

INTERVENÇÕES FARMACÊUTICAS NA PREVENÇÃO E MANEJO DE PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS EM UMA UTI^a

Alessandra Caroline Angulski Rodrigues Gomes; André Igor de Oliveira Prado;
Filipe Carvalho Matheus

RESUMO: Os problemas relacionados a medicamentos (PRM) são eventos envolvidos com a terapia medicamentosa que afetam ou potencialmente afetam o paciente, além de aumentarem os custos da saúde. O profissional treinado para identificar, prevenir e manejar esses problemas são os farmacêuticos. O presente trabalho buscou analisar o impacto da implementação de um serviço de farmácia clínica em uma Unidade de Terapia Intensiva adulta (UTI) sobre a segurança dos pacientes e no uso racional de medicamentos. Foi realizado um estudo observacional retrospectivo descritivo em um período de 9 meses. O objeto do estudo foram os PRM identificados e as intervenções farmacêuticas feitas durante o período na UTI. Um total de 723 problemas foram identificados, sendo 576 potenciais. O principal problema encontrado, foi o de efetividade. As intervenções a nível do medicamento foram as mais frequentes e mais de 90% das intervenções propostas foram aceitas. 83,2% dos problemas foram totalmente resolvidos.

Palavras-chave: Serviço de farmácia clínica; Cuidados farmacêuticos; Farmacoterapia.

^a Este trabalho foi feito em formato de artigo conforme normas da Revista Saúde e Pesquisa para posterior submissão.

PHARMACEUTICAL INTERVENTIONS IN THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF DRUG-RELATED PROBLEMS IN AN INTENSIVE CARE UNIT IN SOUTHERN BRAZIL

Alessandra Caroline Angulski Rodrigues Gomes

ABSTRACT: Drug-related problems (DRPs) are events involving the drug therapy that affect or potentially affect the patient, and in addition may increase health costs. The professionals trained to identify, prevent and manage these problems are pharmacists. The present work aimed to analyze the impact of the implementation of a clinical pharmacy service in an adult Intensive Care Unit (ICU) on patient safety and the rational use of medicines. A retrospective, descriptive observational study was conducted over a 9-month period. The identified DRPs and pharmaceutical interventions performed during the period in the ICU were analyzed. A total of 723 problems were identified, which 576 were potential problems. The effectiveness problems were the most common. Interventions at the drug level were the most frequent and more than 90% of the proposed interventions were accepted. 83.2% of the problems were totally solved.

Keywords: Clinical Pharmacy Service; Pharmaceutical Care; Pharmacotherapy.

INTRODUÇÃO

O conceito de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) diz respeito a uma área capaz de atender a pacientes críticos com todos os equipamentos, profissionais, e terapias necessárias para diagnóstico, monitorização e estabilização dos mesmos.¹ Pacientes que precisam de uma internação em leito de UTI são complexos, assim como sua farmacoterapia. Muitas vezes trata-se de pacientes polimedicados, com frequente mudança de terapia, e conseqüentemente com alta exposição a problemas relacionados a medicamentos (PRM).²

Os problemas relacionados a medicamentos são eventos envolvidos com a terapia medicamentosa que afetam (reais) ou potencialmente afetam o paciente (potenciais). Segundo documento da *Pharmaceutical Care Network Europe* de 2019 (PCNE) podem ser classificadas como problemas de efetividade, de segurança e “outros”, onde listam-se os problemas de custo-efetividade e de tratamento desnecessário.³ Os PRM podem piorar o quadro clínico dos pacientes, diminuir a eficácia do tratamento, prolongar o tempo de internação, aumentar a morbimortalidade dos afetados, e, conseqüentemente, aumentar os gastos com saúde.^{4,5}

Nos Estados Unidos os custos associados a problemas decorrentes de reações adversas a medicamentos passaram de 170 bilhões de dólares no ano de 2000.⁶ Jourdan et al (2018) demonstrou, em seu estudo, uma economia em saúde acima de 250 mil euros a partir de intervenções farmacêuticas durante um período de 6 meses.⁷ No trabalho de Lampert et al (2008) concluiu-se que classificar os PRM utilizando ferramenta padronizada, além de identificá-los e reduzi-los, demonstrou bom potencial para redução de custos, descrevendo uma estimativa de que as intervenções farmacêuticas podem ter evitado um gasto de aproximadamente 11 mil euros em um ano em um hospital universitário de 85 leitos.⁸

O profissional treinado para identificar, prevenir e manejar esses problemas relacionados a medicamentos são os farmacêuticos, que neste contexto desloca sua atenção do medicamento para o paciente a fim de evitar e resolvê-los.⁹ A assistência farmacêutica à beira do leito, assim como a redução e minimização da ocorrência dos eventos adversos relacionados a medicamentos e insumos farmacêuticos fazem parte das atribuições da farmácia

clínica e são requisitos mínimos para o funcionamento de uma UTI.¹ Apesar de seu reconhecido papel na identificação, prevenção e resolução de PRM, ainda há dificuldades em demonstrar a qualidade e o valor das intervenções farmacêuticas, dada a necessidade de se aumentar o conhecimento sobre os tipos e frequências de PRM nas diferentes instituições de saúde, reforçando a importância do uso de um sistema de registro e classificação padronizado.¹⁰

Sendo assim, os farmacêuticos clínicos possuem diversas atribuições em uma UTI com destaque para a: conciliação de medicamentos, a análise de prescrições e o acompanhamento farmacoterapêutico. A conciliação de medicamentos é o processo onde se obtém uma lista completa e exata de todos os medicamentos que o paciente utiliza em casa, incluindo dose, posologia, via de administração, horário e etc. Essa atividade tem como objetivo diminuir as divergências de prescrição na transição do cuidado e evitar erros de medicação.¹¹ A análise da prescrição médica consiste em avaliar o medicamento prescrito, indicação, dose, forma farmacêutica, frequência, interações medicamentosas, incompatibilidades, diluição, via de administração e especificidades do paciente em relação ao uso desses medicamentos.¹² Já o acompanhamento farmacoterapêutico é um serviço centrado na avaliação dos resultados terapêuticos e na provisão de cuidados contínuos ao paciente. O que diferencia o acompanhamento da análise de prescrição, é a busca pela manutenção dos resultados terapêuticos e na continuidade do cuidado. Esta prática é baseada na avaliação de resultados terapêuticos e do processo de utilização de medicamentos. Para isso, utilizam-se informações obtidas do paciente, dos exames laboratoriais, de registros de prontuário, etc.¹³

O conselho Federal de Farmácia reconhece o farmacêutico clínico atuante em UTI como corresponsável por processos assistenciais ao paciente, integrante da equipe multidisciplinar. Defende que a farmácia clínica e suas atribuições “visam proporcionar cuidado ao paciente, família e comunidade, de forma a promover o uso racional de medicamentos e otimizar a farmacoterapia, com o propósito de alcançar resultados definidos que melhorem a qualidade de vida do paciente”.^{14,15}

O presente trabalho buscou analisar o impacto da implementação de um serviço de farmácia clínica padronizado em uma Unidade de Terapia Intensiva adulto sobre a segurança dos pacientes e no uso racional de medicamentos.

Como objetivos específicos foram analisados os PRM identificados, as intervenções farmacêuticas e o impacto econômico após a implementação do serviço.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo descritivo realizado no período de julho de 2019 a abril de 2020, totalizando dez meses. Foram identificados os PRM e as intervenções farmacêuticas feitas durante o período, na Unidade de Cuidados Intensivos Adulto (UTI) de um hospital universitário da região Sul brasileira. As intervenções foram feitas por um profissional farmacêutico efetivo do serviço e por três farmacêuticos residentes sob sua supervisão atuantes da Unidade de Farmácia Clínica (UFC) do hospital. O serviço atende a UTI de segunda a sexta feira, das 07:00 às 13:00 horas.

O serviço de farmácia clínica do hospital tem como principais atividades clínicas a conciliação de medicamentos, o acompanhamento farmacoterapêutico e a análise de prescrições. A conciliação de medicamentos foi feita com pacientes admitidos na unidade em até 72 horas. Os pacientes elegíveis para o acompanhamento farmacoterapêutico, segundo critérios da UFC, foram aqueles que estavam em uso de antimicrobianos, uso de medicamentos via sonda, uso de medicamentos não padronizados e uso de medicamentos de alto custo. Já a análise de prescrições foi feita para todos os pacientes internados na UTI.

Diante da identificação de algum problema avaliado pelo farmacêutico clínico durante a realização das atividades, foram realizadas intervenções a fim de sanar esses impasses, e posteriormente essas foram classificadas e registradas em banco de dados específico. A classificação foi feita através da tradução livre do documento *Classification for Drug Related Problems* da *Pharmaceutical Care Network Europe* (PCNE) versão 9.0.³ Este instrumento permite a classificação dos problemas com suas respectivas causas, intervenções propostas, aceitação das intervenções e o desfecho do problema inicial. A classificação do documento é dividida em domínios primários e subdomínios. Para a expressão dos resultados neste estudo foi considerado o domínio primário e, quando necessário, explanados os subdomínios.

Após classificadas, as intervenções foram documentadas em uma planilha Excel® com as informações referentes a: problema encontrado, medicamento envolvido, causa do problema, intervenção proposta, aceitação e desfecho. Os medicamentos envolvidos nos problemas foram organizados segundo o primeiro nível de classificação WHO-ATCC (2016). Nessa classificação os medicamentos são classificados em cinco níveis, sendo o primeiro de acordo com grupos anatômicos/farmacológicos.¹⁶

Para a análise do impacto econômico foi avaliado somente o consumo dos medicamentos da curva A, segundo classificação ABC do próprio serviço, por serem os responsáveis por 80% dos custos com medicamentos. Foi levantado o consumo registrado no sistema de gestão de estoques do hospital do período do estudo, do mesmo período do ano anterior para comparação, e dividido pelo número de pacientes-dia de cada período. O valor encontrado foi multiplicado pelo custo médio de cada medicamento, gerando o custo médio por pacientes-dia.

$$\frac{a}{b} = c \quad c \times d = e$$

A = consumo registrado no sistema de gestão de estoque de um período; b = número de pacientes dia; d= custo médio de cada medicamento; e = custo médio por pacientes-dia.

RESULTADOS

Durante o período do estudo houveram 471 admissões na UTI, correspondendo a uma ocupação média de 9,9 pacientes-dia. Do total de admitidos, 290 (61,5%) receberam acompanhamento farmacoterapêutico pela equipe da UFC e foi realizada a conciliação de (192 40,7%).

Um total de 723 problemas foram identificados pelos farmacêuticos clínicos durante o estudo, com uma média de 1,54 PRM por paciente. Em todos os casos identificados houve intervenção. Foram evitados 576 PRM potenciais, o que corresponde a 79,6% de possíveis danos.

O principal problema encontrado, conforme domínio primário, foi o de efetividade (61,8%), seguido por “outros” (20,2%), e por último, segurança (18,0%). Dentro do domínio efetividade o PRM mais frequente foi o tratamento

medicamentoso fora do esperado, dentro do domínio outros o subdomínio mais frequente foi tratamento medicamentoso desnecessário (12,2%)

Tabela 01: Tipos de problemas relacionados a medicamento segundo PCNE, durante um período de 10 meses em um hospital do sul do Brasil.

Domínio Primário	Problema	N (%)
Efetividade	Tratamento medicamentoso sem efeito	115 (15,9)
	Efeito do tratamento medicamentoso fora do esperado	248 (34,3)
	Sintomas ou indicações não tratadas	84 (11,6)
Outro	Problemas de custo-efetividade do tratamento	54 (7,5)
	Tratamento medicamentoso desnecessário	88 (12,2)
	Problema/queixa não esclarecida	4 (0,55)
Segurança	(Provável) Reação adversa a medicamento	130 (18,0)

A maioria das causas de PRM ocorreu no nível da seleção do medicamento (36,4%), seguido de dose (28,7%) e dispensação (11,1%).

Tabela 02: Causas de PRM de acordo com o domínio primário da classificação da PCNE durante um período de 10 meses em um hospital do sul do Brasil.

Causas	N (%)
Seleção do medicamento	263 (36,4)
Dose	208 (28,7)
Dispensação	80 (11,1)
Forma farmacêutica	72 (9,9)
Duração do tratamento	31 (4,3)
Processo de uso/administração do medicamento	30 (4,1)
Relacionada ao paciente	23 (3,2)
Outras	11 (1,5)
Relacionada à transferência do paciente	5 (0,7)

As intervenções a nível do medicamento foram as mais recorrentes (53,6%), seguidas pelo nível do prescritor (39,4%). As intervenções foram registradas a nível do medicamento quando foi sugerido iniciar e/ou descontinuar medicamentos, alterar dose ou medicamento, mudar instruções para administração. Mais de 90% das intervenções propostas foram aceites (92,2%). O principal motivo de não aceitação da intervenção (4,14%) foi discordância entre o farmacêutico e o prescritor. Em relação ao desfecho, 83,2% dos problemas foram totalmente resolvidos e apenas 10,1% não tiveram resolução, a maioria por não haver necessidade ou possibilidade de solucionar.

Foram identificados 155 medicamentos envolvidos com PRM durante o período do estudo, sendo que as três classes de medicamentos, segundo classificação ATC, mais envolvidos em problemas foram a do grupo J - antiinfecciosos de uso sistêmico (27,7%), grupo A - trato alimentar e metabolismo (18,0%) e grupo N - sistema nervoso (18,0%). Sendo os cinco medicamentos mais frequentes: Meropeném (6,55%), Piperacilina+Tazobactam (4,6%), Omeprazol (3,7%), Ranitidina (3,6%) e Sulfametoxazol+Trimetoprim (2,5%). As três classes de medicamentos, segundo classificação ATC, mais envolvidos em problemas foram a do grupo J - antiinfecciosos de uso sistêmico (27,7%), grupo A - trato alimentar e metabolismo (18,0%) e grupo N - sistema nervoso (18,0%).

Tabela 03: Principais medicamentos envolvidos em PRM.

Medicamento	N (%)
Meropeném	54 (6,55)
Piperacilina + Tazobactam	38 (4,60)
Omeprazol	31 (3,76)
Ranitidina	30 (3,64)
Sulfametoxazol + Trimetoprim	21 (2,55)
Ceftriaxona	18 (2,18)
Fenitoína	18 (2,18)
Fitometadiona	18 (2,18)

Linezolida	16 (1,94)
Metronidazol	16 (1,94)

Em relação aos custos, considerando apenas os medicamentos de curva A, houve um aumento de 14,8% no custo médio por paciente dia no período do estudo (R\$ 194,75) comparado com o mesmo período do ano anterior (R\$ 169,56).

DISCUSSÃO

A coleta de dados desse estudo começou junto da estruturação dos trabalhos dos serviços de farmácia clínica do hospital. O objetivo do serviço era buscar um uso mais racional de medicamentos e aumentar a segurança dos pacientes e da equipe no processo de cuidado. Um estudo retrospectivo feito por Niu et al (2019) corrobora com a relevância do profissional farmacêutico para a prevenção e tratamento de doenças, com resultados que mostram que esse profissional pode reduzir custos, melhorar segurança e acompanhamento do paciente.¹⁷

A incidência de 1,54 PRM por paciente encontrada é levemente mais elevada do que descrito por Ali et al (2018) e Semcharoen et al (2019). Isso pode ser explicado pelos seguintes fatores: local do estudo atual, um hospital escola, onde existe alta rotatividade de profissionais de todas as áreas, incluindo profissionais em formação; e por ser uma unidade de cuidados intensivos, diferentes dos estudos acima que foram realizados em enfermarias, uma neurológica e outra de infarto cardíaco.^{18,19}

O domínio primário efetividade foi o problema mais frequente, assim como em dois estudos feitos na China.^{20,21} Dentro do domínio primário, o subdomínio “efeito de tratamento medicamentoso fora do esperado” foi o mais comum. Esse problema engloba diversas situações que levam a uma menor efetividade da terapia medicamentosa, tais como dose insuficiente, agente medicamentoso inadequado ou mesmo falhas na administração aos pacientes.

A maioria das causas primárias dos PRM identificados foram classificadas no domínio de seleção dos medicamentos, sendo o subdomínio “Tratamento

incompleto ou ausente para indicação existente” o mais predominante, o que pode ser explicado pela omissão de medicamentos identificada no momento da conciliação de medicamentos após internação. Ali et al (2018) e Semcharoen et al (2019) em seus estudos também evidenciaram a seleção como a principal causa.^{18,19}

A dose, como segundo domínio mais frequente de causas, pode ser elucidada segundo a clínica dos pacientes de uma unidade de terapia intensiva. Algumas funções orgânicas, como renal e hepática, podem variar diariamente e assim necessitar de ajustes frequentemente na dose de alguns medicamentos. Como essas mudanças ocorrem de forma muito dinâmica passam despercebidas pelos prescritores constantemente.²² O ajuste fino de doses considerando as características individuais e disfunções orgânicas dos pacientes é realizado rotineiramente durante o acompanhamento farmacoterapêutico, e tem grandes chances de contribuir para melhores desfechos clínicos.²³

A causa de problema a nível dispensação ocorre principalmente por prescrição de medicamentos não disponíveis. Isso ocorre seja pelo desconhecimento da padronização do hospital, ou pelo cenário de desabastecimento de medicamentos, bastante comum na área hospitalar em nível mundial, resultado da debilidade de todos os processos da cadeia de produção de medicamentos.²⁴

A aceitação da equipe multiprofissional em relação as intervenções foi acima de 90%, resultados semelhantes foram encontrados Ali et al (2018) e Li (2019) em seus estudos.^{18,25} Juntamente com o bom número de problemas evitados (mais de 500), o percentual de aceitação das intervenções farmacêuticas mostra a relevância destas recomendações, o que corrobora com a importância do profissional para a segurança do paciente.

As intervenções realizadas a nível do medicamento foram as mais incidentes, e nelas estão contempladas as sugestões para iniciar ou descontinuar um medicamento, alteração de dose e mudanças de instruções de administração de medicamentos. Abdelaziz et al (2016) demonstrou resultados semelhantes em seu estudo. As mesmas intervenções aparecem como principais, porém o nível de intervenção mais frequente foi a nível do prescritor.²⁶ Vale ressaltar aqui que, no processo de trabalho do local deste estudo, todas as intervenções que envolvem alteração de prescrição médica foram realizadas

com o profissional prescritor. No entanto, para fins de documentação, aquelas que são sugeridas ao prescritor para resolver o problema ao nível do medicamento são registradas neste domínio.

Assim como no estudo de Zhu et al (2019) e Li et al (2019) a classe de antimicrobianos foi a de maior incidência para PRM.^{21,25} O uso de antimicrobianos é um dos critérios para acompanhamento farmacêutico, o que implica em um olhar mais cuidadoso quando esses medicamentos aparecem nas prescrições. Além disso, a UTI é uma unidade crítica para o desenvolvimento de infecções, principalmente as relacionadas com a assistência à saúde, o que implica no uso amplo desta classe de medicamentos.²⁷ O omeprazol e a ranitidina, medicamentos frequentemente relacionados a PRM e ambos do grupo A da classificação ATC, são prescritos principalmente para profilaxia de lesão de mucosa gástrica. Pacientes internados em UTI, geralmente, possuem fatores de riscos para o desenvolvimento destas lesões, a necessidade de iniciar ou a descontinuar esses medicamentos muda conforme a evolução desses pacientes.²⁸ Outro fator que aumentou a ocorrência de problemas relacionados a esses medicamentos foi a descontinuação da produção de ranitidina em nível mundial.²⁹ Os medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central foram a terceira classe mais envolvida, que pode se justificar, também, pelo perfil da unidade, onde muitos dos pacientes encontram-se em uso de analgésicos e sedativos.

Em relação ao impacto econômico, não observamos redução de custos, ao contrário dos resultados encontrados por Jourdan et al (2018) e Tasaka et al (2016) e do que era esperado pelo serviço.^{7,30} Observando que uma das principais causas de problemas era tratamento incompleto ou ausente para indicação, pode haver uma correlação das intervenções com o aumento do número de medicamentos usados.

Além disso, mudanças no processo de controle de estoque da farmácia, com conseqüente mudança do processo de contabilização do consumo de medicamentos, podem ter contribuído para este resultado. Outro fato é que o método utilizado para esta análise, coletando dados de forma retrospectiva, a partir de relatórios do sistema informatizado do hospital que não tem boa validação contábil, trouxe um viés de registro para a análise, apontando para um resultado potencialmente não fidedigno. Os custos avaliados foram os custos

diretos. Para ser melhor avaliado o impacto econômico das ações de farmácia clínica, seria necessário um novo estudo com um método de coleta de dados mais adequado, com avaliação também dos custos indiretos, para resultado mais confiável.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo reforçam a importância do profissional farmacêutico inserido na equipe multiprofissional para garantir a segurança do paciente minimizando e evitando problemas relacionados a medicamentos e também para otimizar a farmacoterapia, o tornando mais efetiva. O grande número de intervenções demonstra o conhecimento do profissional farmacêutico sobre manejo de farmacoterapia e o alto nível de aceitação pela equipe validam o alinhamento entre esses profissionais para melhor cuidado dos pacientes. Um acompanhamento do impacto do desfecho clínico (tempo de internação, morbimortalidade, eventos adversos) de pacientes submetidos a intervenções se confirmariam a pertinência e a relevância deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução-RDC Nº 07, de 24 de fevereiro de 2010. D Of da União [Internet]. 2010;0(0):0. Available from: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html
2. Klopotoska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont AC, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, et al. On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: An intervention study. *Crit Care*. 2010;14(5):1–11.
3. Association PCNE. Classification for Drug related problems © 2003-2017. PCNE Classif V 900 [Internet]. 2019;1–10. Available from: https://www.pcne.org/upload/files/334_PCNE_classification_V9-0.pdf
4. Malfará M, Pernassi M, Aragon D, Carlotti A. Impact of the clinical pharmacist interventions on prevention of pharmacotherapy related problems in the paediatric intensive care unit. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2018;40(3):513–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0632-x>
5. Aizenstein ML, Tomassi MH. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: A necessidade de uma padronização nas definições e classificações. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl*. 2011;32(2):169–73.
6. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: Updating the cost-of-

- illness model. *J Am Pharm Assoc* (Washington, DC 1996) [Internet]. 2001;41(2):192–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1086-5802\(16\)31229-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1086-5802(16)31229-3)
7. Jourdan JP, Muzard A, Goyer I, Ollivier Y, Oulkhour Y, Henri P, et al. Impact of pharmacist interventions on clinical outcome and cost avoidance in a university teaching hospital. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2018;40(6):1474–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0733-6>
 8. Lampert ML, Kraehenbuehl S, Hug BL. Drug-related problems: Evaluation of a classification system in the daily practice of a Swiss University Hospital. *Pharm World Sci*. 2008;30(6):768–76.
 9. Correr CJ. Os problemas Relacionados aos Medicamentos no Contexto da Atenção Farmacêutica: Uma Avaliação de Conceitos. Vol. 14, 5/6. 2002. p. 73–8.
 10. Lim X, Yeo Q, Kng G, Chung W, Yap K. Validation of a Drug-Related Problem Classification System for the Intermediate and Long-Term Care Setting in Singapore. *Pharmacy*. 2018;6(4):109.
 11. Santos CO dos, Lazaretto FZ, Lima LH, Azambuja MS, Millão LF. Reconciliação de medicamentos: processo de implantação em um complexo hospitalar com a utilização de sistema eletrônico. *Saúde em Debate*. 2019;43(121):368–77.
 12. Silva AC de SE, Sousa DS de C, Perraud EB de C, Oliveira FR de A, Martins BCC. Pharmacotherapeutic follow-up in a respiratory intensive care unit: description and analysis of results. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018;16(2):eAO4112.
 13. Correr CJ, Otuki MF, Soler O. Assistência farmacêutica integrada ao processo de cuidado em saúde: gestão clínica do medicamento. *Rev Pan-Amazônica Saúde*. 2011;2(3):41–9.
 14. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013. *Diário Of da União*. 2013. Available from: <http://ir.obihiro.ac.jp/dspace/handle/10322/3933>
 15. Conselho Federal de Farmácia. Resolução nº 675, de 31 de outubro de 2019. *Diário Of da União*. 2019;2–5.
 16. World Health Organization, Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC Index with DDDs*. WHO, (2016). Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 17. Niu JL, Ding YL, Ju F, Lu T, Xue T, Chen KX, et al. Effect of clinical pharmacist intervention on the treatment of acute pancreatitis. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2019;41(6):1652–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00931-2>
 18. Ali MAS, Khedr EMH, Ahmed FAH, Mohamed NNE. Clinical pharmacist interventions in managing drug-related problems in hospitalized patients with neurological diseases. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2018;40(5):1257–64. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0658-0>
 19. Semcharoen K, Supornpun S, Nathisuwan S, Kongwatcharapong J. Characteristic of drug-related problems and pharmacists' interventions in a stroke unit in Thailand. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2019;41(4):880–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00832-4>
 20. Qu C, Meng L, Wang N, Chen Y, Yang X, Wang J, et al. Identify and categorize drug-related problems in hospitalized surgical patients in China. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2019;41(1):13–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-018->

21. Zhu Y, Liu C, Zhang Y, Shi Q, Kong Y, Wang M, et al. Identification and resolution of drug-related problems in a tertiary hospital respiratory unit in China. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2019;41(6):1570–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00922-3>
22. Martins RR, Silva LT, Lopes FM. Impact of medication therapy management on pharmacotherapy safety in an intensive care unit. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2019;41(1):179–88. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0763-0>
23. Preslaski CR, Lat I, MacLaren R, Poston J. Pharmacist contributions as members of the multidisciplinary ICU team. *Chest* [Internet]. 2013;144(5):1687–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1615>
24. Chaves ALA, Osorio-de-castro CGS, Caetano C, Almeida R, Luiza VL. Desabastecimento : uma questão de saúde pública global . Sobram problemas , faltam medicamentos Antecedentes. 2020;1–12.
25. Li Q, Qu HJ, Lv D, Yeh MK, Sun S, Li L, et al. Drug-related problems among hospitalized patients with COPD in mainland China. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2019;41(6):1507–15. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00913-4>
26. Abdelaziz H, Al Anany R, Elmalik A, Saad M, Prabhu K, Al-Tamimi H, et al. Impact of clinical pharmacy services in a short stay unit of a hospital emergency department in Qatar. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(4):776–9.
27. Hespanhol LAB, Ramos SC de S, Junior OCR, de Araújo TS, Martins AB. Infection related to health care in an adult intensive care unit. *Enferm Glob*. 2019;18(1):215–54.
28. Ye Z, Reintam Blaser A, Lytvyn L, Wang Y, Guyatt GH, Mikita JS, et al. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: A clinical practice guideline. *BMJ*. 2020;368.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução-RDC N° 3.259, de 26 de agosto de 2020. D Of da União [Internet]. 2020;0(0):0. Available from: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=27/08/2020&jornal=515&pagina=164>
30. Tasaka Y, Yasunaga D, Tanaka M, Tanaka A, Asakawa T, Horio I, et al. Economic and safety benefits of pharmaceutical interventions by community and hospital pharmacists in Japan. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):321–9.