais (NOAC). Estes não apareceram entre os 12 primeiros com maior risco classificados pelos farmacêuticos (Tabelas 3 e 4).

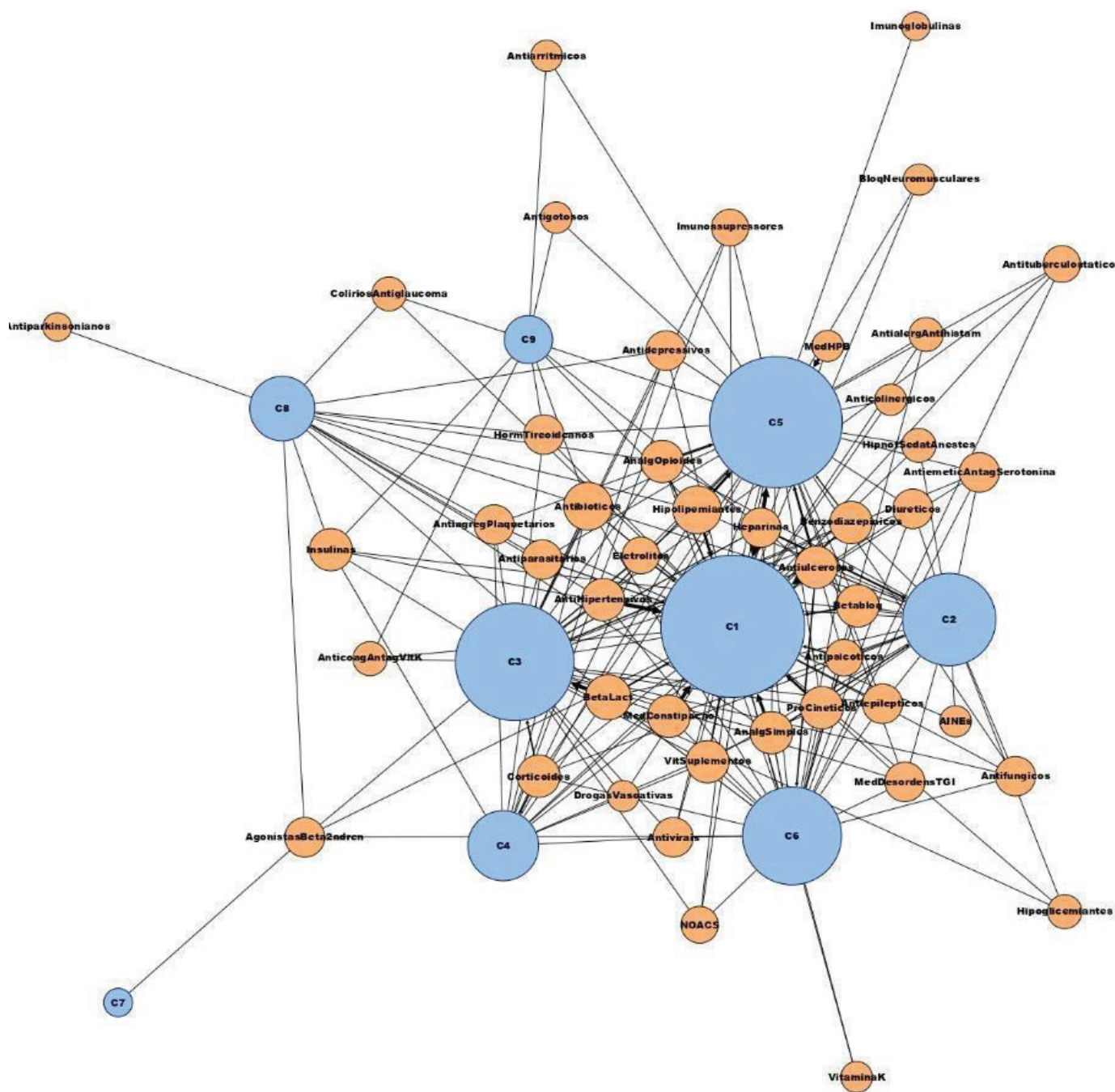
Tabela 1. Dez medicamentos mais frequentemente envolvidos nos Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) registrados (Paraná, Brasil)

Ranking	Nº de PRM (%)	Medicamento	Classe ATC	Nome na rede
1	106 (8,48)	Omeprazol	A02BC	Antiulcerosos
2	99 (7,84)	Enoxaparina	B01AB	Heparinas
3	63 (4,88)	Dipirona	N02BB	AnalgSimples
4	50 (4,00)	Atorvastatina	C10AA	Hipolipemiantes
5	29 (2,32)	Enalapril	C09AA	AntiHipertensivos
6	28 (2,24)	Carvedilol	C07AG	Betabloq
7	26 (2,08)	Ranitidina	A02BA	Antiulcerosos
8	26 (2,08)	Dexametasona	H02AB	Corticoides
9	25 (2,00)	Bisacodil	A06AB	MedConstipacao
10	24 (1,92)	Morfina	N02AA	AnalgOpioides

Legenda: PRM - Problema Relacionado a Medicamento. ATC - Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; AnalgSimples - Analgésicos Simples; Betabloq - Beta-Bloqueador; MedConstipacao - Medicamentos para constipação; AnalgOpioides - Analgésicos opióides.



Figura 3. Rede 1 - Binômios (PRM-medicação) com peso das associações (arestas) proporcional ao quantitativo da base de intervenções farmacêuticas (Paraná, Brasil)



Nota: Os nós (círculos) representam os PRM (azul) e os medicamentos (laranja). O tamanho dos nós foram configurados para serem proporcionais ao número de vezes que o medicamento ou o PRM aparecem nos registros incluídos na análise. As arestas (linhas), apresentadas entre os nós, representam a relação das combinações entre os PRM e os medicamentos, sendo que a espessura das arestas foi configurada para representar a frequência da associação entre PRM e medicamento na base de dados. Legenda: PRM- Problemas Relacionados a Medicamentos; C1- Escolha do medicamento; C2- Escolha da Forma Farmacéutica; C3- Escolha da dose; C4- Duração do tratamento; C5- Dispensação; C6- Processo de uso; C7- Relacionado ao paciente; C8- Transferência do paciente; C9- Outros problemas; BloqNeuromusculares- Bloqueadores Neuromusculares; MedHPB- Medicamentos para Hiperplasia Prostática Benigna; HipnoSedAnestes- Medicamentos Hipnóticos, Sedativos e Anestésicos; AnalgOpióides- Analgésico opióides; AntiagregPlaquetários - Antiagregantes plaquetários; BetaBloq- Beta-bloqueadores; BetaLact- Beta-Lactâmicos; Medconstipacao- Medicamentos para constipação; AnalgSimples- Analgésicos simples; AINEs- Antiinflamatórios Não Esteroidais; NOAC- Novoa anticoagulantes orais;

Tabela 2. Ranking global das 12 combinações PRM-medicamento com maior risco indicadas pelo painel de especialistas (farmacêutico e médicos) (Paraná, Brasil).

Ranking	Classificação PCNE	Classe terapêutica	Severidade, Med (IIQ)	Probabilidade, Med (IIQ)	HSM
1º	C3	Antibióticos	4 (3-4)	3,5 (2-4)	14
2º	C1	Antibióticos	3,5 (3-4)	3,5 (3-4)	12,25
3º	C9	Anticoagulantes Antagonistas da Vitamina K	4 (3-4)	3 (3-4)	12
4º	C3	Heparinas	4 (4-4)	3 (2-4)	12
5º	C3	Insulinas	4 (3-4)	3 (2-4)	12
6º	C3	Benzodiazepínicos	4 (3-4)	3 (2-3)	12
7º	C4	Anticoagulantes Antagonistas da Vitamina K	4 (3-4)	3 (2-4)	12
8º	C1	Anticoagulantes Antagonistas da Vitamina K	4 (3-4)	3 (2-4)	12
9º	C1	Heparinas	4 (3-4)	3 (2-3,25)	12
10º	C3	Anticoagulantes Antagonistas da Vitamina K	4 (3-4)	3 (2-3,25)	12
11º	C3	Antiagregante Plaquetários	4 (3-4)	3 (1,75-3)	12
12º	C3	Antifúngicos	4 (3-4)	3 (2-4)	12

Legenda: HSM- Hazard Scoring Matrix; Med- mediana; IIQ- intervalo interquartil; PCNE- classificação dos problemas relacionados a medicamentos de acordo com o Pharmaceutical Care Network Europe V9.1; C1- Escolha do medicamento; C3- Escolha da dose; C4- Duração do tratamento; C9- Outros problemas.

Tabela 3. Ranking das 12 combinações PRM-medicamento com maior risco indicadas pelo painel de farmacêuticos (Paraná, Brasil)

Ranking	Classificação PCNE	Classe terapêutica	Severidade, Med (IIQ)	Probabilidade, Med (IIQ)	HSM
1º	C3	Antibióticos Não Beta lactâmicos	4 (3,75-4)	4 (2,75 -4)	16
2º	C4	Antibióticos Não Beta lactâmicos	4 (3-4)	3,5 (2,75-4)	14
3º	C4	Antibióticos Beta Lactâmicos	3,5 (3-4)	4 (2,75-4)	14
4º	C9	Anticoagulantes Antagonistas da Vitamina K	4 (3-4)	3 (3-4)	12
5º	C1	Antibióticos Não Beta lactâmicos	4 (3-4)	3 (2,75-4)	12
6º	C3	Heparinas	4 (3,75-4)	3 (2-4)	12
7º	C3	Insulinas	4 (3,75-4)	3 (2-4)	12
8º	C1	Antibióticos Beta Lactâmicos	4 (3-4)	3 (2-4)	12
9º	C1	Anticoagulantes Antagonistas da Vitamina K	4 (3-4)	3 (2-4)	12
10º	C3	Anticoagulantes Antagonistas da Vitamina K	4 (4-4)	3 (2-3)	12
11º	C3	Antibióticos Beta Lactâmicos	4 (3,75-4)	3 (3-4)	12
12º	C6	Antibióticos Não Beta lactâmicos	4 (3-4)	3 (2-4)	12

Legenda: HSM- Hazard Scoring Matrix; Med- mediana; IIQ- intervalo interquartil; PCNE- classificação dos problemas relacionados a medicamentos de acordo com o Pharmaceutical Care Network Europe V9.1; C1- Escolha do medicamento; C3- Escolha da dose; C4- Duração do tratamento; C6- Processo de uso; C9- Outros problemas.

Tabela 4. Ranking das 12 combinações PRM-medicamento com maior risco pelo painel de médicos (Paraná, Brasil)

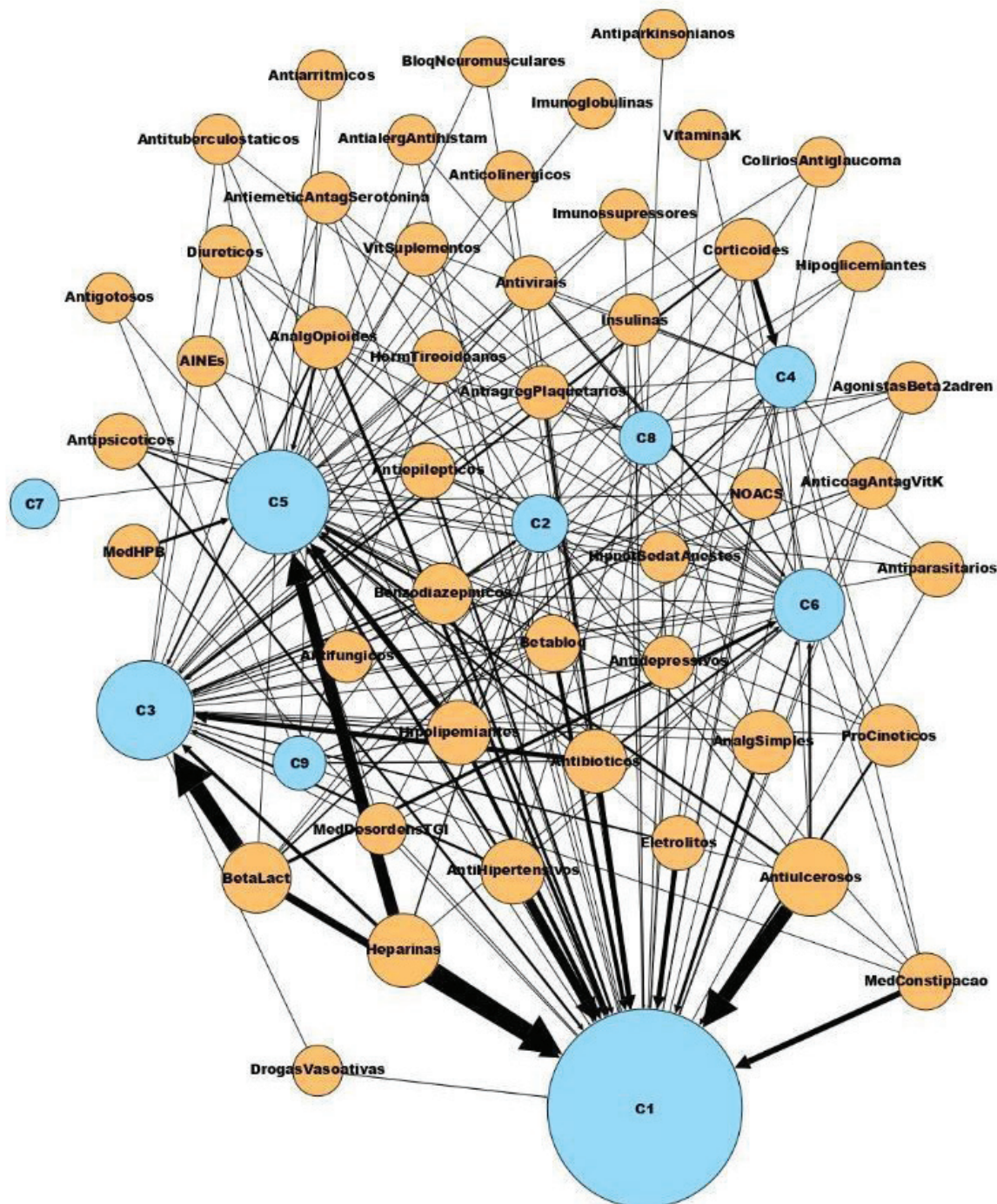
Ranking	Classificação PCNE	Classe terapêutica	Severidade, Med (IIQ)	Probabilidade, Med (IIQ)	HSM
1º	C9	Anticoagulantes Antagonistas da Vitamina K	4 (3,75-4)	3,5 (3-4)	14
2º	C1	Antibióticos Não Beta lactâmicos	3 (3-4)	4 (3-4)	12
3º	C3	Heparinas	4 (4-4)	3 (2-4)	12
4º	C3	Insulinas	4 (3-4)	3 (2,75-3,25)	12
5º	C3	Benzodiazepínicos	4 (3-4)	3 (2,75-3)	12
6º	C1	Insulinas	4 (3-4)	3 (2-3,25)	12
7º	C1	Antibióticos Beta lactâmicos	3 (2-4)	4 (3-4)	12
8º	C1	Antiagregantes Plaquetários	3 (2-3)	4 (2-4)	12
9º	C4	Antibióticos Não Beta lactâmicos	3,5 (3-4)	3 (2-4)	10,5
10º	C4	Antibióticos Beta lactâmicos	3,5 (2,75-4)	3 (2-4)	10,5
11º	C6	NOAC	3,5 (2,75-4)	3 (1,75-3)	10,5
12º	C1	Anticoagulantes Antagonistas da Vitamina K	4 (3,75-4)	2,5 (2-4)	10

Legenda: HSM - Hazard Scoring Matrix; Med- mediana; IIQ- intervalo interquartil; PCNE- classificação dos problemas relacionados a medicamentos de acordo com o Pharmaceutical Care Network Europe V9.1; C1- Escolha do medicamento; C3- Escolha da dose; C4- Duração do tratamento; C6- Processo de uso; C9- Outros problemas; NOAC- Novos Anticoagulantes Orais

A Rede 2, que recebeu o peso do HSM nas relações entre PRM e medicamentos, mostrou-se com uma conformação diferente da primeira (Figura 4). As classes de PRM e medicamentos com maior risco (peso da severidade e probabilidade) ficaram na

região inferior da rede, destacando bem as combinações com as linhas mais espessas. Na parte superior estão localizados os medicamentos com menor risco associado e com PRM menos frequentes.

Figura 4. - Rede 2 - Binômios (PRM-medicamento) com peso das associações (arestas) proporcional ao HSM obtido pelo painel de especialistas (Paraná, Brasil).



Nota: Os nós (círculos) representam os PRM (azul) e os medicamentos (laranja). O tamanho dos nós foram configurados para serem proporcionais ao número de vezes que o medicamento ou o PRM aparecem nos registros incluídos na análise. As arestas (linhas), apresentadas entre os nós, representam a relação das combinações entre os PRM e os medicamentos, sendo que a espessura das arestas é proporcional à mediana do HSM do painel de especialistas para a mesma combinação. Legenda: PRM - Problemas Relacionados a Medicamentos; C1 - Escolha do medicamento; C2 - Escolha da Forma Farmacêutica; C3 - Escolha da dose; C4 - Duração do tratamento; C5 - Dispensação; C6 - Processo de uso; C7 - Relacionado ao paciente; C8 - Transferência do paciente; C9 - Outros problemas; BloqNeuromusculares- Bloqueadores Neuromusculares; MedHPB- Medicamentos para Hiperplasia Prostática Benigna; HipnoSedAnestes - Medicamentos Hipnóticos, Sedativos e Anestésicos; AnalgOpióides- Analgésico opióides; AntiagregPlaquetarios- Antiagregantes plaquetários; BetaBloq- Beta-bloqueadores; BetaLact- Beta-Lactâmicos; Medconstipacao- Medicamentos para constipação; AnalgSimples- Analgésicos simples; AINE- Antiinflamatórios Não Esteroidais; NOAC- Nova anticoagulantes orais.

Discussão

A uniformização dos cuidados em unidades de saúde traz vantagens tanto para os pacientes quanto para a equipe assistencial. As instituições de saúde, muitas vezes com limitações de tempo e recursos, são impossibilitadas de realizar a análise de todos os processos em detalhes como forma de decisão para alocação de força de trabalho. Assim, a construção de redes pode ser uma ferramenta útil para a visualização geral de eventos de interesse de estudo.

As combinações de “PRM-medicamento” mais prevalentes na base de dados da RF foram diferentes das combinações com maior risco para o paciente segundo o painel de especialistas. Uma ferramenta capaz de evidenciar os PRM com maior impacto clínico (maior risco) pode melhorar a qualidade da RF realizada pelos farmacêuticos, aumentando o potencial de melhoria dos resultados em saúde.

Os dois medicamentos antiulcerosos selecionados na instituição (omeprazol e ranitidina) estavam entre os mais envolvidos em PRM. No entanto, foram classificados como baixo risco pelo HSM. Com base nesse resultado, a equipe do estudo recomendou a atualização do protocolo de profilaxia de úlcera gástrica a nível institucional e ampla divulgação para todos os profissionais envolvidos, visando a redução na observação deste PRM. A indicação desta terapia como profilaxia de úlcera gástrica é reconhecidamente benéfica, entretanto, a sua indicação tem sido considerada inadequada em grande parte dos casos. As taxas de redução do consumo após implantação de protocolo institucional foram significativas em outro estudo realizado com pacientes adultos. Os autores apontaram que o tempo e impacto na jornada de trabalho para esta IF são considerados mínimos, fazendo com que esta revisão seja potencialmente custo-efetiva²¹. O impacto econômico das IF relacionadas aos medicamentos antiulcerosos foi demonstrado em outro estudo prospectivo intervencional em pacientes adultos de enfermarias e unidades de terapia intensiva. A RF com IF de descontinuação destes fármacos resultou na economia (*cost saving*) de 18 mil dólares ao mês, resultando em redução anual de aproximadamente 216 mil dólares²². Mesmo em uma população mais vulnerável a hemorragias gastrointestinais, como pacientes com doença renal crônica, é grande a prevalência de uso inapropriado destas classes. Em um ensaio pré e pós-intervenção de farmacêuticos em unidades de nefrologia, houve redução relativa de 44% e 67% quanto ao uso inapropriado e custos, respectivamente. Assim como encontrado em nossa instituição, os fármacos omeprazol e ranitidina estiveram entre os principais agentes para terapia de supressão ácida. A segurança no uso de omeprazol na população com nefropatias deve ser garantida, bem como os riscos minimizados, já que o fármaco se relaciona com injúria renal aguda causada por nefrite túbulo intersticial, especialmente na população idosa^{23,24}.

O fármaco anticoagulante enoxaparina, segundo mais envolvido em PRM no período, foi destacado no ranking global de combinações com maior risco. A prescrição destes medicamentos é um grande desafio para equipes assistenciais. Eventos trombóticos e sangramentos estão relacionados com as doenças cardiovasculares, que representam a principal causa de óbito e hospitalização global²⁵. A varfarina, embora não presente na lista de PRM mais prevalentes, foi o anticoagulante com maior risco segundo o painel de especialistas. Tal motivo pode ser justificado devido à complexidade do regime terapêutico,

com farmacodinâmica variável conforme variação em taxas de eliminação, consumo de alimentos ricos em vitamina K, interações medicamentosas e adesão. Através da RF, o monitoramento da razão normalizada internacional (RNI) é realizado para que a anticoagulação seja alcançada com risco de sangramento minimizado. Estudo de coorte demonstrou que a consulta farmacêutica resultou em alcance de valores de RNI no alvo em cinco dias quando comparado ao tratamento padrão, 88% vs 38% ($p < 0.001$). Além disso, valores de RNI acima de 4, considerados fora da meta terapêutica e predisponente a sangramentos, reduziram de 27% para 2% ($p < 0.001$)²⁶. A troca de varfarina para os NOAC é uma alternativa frente à impossibilidade de uso ou falha no monitoramento com varfarina. O processo denominado transição ou ponte entre anticoagulantes exige cuidado para prevenção de eventos adversos. Neste contexto, o serviço de *stewardship* guiado por farmacêuticos para conversões entre varfarina e NOAC demonstrou efeitos benéficos. Fatores como disfunções renais ou hepáticas, interações maiores com NOAC, peso, gestação ou lactação e condição socioeconômica foram levados em consideração para realização de IF com sugestão da transição entre os anticoagulantes. Ainda, foram observadas menores taxas de readmissão hospitalar, ou procuras por atendimento devido a causas como sangramento e eventos trombóticos em pacientes transicionados de regime terapêutico varfarina para NOAC²⁷.

De acordo com as tabelas 2, 3 e 4, o uso inadequado de antimicrobianos relacionou-se com maior severidade e este PRM foi observado com alta frequência na prática clínica. O tratamento de uma infecção pressupõe a escolha adequada do fármaco para erradicação do agente e prevenção de resistência. Esta por sua vez surge quando os agentes infecciosos são expostos a grandes quantidades de antimicrobianos, aumento do risco de propagação de doenças e diminuição da chance de controle de infecções já instaladas²⁸. Seleção do medicamento, dose e duração do tratamento foram as combinações PRM-medicamento com maior risco pelo painel de especialistas.

Enquanto os farmacêuticos elencaram dose e duração do tratamento como principais fatores de risco, os profissionais médicos consideraram a seleção do antibiótico como principal agravante. Tal fato pode ser justificado pela atuação do profissional farmacêutico na avaliação de fármacos que requerem ajustes de dose de acordo com o declínio da função renal, considerado, portanto, um PRM de segurança. Ainda, a escolha da dose pode não ter sido considerada com a mesma relevância por profissionais médicos devido à preocupação na erradicação do agente, precedendo o risco de toxicidade destes fármacos, trazendo, portanto, o PRM de efetividade como principal a ser prevenido. Estudo de Gruenberg, que comparou os raciocínios de escolha do esquema antimicrobiano de farmacêuticos e médicos, apresentou apontamentos semelhantes ao do presente estudo, pois ambos os profissionais entendem que a escolha dos antimicrobianos é uma etapa relevante mas levam em conta informações diferentes para definição do tratamento²⁹. Outra pesquisa apresentou resultados significativos para redução de custos totais de hospitalização e custos com medicamentos antimicrobianos, dados que vão ao encontro da preocupação apresentada pelo painel de especialistas com os antibióticos³⁰. Ambos estudos indicam o benefício da participação do farmacêutico no processo de uso de antimicrobianos.

Comparando os rankings de combinações com maior risco, observa-se que entre os médicos, a atenção ficou voltada aos



fármacos que alteravam a hemostasia sanguínea. Os principais problemas levantados, segundo a classificação PCNE, foram escolha do medicamento, da dose e falhas no processo de uso. Os PRM envolvendo benzodiazepínicos também merecem destaque, já que estiveram ausentes na lista dos farmacêuticos e presentes na avaliação dos médicos. De acordo com os estudos de Fick e Jovevski, que tratam do uso de medicamentos inapropriados em idosos, a decisão da dose de benzodiazepínico a ser utilizada foi considerado fator determinante para futuras complicações^{31,32}. Nas mesmas pesquisas, outros medicamentos considerados inapropriados para idosos foram descontinuados ou tiveram suas doses reduzidas após IF realizada em atendimentos emergenciais. Relaxantes musculares, hipnóticos, benzodiazepínicos e bloqueadores de receptores alfa-adrenérgicos destacaram-se entre os agentes envolvidos nas IF^{31,32}. O presente estudo sugeriu a preocupação dos prescritores com a segurança e o risco de sangramentos e sedações excessivas destes medicamentos, que seriam condições ameaçadoras à vida.

Os farmacêuticos, embora responsáveis pelo monitoramento de reações adversas, não indicaram o PRM com benzodiazepínicos entre as principais combinações de risco. Uma justificativa seria a falta de treinamento deste profissional para avaliação de níveis de sedação e a ausência dele no cuidado beira-leito em muitos casos, ficando a avaliação refém de dados em literatura. Para os farmacêuticos, os PRM com agentes antimicrobianos foram os mais relevantes, possivelmente pela maior participação frente ao manejo de doenças infecciosas na instituição e expertise destes em relação a análise de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos utilizados na otimização dos regimes terapêuticos. Levando-se em consideração os dados aqui apresentados, de acordo com a criticidade, a monitorização de PRM envolvendo anticoagulantes e antimicrobianos deveria ser priorizada em processos de RF.

Num contexto geral, a metodologia utilizada no presente estudo apresenta a Rede 1, construída apenas com os dados dos PRM da instituição como a ilustração de como os farmacêuticos da instituição enxergam os PRM (Figura 3). Já a Rede 2, que usou os mesmos binômios “PRM-Medicamento”, mas aplicou o peso do HSM na construção da rede, ilustra como os especialistas da área enxergam os mesmos PRM (Figura 4). Ao comparar as duas redes verificamos que o peso do HSM modifica a rede demonstrando que há diferença entre os farmacêuticos da instituição e os especialistas consultados na relação das mesmas combinações de PRM e medicamentos. Infelizmente, não há estudos prévios que tenham realizado a mesma avaliação no mesmo contexto impossibilitando discussões comparativas. No entanto, é possível reforçar que a junção dos métodos aplicados nesse estudo permite percepções sobre a necessidade da realização de treinamentos contínuos de equipe para realização de serviços farmacêutico com foco em situações de maior relevância clínica (p.ex.: gastar mais energia avaliando antibióticos e antagonistas de vitamina K do que antiulcerosos como o omeprazol).

Uma das limitações do estudo foi o período utilizado dos registros de PRM ter sido grande parte em 2020, ano em que se iniciou a pandemia de COVID-19 no Brasil e no mundo. O que pode não refletir completamente a realidade da instituição de saúde fora de períodos de emergência sanitária. A composição heterogênea do painel de especialistas pode ter influenciado nos resultados, visto que profissionais de diferentes especialidades podem possuir diferentes perspectivas sobre um mesmo PRM. Outra barreira foi o grande número de combinações de “PRM-

medicamento” oferecidas aos especialistas para avaliação, o que fez com que alguns participantes apresentassem devolutivas relacionadas à falta de tempo para completar as respostas e possível imprecisão na interpretação das informações avaliadas. A extensão do formulário também inviabilizou maior número de rodadas pelos especialistas, o que impediu as análises de consenso realizadas a partir da concordância entre as respostas dos especialistas.

Conclusão

Os resultados das análises de PRM e medicamentos pelos dois métodos aplicados foram divergentes, o que pôde ser evidenciado com a ferramenta de construção de redes. Esses achados sugerem que o uso da análise de risco por HSM pode apoiar a identificação de PRM de maior significância clínica, tendo potencial para guiar a priorização do serviço de revisão da farmacoterapia e aumentar sua efetividade.

Acredita-se que análise de risco utilizada neste estudo pode ser útil para identificar, priorizar e reduzir os modos de falha no processo de prescrição, dispensação e administração de medicamentos e mudar a cultura organizacional de reativa para abordagens preventivas.

Fontes de financiamento

Os autores declaram que o estudo não recebeu financiamento para sua realização.

Colaboradores

Projeto, concepção ou análise e interpretação dos dados: BR, AMM, FHZ; Redação do artigo ou revisão crítica relevante ao conteúdo intelectual: BR, AMM, FHZ.

Agradecimentos

Os autores agradecem os colaboradores do Complexo do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, que possibilitaram a realização da pesquisa. Agradecimento também aos profissionais especialistas que responderam ao formulário da pesquisa: Aline de Fátima Bonetti, Aline Letícia Kozak, Bruna Aline de Queirós Bagatim, Bruno Hassunuma Carneiro, Deisy Filipak, Eduardo Soares Constantino Lopes, Giselly Dib do Valle, Helena Hiemisch Lobo Borba, Hipolito Carraro Jr, Inajara Rotta, Karla Danielle Moretto, Lucas Wagner Gortz, Marcelo Abreu Ducroquet, Maurício de Bittencourt Larocca, Michelle Silva Nunes, Natália Fracaro Lombardi Asinelli, Patricia Carvalho Baruel Okumura, Pedro Palmieri Mantovani, Priscila Lima Silva, Rafael Massaharu Miyazima, Rodrigo Bakker da Silveira, Tiago Zequinão e Vitor Loureiro Dias.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses em relação a este artigo.



Referências

1. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*, v. 47, p. 533-43, 1990.
2. Foppe van Mil JW, Westerlund T, Brown L, et al. Medical care and drug-related problems: Do doctors and pharmacists speak the same language? *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):191-194. doi:10.1007/S11096-016-0249-X/METRICS
3. Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *Lancet*. 1998;351(9103):643-644. doi:10.1016/S0140-6736(98)24009-8
4. Kohn LT, Corrigan, JM, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. Washington: The National Academies Press, 2000. Cap. 2: Errors in health care: a leading cause of death and injury, p.26-48.
5. Couto RC, Pedrosa TGM. Erros acontecem: a força da transparência no enfrentamento dos eventos adversos assistenciais em pacientes hospitalizados. Instituto de Estudos de Saúde Suplementar. 2016;49. Disponível em: <http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2016/10/Estudo-eventos-adversos-no-Brasil-2016.pdf> Acesso em: 20 ago. 2023.
6. Patel P, Zed PJ. Drug-Related Visits to the Emergency Department: How Big Is the Problem? *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2002;22(7):915-923. doi:10.1592/PHCO.22.11.915.33630
7. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. 2016. Disponível em: <http://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf> Acesso em: 20 ago. 2023.
8. Blenkinsopp A, Bond C, Raynor DK. Medication reviews. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(4):573. doi:10.1111/J.1365-2125.2012.04331.X
9. Bhatt-Mehta V, Buck ML, Chung AM, et al. Recommendations for Meeting the Pediatric Patient's Need for a Clinical Pharmacist: A Joint Opinion of the Pediatrics Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy and the Pediatric Pharmacy Advocacy Group. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2013;33(2):243-251. doi:10.1002/PHAR.1246
10. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Prescribing and transcribing—2013. *Am J Heal Pharm*. 2014;71(11):924-942. doi:10.2146/AJHP140032
11. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical Pharmacists and Inpatient Medical Care: A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):955-964. doi:10.1001/ARCHINTE.166.9.955
12. PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE. Classification for Drug related problems V 9.0. PCNE Classification, 2019. Disponível em: <https://www.pcne.org/upload/files/334_PCNE_classification_V9-0.pdf>. Acesso em: 20 ago. 2023.
13. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1199-1208. doi:10.1007/S11096-018-0696-7/FIGURES/5
14. Haines ST, Kliethermes MA, Sorensen TD. The Patient Care Process. "In": DIPIRO, Joseph (ed). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 11 ed. McGraw Hill, 2020. Disponível em: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2577§ionid=219306401>. Acesso em: 20 ago. 2023.
15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-349. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.008
16. Correr CJ, Melchior AC, de Souza TT, Rotta I, Salgado TM, Fernandez-Llimos F. A Tool to Characterize the Components of Pharmacist Interventions in Clinical Pharmacy Services: The DEPICT Project. <http://dx.doi.org/10.1345/aph1S006>. 2013;47(7-8):946-952. doi:10.1345/APH.1S006
17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs, 2022. Oslo, Norway 2021. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 20 ago. 2023.
18. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ Br Med J*. 1995;311(7001):376. doi:10.1136/BMJ.311.7001.376
19. DeRosier J, Stalhandske E, Bagian JP, Nudell T. Using health care Failure Mode and Effect Analysis: the VA National Center for Patient Safety's prospective risk analysis system. *Jt Comm J Qual Improv*. 2002 May;28(5):248-67, 209. doi: 10.1016/s1070-3241(02)28025-6.
20. Jacomy M, Venturini T, Heymann S, Bastian M. ForceAtlas2, a continuous graph layout algorithm for handy network visualization designed for the Gephi software. *PLoS One*. 2014 Jun 10;9(6):e98679. doi: 10.1371/journal.pone.0098679.
21. Michal J, Henry T, Street C. Impact of a pharmacist-driven protocol to decrease proton pump inhibitor use in non-intensive care hospitalized adults. *Am J Heal Pharm*. 2016;73(17):S126-S132. doi:10.2146/AJHP150519
22. Mahmoudi L, Mohammadi R, Niknam R. Economic impact of pharmacist interventions on correction of stress-related mucosal damage prophylaxis practice. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2019;11:111. doi:10.2147/CEOR.S191304
23. Mousavi M, Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Farshchi A, Gatmiri M. Impact of clinical pharmacy services on stress ulcer prophylaxis prescribing and related cost in patients with renal insufficiency. *Int J Pharm Pract*. 2013;21(4):263-269. doi:10.1111/IJPP.12005
24. Fontecha-Barriuso M, Martín-Sánchez D, Martínez-Moreno JM, Cardenas-Villacres D, Carrasco S, Sanchez-Niño MD, Ruiz-Ortega M, Ortiz A, Sanz AB. Molecular pathways driving omeprazole nephrotoxicity. *Redox Biol*. 2020 May;32:101464. doi: 10.1016/j.redox.2020.101464.
25. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516. doi:10.36660/ABC.20201238
26. Wong YM, Quek YN, Tay JC, Chadachan V, Lee HK. Efficacy and safety of a pharmacist-managed inpatient anticoagulation



- service for warfarin initiation and titration. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(5):585-591. doi:10.1111/J.1365-2710.2010.01216.X
27. White RT, Bos AJ, Nawarskas JJ, et al. Inpatient pharmacy-driven antithrombosis stewardship efforts on warfarin to direct oral anticoagulant conversions. *JACCP J Am Coll Clin Pharm.* 2023;6(3):231-240. doi:10.1002/JAC5.1759
28. Ahmad M, Khan AU. Global economic impact of antibiotic resistance: A review. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;19:313-316. doi:10.1016/J.JGAR.2019.05.024
29. Gruenberg K, Abdoler E, O'Brien BC, Schwartz BS, MacDougall C. How do pharmacists select antimicrobials? A model of pharmacists' therapeutic reasoning processes. *JACCP J Am Coll Clin Pharm.* 2022;5(4):398-405. doi:10.1002/JAC5.1580
30. Shen J, Sun Q, Zhou X, et al. Pharmacist interventions on antibiotic use in inpatients with respiratory tract infections in a Chinese hospital. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(6):929-933. doi:10.1007/S11096-011-9577-Z/FIGURES/2
31. Fick DM, Semla TP, Steinman M, et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-694. doi:10.1111/JGS.15767
32. Jovevski JJ, Smith CR, Roberts JL, Dev S, Iloabuchi TC, Gruber EA, Williams MJ, Slaven JE, Mitchell AM. Implementation of a compulsory clinical pharmacist-led medication deprescribing intervention in high-risk seniors in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2023 Apr;30(4):410-419. doi:10.1111/acem.14699.

