

Natália Lopes de Freitas

**FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DE RISCO DE REAÇÕES ADVERSAS
CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM COVID-19**

Brasília - DF

2024

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Natália Lopes de Freitas

**FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DE RISCO DE REAÇÕES ADVERSAS
CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM COVID-19**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho

Co-orientadora: Profa. Dra. Patricia Medeiros de Souza

Brasília - DF

2024

Natália Lopes de Freitas

**FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DE RISCO DE REAÇÕES ADVERSAS
CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM COVID-19**

Dissertação apresentada como requisito parcial para
a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde
pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde da Universidade de Brasília.

BANCA EXAMINADORA

Marcílio Sérgio Soares da Cunha Filho – Presidente
Universidade de Brasília

Cristiane Feitosa Salviano Oliveira
Hospital da Criança de Brasília José Alencar

Rodrigo Fonseca Lima
Universidade de Brasília

Débora Santos Lula Barros
Universidade de Brasília

AGRADECIMENTO

Primeiramente, à Deus pela proteção, por estar comigo todos os dias, por todas as bênçãos e pela força para cada dia superar as minhas dificuldades e fazer o meu melhor.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Marcílio Marcílio Cunha Filho e Profa. Dra. Patricia Medeiros de Souza, que seguraram a minha mão e percorram todo esse caminho, com orientações, contribuições teóricas e técnica, ensinamentos sobre a vida e por sempre me motivarem a fazer mais e mais ...

À Universidade de Brasília, por ter me recebido nesse caminho e ter me proporcionado vivências únicas, ensino gratuito e de excelência.

À CAPES, por ser financiadora dos Programas de Pós-Graduação no Brasil.

À FAPDF, por ser financiadora de projetos de pesquisa.

À startup Med Health Care, pelo apoio técnico no projeto de pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pelo apoio durante essa jornada acadêmica.

À minha família e amigos, que entenderam as minhas muitas ausências e sempre torceram, riram, choraram e rezaram comigo e por mim, sempre se mantendo presentes e dando todo apoio e suporte.

Não tenho palavras para agradecer a todos!

RESUMO

Introdução: O surto de COVID-19 rapidamente se tornou uma pandemia. Somente no Brasil, mais de sete milhões de casos foram registrados em 2020. A maioria dos pacientes acometidos pela doença foram internados na unidade de terapia intensiva (UTI) necessitando de polifarmácia qualitativa, cenário que aumenta o risco de reações adversas medicamentosas (RAM) sérias cardiovasculares como prolongamento de intervalo QT, torsades de pointes e síndrome serotoninérgica.

Objetivos: Identificar RAM cardiovascular pelo uso de medicamentos na UTI de hospital de referência no tratamento de COVID-19 em Brasília – Distrito Federal.

Metodologia: Mediante análise dos prontuários de pacientes com COVID-19 internados em 2020 foram determinados o *score de Tisdale*, o uso do *software* MedUTI para a realização de substituições hipotéticas de medicamentos a partir dessa avaliação.

Resultados: Uma redução significativa do risco de RAM sérias, sendo na ordem de 53% no *score de Tisdale* após as substituições de medicamentos propostos. Além disso, houve uma diminuição de 30% dos medicamentos utilizados no manejo hipotético que apresentavam possível RAM séria cardiovascular e que podem causar sinergismo de RAM séria cardiovascular.

Conclusão: A emergência médica de COVID-19 trouxe à tona a necessidade de ações rápidas no manejo medicamentoso de pacientes em UTI. Assim, o uso de tecnologias para o auxílio da atuação de profissionais da saúde pode ser decisivo na sobrevivência dos pacientes.

Palavra-chave: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos; SARS-CoV-2; Sistema Cardiovascular; Software.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 outbreak quickly became a pandemic. In Brazil alone, more than seven million cases were recorded in 2020. Most patients affected by the disease were admitted to the intensive care units (ICU), requiring qualitative polypharmacy - a scenario that increases the risk of serious cardiovascular adverse drug reactions (ADRs), such as QT interval prolongation, torsades de pointes and serotonin syndrome.

Objectives: The identify cardiovascular ADRs due to medication use in the ICU of a reference hospital treating COVID-19 in Brasília, Federal District.

Methodology: By analyzing the medical records of COVID-19 patients hospitalized in 2020, the Tisdale score was determined and the MedUTI software was used to perform hypothetical medication substitutions based on this assessment.

Results: A significant reduction in serious ADRs, with a 53% decrease in the Tisdale score, was achieved following the proposed medication substitutions. Additionally, there was a 30% reduction in the use of medications associated with potential serious cardiovascular ADRs that could cause synergistic serious effects.

Conclusion: The medical emergency of COVID-19 highlighted the need for swift actions in the pharmacological management of ICU patients. Thus, the use of technologies to assist healthcare professionals can be decisive for patient survival.

Key words: Cardiovascular System; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; SARS-CoV-2; Software.

SUMÁRIO

1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	9
1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA COVID-19	9
1.2 PACIENTES GRAVES DE COVID-19	10
1.3 POLIFARMÁCIA	10
1.4 REAÇÃO ADVERSA MEDICAMENTOSA.....	11
1.4.1 PROLONGAMENTO DE INTERVALO QT – SINERGISMO DE RAM SÉRIA	12
1.4.2 TORSADES DE POINTES – SINERGISMO DE RAM SÉRIA	12
1.4.3 SÍNDROME SEROTONINÉRGICA – SINERGISMO DE RAM SÉRIA	13
1.5 SCORE DE TISDALE.....	14
1.6 CONDIÇÕES DE SAÚDE	15
1.7 SOFTWARE MEDUTI	15
2 INTRODUÇÃO	15
3 OBJETIVOS.....	17
3.1 OBJETIVO GERAL.....	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
4 MATERIAIS E MÉTODOS	17
4.1 DELIMITAÇÃO DA POPULAÇÃO PESQUISADA	17
4.2 PROTOCOLO DE ESTUDO	18
4.3 ANÁLISES	18
4.4 ANÁLISES DE DADOS	19
5. RESULTADOS	20
6. DISCUSSÃO.....	9
6.1 LIMITAÇÕES.....	14
6.2 PERSPECTIVAS FUTURAS.....	15
7. CONCLUSÃO	15
REFERÊNCIAS	16

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA COVID-19

O primeiro surto de contágio registrado causado por um tipo de coronavírus ocorreu entre 2002 e 2003, em províncias do sul da China. Nessa época, o vírus se espalhou por 29 países no período de 1 ano, atingindo 8.098 pessoas e provocando a morte de 774 delas (Elkhalifa et al., 2021).

Doze anos depois, em 2012, um agente etiológico da mesma família (MERS-CoV) foi detectado na Arábia Saudita, espalhando-se por 20 países e infectando aproximadamente 1.900 pessoas, das quais 36% vieram a óbito (Nagornykh et al., 2020).

Diante das notificações dos primeiros casos de “Síndrome Respiratória Aguda Grave” desencadeada pelo vírus SARS-CoV-2 ocorridos na China, em 2019, logo se viu a doença denominada COVID-19 se espalhar pelo mundo aceleradamente, ganhar caráter de pandemia e causar uma desordem sem precedentes em inúmeros setores da sociedade, principalmente na saúde (Rueckel et al., 2020; Sandhu et al., 2021).

A transmissão da SARS-CoV-2 pode ocorrer por meio de rotas de transmissão direta (tosse, espirros e inalação de gotículas) e transmissão por contato (com membranas mucosas orais, nasais ou oculares). Ainda, o SARS-CoV2 pode ser transmitido por saliva, pela urina ou pelas fezes (Peng et al., 2020). A infecção, por sua vez, acontece com a destruição destas células e a entrada do vírus nas células ocorre por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2).

A princípio, fatores de risco como idade e presença de comorbidades eram cruciais na evolução clínica dos pacientes infectados, atualmente a manifestação de maior gravidade da doença acomete de forma indiscriminada adultos, jovens e com ou sem doenças prévias, o que tem demandado internação hospitalar e terapia intensiva em volume acima da capacidade de atendimento do sistema de saúde (Escosteguy et al., 2021; Freitas et al., 2021; Izcovich et al., 2020).

Até o início de outubro de 2023, foram anunciadas pelo Repositório de dados COVID-19 do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas (CSSE) da Universidade Johns Hopkins um total de 676.609.955 casos de COVID-19 no mundo, com 6.881.955 mortes e 13.338.833.198 pessoas vacinadas (Johns Hopkins University Medicine, 2023). No Brasil, considerando esse mesmo período, ocupa a sétima posição mundial em número de mortes por COVID-19, contabilizando 37.085.675 casos.

Dados mais atualizados sobre o Brasil indicam que até setembro de 2024 o país apresentou 38.915.370 casos acumulados, com incidência de 18.518,15/100 mil habitantes. O

Distrito Federal (DF) soma 953.174 casos de COVID-19, um número bastante expressivo levando-se em conta o tamanho dessa unidade federativa (Portal InfoSaúde-DF & Secretaria de Saúde do Distrito Federal, 2024).

1.2 PACIENTES GRAVES DE COVID-19

Estudo realizado no Brasil por Ranzani et al. (2021) descreveu as características dos primeiros 250.000 pacientes internados com COVID-19 no país. Os autores demonstraram que durante o período analisado, dos pacientes hospitalizados em decorrência da doença, 79.687 precisaram de unidade de terapia intensiva (UTI), e 23% dos pacientes internados foram submetidos à ventilação mecânica invasiva.

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (2020) detalhou que dos infectados pela COVID-19, 15% desenvolvem manifestações clínicas graves como pneumonia, sendo necessário o uso de oxigenoterapia (OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde), 2020). Além disso, 5% evoluíram para quadro clínico crítico apresentando complicações, como a insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica invasiva, com síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse e choque séptico, tromboembolismo e distúrbios de coagulação e/ou insuficiência de múltiplos órgãos, incluindo insuficiência renal aguda, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, miocardite e acidente cerebrovascular. Intercorrências vasculares representam importante parcela das complicações, sendo que a embolia pulmonar aguda acomete de 20 a 30% dos pacientes críticos hospitalizados, seguido de trombose venosa profunda (cerca de 14%) (Yuki et al., 2020). Enquanto isso, lesões renais também podem acometer até 20% desses pacientes (Pareek et al., 2021).

Nesse cenário de pacientes hospitalizados pela COVID-19 em condição clínicas críticas, a maioria dos pacientes precisa ser tratado com diversos fármacos administrados simultaneamente para o tratamento destas condições patológicas (polifarmácia quantitativa). Dessa forma, a polifarmácia deve ser administrada integrando as informações de cada paciente individualmente, considerando o seu nível de complexidade, comodidades, reação adversa medicamentosa (RAM) e sinergismo de RAM (Cascella et al., 2023).

1.3 POLIFARMÁCIA

A polifarmácia tem diversas definições sendo que a mesma pode ser classificada em polifarmácia quantitativa e polifarmácia qualitativa. Considera-se polifarmácia quantitativa quando um indivíduo faz uso de cinco ou mais medicamentos ao mesmo tempo para tratar a

mesma condição patológica ou condições diversas (Delara et al., 2022). Já a polifarmácia qualitativa é quando o indivíduo faz uso de um medicamento para corrigir o evento adverso de outro (Delara et al., 2022)

A Organização Mundial de Saúde (OMS) por sua vez considera como sendo polifarmácia a condição em que o paciente está em uso de quatro ou mais medicamentos rotineiramente, independente de serem prescritos, isentos de prescrição ou medicamentos tradicionais (World Health Organization, 2019).

Além disso, as definições de polifarmácia podem envolver a duração do tratamento (mais de cinco medicamentos por 90 dias ou mais) e, ainda, a especificação de inapropriada e apropriada (Cadogan et al., 2015; Delara et al., 2022; Narayan & Nishtala, 2015).

As consequências clínicas da polifarmácia são associadas a desfechos indesejáveis em saúde, ou seja, evento adverso a medicamento (EAM) como aumento da mortalidade, diminuição da adesão, quedas, maior tempo de internação, readmissão hospitalar e aumento dos custos em saúde (Maher et al., 2014; Payne, 2016). Estima-se que há um aumento de 16% para cada medicamento adicionado a prescrição (Avery et al., 2012). Além disso, outro estudo avaliou a hospitalização de idosos e identificou chance quatro vezes maior de internação em pacientes em uso de cinco ou mais medicamentos (Marcum et al., 2012).

Dessa forma, define-se evento adverso como qualquer experiência que causa dano ao paciente como resultado da exposição a um medicamento, apresentando subcategorias de danos segundo o tipo, origem e se o evento pode ser evitável ou não evitável e quando os mesmos se relacionam a eventos causados por medicamentos, define-se como RAM (Agency for Healthcare Research and Quality. & Rockville, 2019).

1.4 REAÇÃO ADVERSA MEDICAMENTOSA

As RAMs podem ser definidas como qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses geralmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças ou para a modificação de funções fisiológicas humanas (Cruz et al., 2013; Edwards & Biriell, 1994).

Isto posto, podem ser classificadas como comuns ou graves, sendo a última aquelas consideradas sérias, que ameaçam a vida, hospitalização ou prolongam a hospitalização já existente, causam incapacidade significativa ou persistente e podem provocar má formação congênita (Cruz et al., 2013; Edwards & Biriell, 1994).

Assim, o sinergismo de RAM é a soma das RAM que os medicamentos podem causar, sendo mais grave o sinergismo de RAM séria. Dessa forma, algumas RAM sérias em nível

cardiovascular foram selecionadas para a análise da RAM séria e dos sinergismos dessas RAM sérias na pesquisa. O prolongamento de intervalo QT, neste caso, é a soma de diversos medicamentos simultaneamente, que pode aumentar o risco de desenvolvimento de prolongamento de QT (Khatib et al., 2021; Tisdale et al., 2013). Já o torsades de pointes (TdP) é o caso mais grave do intervalo QT (Khatib et al., 2021; Tisdale et al., 2013). A síndrome serotoninérgica (SS) é caracterizada por diversos sinais e sintomas do simpático e parassimpático que podem ocorrer pela administração concomitante de medicamentos que não necessariamente atuam no sistema cardiovascular, mas que ao administrar estes fármacos conjuntos, pode causar eventos adversos sérios dentro da UTI (Boyer & Shannon, 2005; Mikkelsen et al., 2023).

1.4.1 PROLONGAMENTO DE INTERVALO QT – SINERGISMO DE RAM SÉRIA

O prolongamento de intervalo QT é observado por meio de eletrocardiograma, com prolongamento maior que 500ms e cerca de 30% dos pacientes admitidos em UTIs apresentam um a cada cinco intervalos a RAM séria (Khatib et al., 2021; Tisdale et al., 2012). Além disso, para mais de um terço dos pacientes internados com prolongamento de intervalo QT durante a admissão hospitalar, são prescritos novos medicamentos que apresentam possível RAM séria de prolongamento de intervalo QT (Khatib et al., 2021; Tisdale et al., 2013). Sendo essa RAM séria associada ao aumento da duração da internação hospitalar, maiores chances de mortalidade hospitalar e aumento do risco de TdP (Drew et al., 2010; Pickham et al., 2012; Tisdale et al., 2013).

As etiologias que predispoem os pacientes com COVID-19 ao prolongamento do intervalo QT são multifatoriais, como infecções de cardiomiócitos, estados inflamatórios, hiperativação simpática, condições médicas preexistentes e medicamentos utilizados (Zhao et al., 2021).

1.4.2 TORSADES DE POINTES – SINERGISMO DE RAM SÉRIA

O TdP é uma taquicardia ventricular polimórfica associada ao prolongamento de intervalo QT, herdada devido a alguma síndrome congênita ou adquirida devido a uso de medicamentos que apresentam a TdP como possível RAM séria (Al-Khatib et al., 2018; Drew et al., 2010; Gress et al., 2020; Schwartz & Woosley, 2016). A prevalência do TdP é de 2,5 a 4,0 por milhão de pessoas por ano, considerando que pacientes em UTI apresentam incidência de 0,07% a cada período de dois meses, o que causa aproximadamente

6% das paradas cardíacas durante a internação (Darpo, 2001; Sarganas et al., 2014). Assim, a RAM séria de TdP tem alta morbidade e mortalidade (Gress et al., 2020).

1.4.3 SÍNDROME SEROTONINÉRGICA – SINERGISMO DE RAM SÉRIA

A SS é caracterizada pelo excesso de serotonina no sistema nervoso central, que gera excitação neuromuscular, efeitos autonômicos e estado mental alterado (clônus, hiperreflexia, ansiedade, agitação, confusão, tremor, diaforese, cefaleia, taquicardia, hipertermia, midríase e mioclonia) (Boyer & Shannon, 2005; Mikkelsen et al., 2023). É adquirida pelo uso de medicamentos, de forma abusiva ou não, que possivelmente causam a RAM séria (Buckley et al., 2014; Isbister & Buckley, 2005). No entanto, ainda é pouco compreendida e muitas vezes a manifestação clínica é confundida, mesmo que não haja dúvida de que a alta concentração de serotonina apresenta efeitos tóxicos (Isbister & Buckley, 2005; Nisijima et al., 2001).

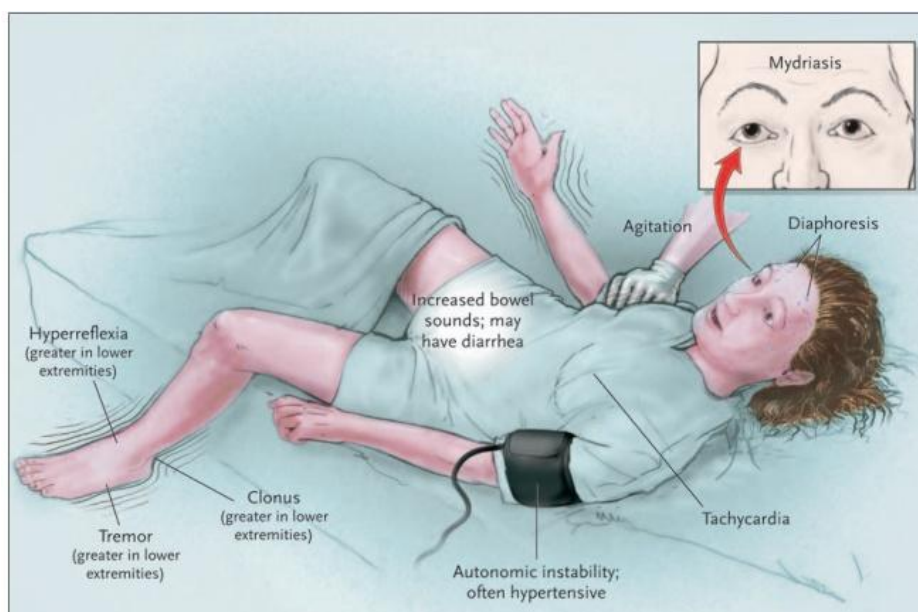


Figura 1 – Características de paciente com SS moderadamente grave. Hiperreflexia, tremor e clônus, principalmente das extremidades, aumento dos sons intestinais, diarreia, agitação, midríase, diaforese, taquicardia e instabilidade autonômica, normalmente hipertensão (Boyer & Shannon, 2005).

1.5 SCORE DE TISDALE

O score de Tisdale é um modelo que avalia o risco de um paciente internado na UTI ter um prolongamento do intervalo QT na administração conjunta de medicamentos (Tisdale et al., 2013).

O modelo de risco de prolongamento QT levou em consideração que o paciente está internado na UTI, avalia se o paciente apresenta comorbidade cardiovascular como infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva. Outros fatores incluem os dados sociodemográficos, medicamentos e desequilíbrios hidroeletrolíticos (Tisdale et al., 2013).

Quadro 1 – Descrição dos fatores analisados no score de Tisdale (Tisdale et al., 2013).

Fator de risco	Pontuação
Idade ≥ 68 anos	1
Sexo feminino	1
Uso de medicamentos diuréticos de alça	1
Concentração de potássio sérico $\leq 3,5$ mmol/L	2
Intervalo QT com prolongamento ≥ 450 ms	2
Infarto do miocárdio	2
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida	3
1 medicamento com possível RAM séria de prolongamento de intervalo QT	3
$2 \geq$ medicamentos com possíveis RAMs sérias de prolongamento de intervalo QT	3
Sepse	3
Escore máximo	21

Dessa forma, o paciente foi considerado de baixo risco para prolongamento de intervalo QT quando a soma dos fatores de risco foi menor do que 6, de risco moderado quando situada entre 7 a 10 e de risco elevado para valores iguais ou maiores que 11 (Tisdale et al., 2013).

1.6 CONDIÇÕES DE SAÚDE

As condições de saúde são circunstâncias na saúde das pessoas, de forma mais ou menos persistentes e que exigem respostas sociais. Incorporando estados fisiológicos, como a gravidez, ciclos da vida, como idosos, e dependências químicas (LORIG et al., 2006).

1.7 SOFTWARE MEDUTI

O MedUTI é um *software* patenteado pela UnB BR512022000609-0. Apresenta base de dados médicas atualizadas com informações clínicas acerca das RAM sérias e comuns, sinergismo de RAM, adequação de dose de acordo com a faixa etária e condições especiais, monitoramento de medicamentos administrados por sonda e concentração mínima dos medicamentos baseado em evidência clínica. O diferencial do *software* MedUTI é que além de identificar o sinergismo de RAM cardiovascular, ainda faz menção a essas complicações como o aumento do prolongamento do intervalo QT, TdP e SS e foi adequado para a realidade durante o período de pandemia de COVID-19.

Assim, sendo possível analisar as RAM, os sinergismos de RAM, o ajuste de dose e a adequação para pacientes adultos com uso de sonda. Também a análise das RAM e seus sinergismos em pacientes pediátricos e idosos, porém futuramente há a previsão de melhoria do aplicativo frente essa população.

2 INTRODUÇÃO

No ano de 2020, o Brasil acumulava mais de 7 milhões de casos de COVID-19 e quase 200 mil óbitos, com taxas de incidência e mortalidade de 3.652,67/100 mil habitantes e 92,77/100 mil habitantes, respectivamente. Nesse período, o DF respondia por 251.701 casos e 4.259 óbitos já haviam sido registrados, com taxa de incidência de 8.347,55/100mil habitantes e taxa de mortalidade de 141,25/100 mil habitantes (Portal InfoSaúde-DF & Secretaria de Saúde do Distrito Federal, 2024). A essa altura, o DF era o segundo estado com maior taxa de incidência e mortalidade no Brasil.

A pandemia sem precedentes causada pelo SARS-CoV-2 e oficializada pela OMS em março de 2020 (Chen et al., 2021; Notarte et al., 2022), provocou a morte de milhões de pessoas em todo o mundo, e até agora não há tratamento efetivo para a infecção.

Os pacientes acometidos pela COVID-19 na forma grave foram invariavelmente internados em UTI. Mesmo sem um tratamento medicamentoso efetivo contra o vírus, esses pacientes apresentavam um quadro clínico bastante complexo que requeria a administração

simultânea de diversos medicamentos (polifarmácia quantitativa) (Delara et al., 2022). Além disso, condições pré-existentes demandavam por sua vez adicional intervenção medicamentosa, devendo-se considerar ainda a elevada incidência de automedicação (Izcovich et al., 2020).

Em cenários clínicos como esse, há um risco aumentado de RAM séria e sinergismo de RAM. A RAM séria pode levar a óbito e gera hospitalização ou prolongamento da internação já existente, incapacidade ou anomalia congênita (Hossain et al., 2020). Os repórteres médicos do período apontam que as reações vinculadas ao sistema cardiovascular foram especialmente relevantes para esses pacientes (Azevedo et al., 2021; Gallo et al., 2022; Liu et al., 2021; Long et al., 2020). Devido o importante comprometimento cardíaco induzida pelo vírus SARS-CoV-2 durante a infecção e com complicações tardias, o que favorece o paciente a apresentar RAM sérias em nível cardiovascular (Azevedo et al., 2021; Castiello et al., 2022; Salabei et al., 2022).

A RAM séria cardiovascular frequente em pacientes internados em UTI com o diagnóstico de COVID-19 envolve o prolongamento de intervalo QT (Aslam et al., 2021; Hafiane, 2020; Tisdale et al., 2012; Wastnedge et al., 2021). Essa condição se caracteriza pelo prolongamento do intervalo observado no ecocardiograma. Outra RAM séria em nível cardiovascular é a ocorrência TdP caracterizada por taquicardias ventriculares que elevam o alto risco de morte cardíaca súbita (Rautaharju et al., 2009). O TdP é uma forma polimórfica com morfologia de prolongamento de intervalo QT iniciado após a despolarização precoce (Panchal et al., 2018). Por fim, outra RAM séria a ser considerada no contexto cardiovascular é a SS que está relacionada ao excesso de serotonina sináptica no sistema nervoso central produzindo excitação neuromuscular, efeitos autonômicos e estado mental alterado (Buckley et al., 2014).

Isto posto, esse trabalho teve como objetivo a identificação de RAM cardiovascular pelo uso de medicamentos na UTI do hospital de referência de COVID-19 em Brasília, mediante a análise de prontuários de pacientes com COVID-19 internados em 2020. Para tanto, o risco cardiovascular das prescrições dos pacientes foi determinado com base no *score de Tisdale* e no uso do *software* MedUTI. A partir dessa avaliação, uma substituição hipotética de medicamentos foi proposta para reduzir os riscos cardiovasculares dessas prescrições. Ressalta-se que esse tipo de análise, com ênfase na RAM cardiovasculares no cenário de pandemia de COVID-19, nunca foi realizado e pode ser de grande utilidade na melhoria dos protocolos de tratamento medicamentoso adotados hoje nas UTI. Já que os profissionais da saúde que atuaram na frente de ação apresentaram diversas questões

relacionadas à saúde mental e erros, dos mais diversos tipos, devido à exaustão e da falta de insumos para o melhor atendimento para a comunidade.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar o risco de RAM séria e o sinergismo de RAM séria em nível cardiovascular em pacientes com COVID-19 internados em UTI do hospital de referência de COVID-19 em Brasília.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar o *score de Tisdale* na associação de medicamentos empregados em pacientes críticos antes e após a simulação de intervenção hipotética no manejo clínico dos medicamentos.
2. Identificar o risco de sinergismo de RAM em nível cardiovascular de prolongamento de intervalo QT, TdP e a SS antes e após essa simulação de intervenção hipotética no manejo clínico dos medicamentos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELIMITAÇÃO DA POPULAÇÃO PESQUISADA

Foram compilados os prontuários de adultos diagnosticados com COVID-19 internados no período de março a dezembro de 2020 na UTI de hospital de referência de COVID-19 em Brasília.

Os pacientes selecionados eram maiores de 18 anos sem limite superior, com ou sem comorbidades, de ambos os sexos, com diagnóstico de COVID-19 laboratorial, por RT-PCR e ou teste rápido de COVID-19, ou diagnóstico sintomatológico.

Dos 141 prontuários acessados, foram excluídos aqueles com falta de informações acerca da internação anterior em outro hospital ou com falta de registro eletrônico do prontuário. Assim, 106 prontuários foram elegíveis para o estudo, sendo uma amostra de conveniência. O estudo abrangeu o acesso às informações demográficas dos pacientes, suas comorbidades e condições de saúde, o desfecho após a internação e, principalmente, o uso diário de medicamentos no período de internação. Ainda, as comorbidades e as condições de saúde apresentadas foram classificadas dentro do sistema ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*).

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB com parecer de aprovação número 5.644.356 em 18 de setembro de 2022 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde – CEP/FEPECS com parecer de aprovação número 5.723.352 em 26 de outubro de 2022. O protocolo de estudo obedeceu à resolução CNS nº 466/12 que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Todos os pacientes sobreviventes e os familiares, no caso dos que vieram a óbito, foram contactados por telefone e consentiram em participar da pesquisa através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2 PROTOCOLO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional analítico com delineamento longitudinal retrospectivo.

O estudo apresentado teve seu foco principal à avaliação do risco cardiovascular das prescrições, em particular, na avaliação do sinergismo de RAM séria relacionada ao prolongamento de intervalo QT. Para tanto, o risco cardiovascular das prescrições dos pacientes com COVID-19 examinados foi determinado com base em *score* proposto validado por Tisdale, 2023, com adaptações (Tisdale et al., 2013).

Adicionalmente, empregou-se o *software* MedUTI (BR512022000609-0) para a avaliação da RAM séria em nível cardiovascular, bem como o sinergismo de RAM séria.

4.3 ANÁLISES

O *score de Tisdale* (Tisdale et al., 2013) foi calculado a partir de informações clínicas e sociodemográficas do paciente. As características sociodemográficas pontuadas para o risco cardiovascular incluíram idade avançada (maior ou igual a 68 anos; 1 ponto) e se o paciente era do sexo feminino (1 ponto). Já os dados clínicos levaram em consideração o uso de medicamentos diuréticos de alça (1 ponto), fatores bioquímicos como a concentração de potássio sérico menor ou igual que 3,5 mmol/L (2 pontos), prolongamento de intervalo QT maior ou igual a 450 ms (2 pontos). Além disso, as associações medicamentosas foram pontuadas, quando apresentam 1 medicamento com possível RAM séria de prolongamento de intervalo QT (3 pontos) e quando 2 ou mais medicamentos que apresentam possível RAM séria de prolongamento de intervalo QT (3 pontos). Ademais, foram pontuadas as comorbidades cardiovasculares de histórico de infarto agudo do miocárdio (2 pontos), de

insuficiência cardíaca congestiva com fração de ejeção reduzida (3 pontos) e da ocorrência de sepse (3 pontos).

Dessa forma, Tisdale et al., classificou a prescrição como de baixo risco quando a soma dos fatores de risco foi menor do que 6, de risco moderado quando situada entre 7 a 10 e de risco elevado para valores iguais ou maiores que 11.

Adicionalmente, avaliou-se também complicações cardiovasculares mais graves, como o TdP e a SS, que também repercutem no prolongamento de intervalo QT. A identificação foi realizada com auxílio do *software* MedUTI (BR512022000609-0). A base de dados do *software* é composta por informações clínicas acerca de interações farmacodinâmicas sérias e comuns, bem como adequação de dose de acordo com a faixa etária e condições especiais, além de monitoramento de medicamentos administrado por sonda, que alteram a coagulação sanguínea baseado em evidência clínica.

Tanto o *score* de Tisdale, quanto a identificação de RAM séria em nível cardiovascular, foram mensurados antes e depois do manejo clínico hipotético dos medicamentos desses pacientes críticos. Os critérios de substituição de medicamentos visaram a redução de risco de complicações em nível cardiovascular.

4.4 ANÁLISES DE DADOS

A análise estatística inicial do estudo se deu a partir da caracterização geral dos pacientes com COVID-19 em termos das variáveis demográficas, socioeconômicas e antecedentes clínicos. Para as variáveis do tipo categóricas foram apresentadas as frequências absolutas e relativas, e as variáveis contínuas foram caracterizadas em termos de média e desvio-padrão.

Para avaliar se houve mudanças estatisticamente significativas comparando os valores dos *scores de Tisdale* antes e depois do manejo clínico hipotético dos medicamentos, foi aplicado o teste não paramétrico de Wilcoxon pareado, considerando que ambas as medições foram realizadas nos mesmos indivíduos.

Em seguida, com o intuito de avaliar esta diferença na presença de outras covariáveis, mantendo-se as mesmas variáveis demográficas, socioeconômicas e clínicas, foi aplicado o teste de análise de variância (ANOVA) com dois fatores. Na sequência, para comparar os *scores de Tisdale* dentro de cada categoria, foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon pareado.

Uma outra abordagem deste estudo, consistiu em ajustar um modelo de regressão tendo como variável resposta a classificação do *score de Tisdale* em “aumentou” versus “não

aumentou” e foi utilizada a razão de prevalência para mensurar o risco de ter o *score de Tisdale* aumentado com base nas diferentes categorias de cada variável independente. O modelo utilizado foi o linear generalizado com família Poisson com a função de ligação log.

As análises foram apresentadas em formatos de tabela e gráficos construídas utilizando o *software* estatístico R versão 4.2.2 de 31 de dezembro de 2022. O nível de significância utilizado neste estudo foi de 5%.

5. RESULTADOS

No levantamento realizado, referência no tratamento de pacientes com COVID-19 no período pré-vacina, foi possível acessar 106 prontuários de pacientes internados na UTI após a aplicação dos critérios de exclusão. As variáveis qualitativas estão apresentadas por meio de frequência (n) e porcentagem (%) na Tabela 1, incluindo dados demográficos e clínicos.

A análise do perfil dos dados demográficos mostrou uma prevalência de pacientes internados do sexo masculino (n= 69; 65,0%), sendo a maioria idosos acima de 60 anos (n=59; 55,0%), apresentando média de 60 anos $\pm$ 14 anos. A maior parte dos pacientes da UTI apresentava pelo menos uma condição de saúde (n=93; 88,0%), chegando, em alguns casos, a três ou mais (n=16; 15,0%). No caso de pacientes com dependência, o tabagismo foi a mais prevalente (n=34; 32,0%), seguida do etilismo (n=20; 19,0%).

O levantamento clínico mostrou que a grande maioria dos pacientes internados apresentavam alguma comorbidade (n=84; 79,0%), sendo alta a prevalência de pacientes com duas ou mais comorbidades (n=50; 47,0%).

No caso de comorbidades envolvendo o sistema cardiovascular e renal, a doença mais prevalente foi hipertensão arterial sistêmica (HAS) (n=61, 58,0%), seguida por infarto agudo do miocárdio (IAM) (n=8; 8,0%), arritmia (n=5; 5,0%) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (n=2; 2,0%). Já no sistema endócrino, a obesidade foi a doença mais prevalente (n= 61; 58,0%), seguida pela *Diabetes Mellitus* (n=38, 36,0%).

Dentre os pacientes estudados, observou-se que 69 (65,0%) faziam uso crônico de medicamentos, sendo utilizados do sistema cardiovascular e renal (48%, n=125), do sangue (6%, n=15), do sistema nervoso central e periférico (11%, n=28), do sistema respiratório (3%, n=8), do sistema hormonal (4%, n=11), do sistema endócrino (20%, n=53), do sistema genitourinário (1%, n=3), do sistema imunológico (1%, n=3), do metabolismo (1%, n=2) e suplementos (1%, n=4), agentes anti-infecciosos (2%, n=5) e agentes oftalmológicos (1%, n=2). Entre esses, 14% (n=15) fizeram uso de pelo menos 1 medicamento que causa RAM séria de prolongamento de intervalo QT, sendo esses: propranolol, clonidina, prometazina,

amiodarona, amitriptilina, sertralina, escitalopram, nortriptilina, haloperidol, risperidona e tacrolimus.

Já em relação à automedicação, 21 pacientes (20,0%) fizeram uso de pelo menos 1 medicamento por automedicação para tratar a COVID-19, sendo utilizados medicamentos do sistema cardiovascular e renal (2%, n=1), do sangue (2%, n=1), do sistema nervoso central e periférico (2%, n=1), do sistema respiratório (2%, n=1), do sistema hormonal (11%, n=6) e suplementos (9%, n=5), agentes anti-infecciosos (50%, n=27) e agentes antiparasitários (22%, n=12). Entre esses, 17% (n=18) fizeram uso de pelo menos 1 medicamento que causa RAM séria de prolongamento de intervalo QT, sendo esses: azitromicina, cloroquina, hidroxicloroquina e moxifloxacino.

Acerca do período de internação, os pacientes ficaram internados em média por 29 dias, sendo 21 dias, em média, na UTI do hospital de referência de COVID-19 em Brasília, havendo maior prevalência de alta por óbito (n=78; 74%).

Foram analisados os medicamentos em uso do paciente, todas as prescrições durante os dias de internação, incluindo os medicamentos de automedicação, medicamentos crônicos e medicamentos durante a internação hospitalar. Observou-se que 21 medicamentos (9,0%) apresentavam RAM séria de falência renal, 14 (6,0%) eram nefrotóxicos, 7 (3,0%) causavam perda auditiva e 5 (2,0%) eram ototóxicos. As sequelas da COVID-19 identificadas nos pacientes foram respiratórias (n=4; 4,0%), perda auditiva (n=3; 3,0%), neurológica (n=3; 3,0%) e motora (n=3; 3,0%), HAS (n=2; 2,0%), perda visual (n=1; 1,0%) e insuficiência renal (n=1; 1,0%). Sendo que alguns pacientes apresentaram mais de uma sequela.

Tabela 1 – Análise descritiva das variáveis sociodemográficas e clínicas de pacientes diagnosticados com COVID-19, internados na UTI de hospital de referência no período de março a dezembro de 2020

Características demográficas		n	%
	Total	106	100,0
Idade	25 a 39 anos	8	7,0
	40 a 49 anos	15	14,0
	50 a 59 anos	24	23,0
	60 anos e mais	59	55%
Sexo	Masculino	69	65,0
Raça/cor	Branca	13	12,0

	Parda	27	25,0
	Não informado	66	62,0
Comorbidade	Nenhuma	22	21,0
	Uma	34	32,0
	Duas	22	21,0
	Três ou mais	28	26,0
Condições de saúde	Nenhuma	13	12,0
	Uma	45	42,0
	Duas	32	30,0
	Três ou mais	16	15,0
Condições de saúde			
Faixa etária especial	Idoso	59	55,0
	Puérpera	1	1,0
Dependência	Etilista	20	19,0
	Tabagista	34	32,0
	Uso de drogas ilícitas	3	3,0
Comorbidades envolvendo o uso de medicamentos classificadas por sistema			
Sistema cardiovascular e renal	Arritmia, infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva	107	-
Metabolismo	Dislipidemia, obesidade	57	-
Sistema endócrino	<i>Diabetes Mellitus</i>	38	-
Sistema nervoso central e periférico	Ansiedade e/ou depressão, Alzheimer ou demência, acidente vascular encefálico	24	-
Sistema respiratório	Asma, doença pulmonar, obstrutiva crônica	12	-
Sistema imunológico	Pacientes soropositivos, Câncer, Imunossupressão medicamentosa	7	-
Medicamentos de uso crônico e automedicação			
Medicamentos de uso crônico	Sim	69	65,0

antes da internação			
Medicamentos de uso crônico que causam prolongamento de intervalo QT	Propranolol, clonidina, prometazina, amiodarona, amitriptilina, sertralina, escitalopram, nortriptilina, haloperidol, risperidona e tacrolimus	15	14,0
Automedicação antes da internação	Sim	21	20,0
Automedicação causadora de prolongamento de intervalo QT	Azitromicina, cloroquina, hidroxicloroquina e moxifloxacino	18	17,0
Dados de internação			
Número de dias internado na UTI do hospital	<7 dias	18	17,0
	7 a 13 dias	13	12,0
	14 a 20 dias	29	27,0
	21 a 27 dias	18	17,0
	28 dias ou mais	28	26,0
Número de dias de internação no hospital	<7 dias	7	7,0
	7 a 13 dias	15	14,0
	14 a 20 dias	20	19,0
	21 a 27 dias	17	16,0
	28 dias ou mais	47	44,0
Evolução do caso	Alta por óbito	78	74,0
	Alta com sequela	10	8,0
	Tranferência para outro hospital	10	9,0

Ademais, foi feita a avaliação das RAM cardiovasculares antes e após a simulação de intervenção hipotética da prescrição, que está descrita na Figura 1 para os dois métodos.

Dentre os quesitos analisados pelo método do *score de Tisdale*, foi possível observar antes da simulação de intervenção hipotética proposta pelo presente estudo, que nenhuma prescrição apresentava baixo risco de desenvolver prolongamento de intervalo QT. Quatro

prescrições (4,0%) apresentavam risco moderado e 102 prescrições (96,0%) alto risco (Figura 1).

A análise conjunta dos medicamentos pelo *software* MedUTI, identificou os 6149 medicamentos prescritos durante a internação de todos os pacientes analisados e com isso foi possível identificar os 220 medicamentos utilizados durante a internação, 67 (30,0%) causam RAM séria cardiovascular, sendo que dentre essas, 37 (17,0%) foram de prolongamento de intervalo QT, 21 (9,0%) TdP e 9 (4,0%) SS (Figura 1).

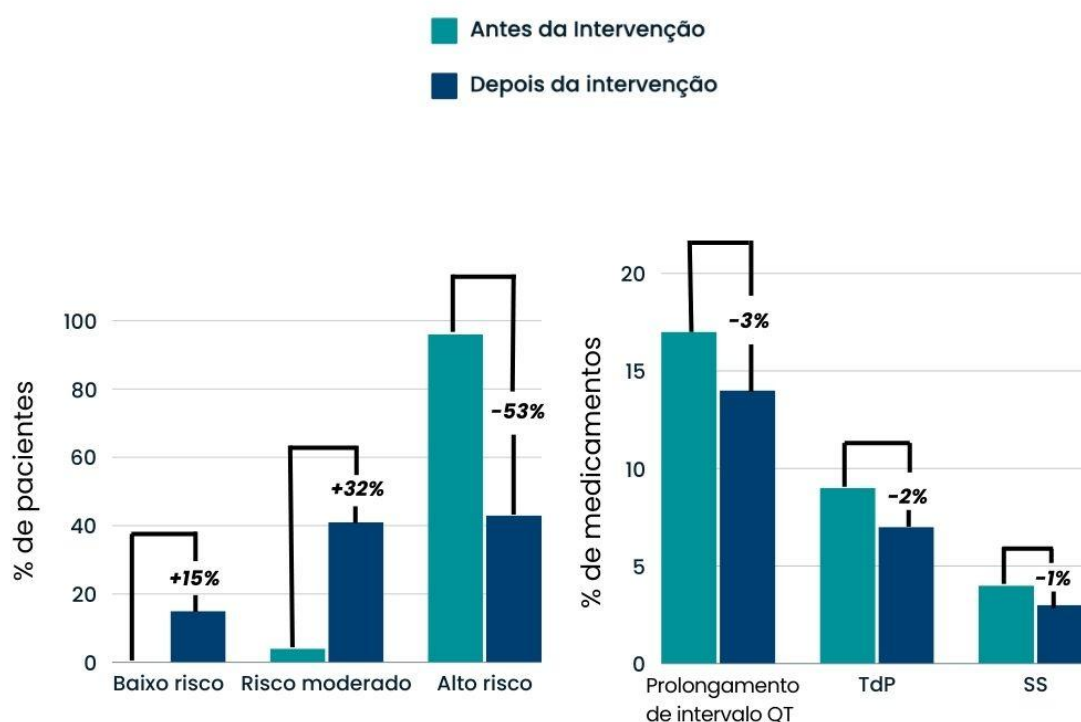


Figura 1 – Análise do *score de Tisdale* e do *software* MedUTI antes e depois da simulação de intervenção hipotética das prescrições. **Legenda:** Torsades de pointes (TdP) e síndrome serotoninérgica (SS).

Para tanto, empregou-se o *software* MedUTI para identificar a simulação de intervenção hipotética a serem feitas. As classes terapêuticas em que foram realizadas as adequações, incluindo mudanças ou retirada de medicamentos estão esquematizadas na Figura 2 e descritas a seguir.

1. Substituição dos analgésicos narcóticos opióides metadona e tramadol por morfina, fentanil e hidromorfona (Devlin & Roberts, 2009; Martin et al., 2007; Mehta et al., 2006);

2. Substituição do antidepressivo tricíclico (nortriptilina) e antipsicóticos associados à anti-histamínico (haloperidol e prometazina) por medicamentos sedativos (propofol, benzodiazepínicos, dexmedetomidina e quetamina) (Ammar et al., 2021);
3. Substituição de medicamentos antieméticos/antinauseantes (ondansetrona e domperidona) por medicamento antagonista dopaminérgico com ação antiemética e estimulante do peristaltismo (metoclopramida) (Lewis et al., 2016);
4. Retirada dos medicamentos antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina), que foram considerados possíveis alternativas de tratamento, mas que se mostraram ineficazes (Siemieniuk et al., 2020; Wang et al., 2020);
5. Retirada dos medicamentos antiviral anti-HIV (lopinavir + ritonavir), que foram considerados possíveis alternativas de tratamento, mas que se mostraram ineficazes (Siemieniuk et al., 2020; Wang et al., 2020);
6. Retirada medicamentos da classe farmacológica dos relaxantes musculares (ciclobenzaprina), que foram considerados possíveis alternativas de tratamento, mas que se mostraram ineficazes (Siemieniuk et al., 2020; Wang et al., 2020).

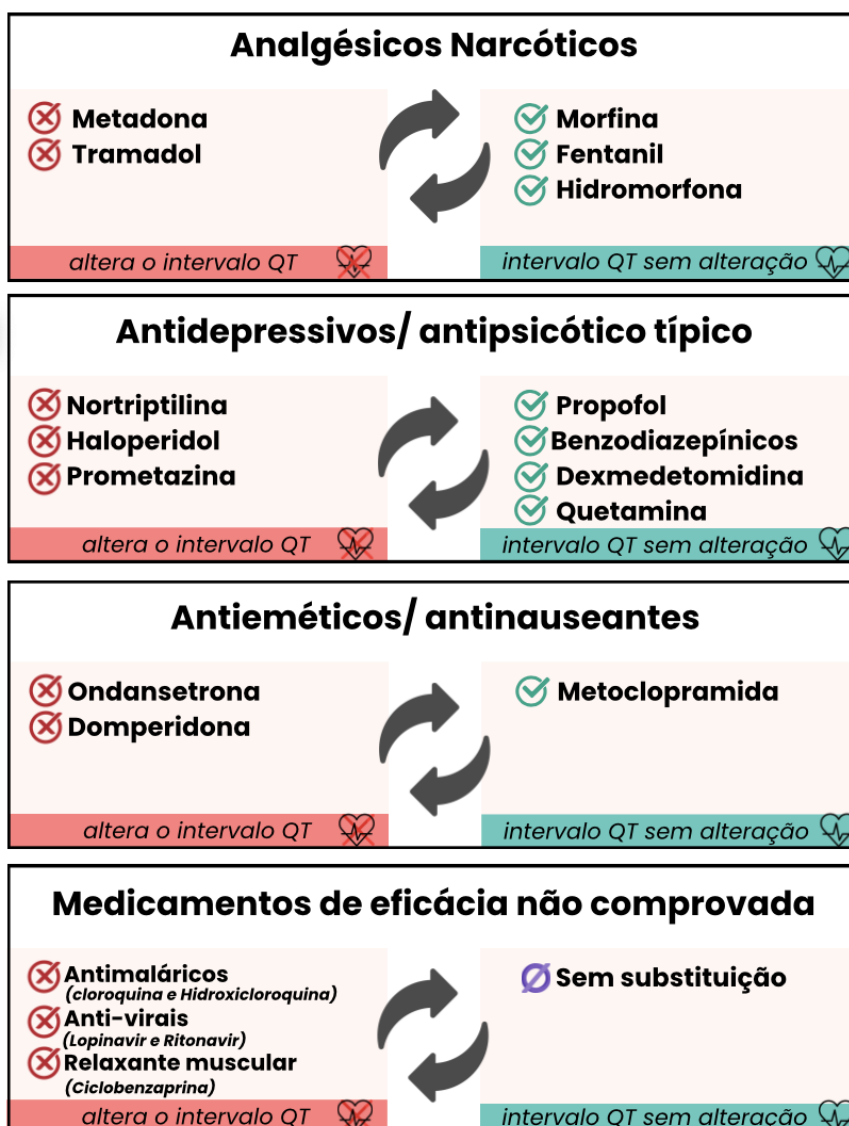


Figura 2 – Manejo clínico dos medicamentos prescritos na UTI com potencial de reações adversas sérias causadas em nível cardiovascular a partir do *Software* MedUTI.

Logo, foram analisadas 106 (100%) das prescrições disponibilizadas e houve, tanto a alteração do *score* de *Tisdale*, quanto as RAM cardiovasculares sérias identificadas pelo *software* MedUTI.

No *score de Tisdale* houve uma diminuição dos pacientes de alto risco em 53% (de 96,0% para 43,0%). Após a simulação de intervenção hipotética, a prescrição passou a ter um risco médio ou baixo em 56% dos pacientes (Figura 1).

Já no *software* MedUTI, após a substituição, houve uma diminuição dos medicamentos que causavam RAM séria cardiovascular. Houve um decréscimo de 67 (30,0%) para 51 (24,0%) de RAM séria em nível cardiovascular, sendo classificadas como

prolongamento de intervalo QT (antes n=37,17,0%; depois n=30 14,0%), TdP (antes n=21, 9,0%; depois n=15, 7,0%) e SS (antes n=9, 4,0%; n=6, 3,0%) (Figura 1).

Adicionalmente, uma análise estatística dos dados foi realizada para verificar outras características, além das expressas no *score de Tisdale*, que possam ter contribuído para os elevados valores de risco cardiovascular (Tabela 2).

Os dados clínicos mostraram que os homens têm maior probabilidade de aumento de o *score de Tisdale*, mas o intervalo de confiança sugere que o resultado não é estatisticamente significativo. Além disso, a presença de HAS não altera significativamente a probabilidade de aumento no *score de Tisdale*. Já em relação à idosos maiores de 60 anos têm leve tendência a maior prevalência de aumento no *score de Tisdale*, mas o resultado não é estatisticamente significativo. Pacientes obesos têm uma probabilidade ligeiramente maior de aumento no *score de Tisdale*, mas o resultado também não é estatisticamente significativo. Já em relação à condição de saúde de dependência, os pacientes que fazem uso do tabaco apresentam maior prevalência de aumento no *score de Tisdale*, mas o resultado também não é estatisticamente significativo.

Assim, pode sugerir que, no modelo univariado, não há forte evidência de que essas variáveis isoladamente influenciem significativamente o aumento do *score de Tisdale*.

Tabela 2 – Variação da razão de prevalência entre as proporções dos *scores de Tisdale* relacionados com o prolongamento de intervalo QT de pacientes diagnosticados com COVID-19, internados na UTI de hospital de referência no período de março a dezembro de 2020

Características	Aumentou o score		Modelo univariado	
	n	%	RP	IC95%
Gênero				
Masculino	19	27,5%	1,455	0,64 - 3,73
Feminino	7	18,9%	1,000	-
HAS				
Sim	15	24,6%	1,000	-
Não	11	24,4%	0,994	0,44 - 2,15
Idoso				
Sim	16	28,1%	1,000	-
Não	10	20,4%	0,727	0,32 - 1,58
Obeso				

Sim	14	31,8%	1,000	-
Não	12	19,4%	0,608	0,28 - 1,32

Tabagismo

Sim	10	29,4%	1,000	-
Não	16	22,2%	0,756	0,35 - 1,72

Legenda: Hipertensão arterial sistêmica (HAS), razão de prevalência (RP), intervalo de confiança no nível 95% (IC95).

Tabela 3 – Classificação terapêutica de medicamentos com potencial de Reações Adversas de Medicamentos sérias causadas em nível cardiovascular, sendo analisadas prolongamento de intervalo QT, TdP e SS.

Potencial RAM	Medicamento	Classe terapêutica	n	%
			6.149	100,00
Prolongamento de intervalo QT	Ondansetrona	Antieméticos/ antinauseantes	1395	22,69
	Domperidona			
	Dexmedetomidina	Sedativo	731	11,90
	Haloperidol	Antipsicóticos	402	6,53
	Clorpromazina			
	Levomepromazina			
	Quetiapina			
	Risperidona			
	Metadona	Analgésicos narcóticos	315	5,1
	Tramadol			
	Amiodarona	Antiarrítmico	268	4,36
	Ciprofloxacino	Antibiótico	153	2,50
	Gentamicina			
	Sulfametoxazol + trimetoprima			
	Levofloxacino			
	Moxifloxacino			

Amitriptilina	Antidepressivos	109	1,80
Sertralina			
Fluoxetina			
Escitalopram			
Citalopram			
Fluvoxamina			
Nortriptilina			
Cloroquina	Antimaláricos	79	1,30
Hidroxicloroquina			
Anidulafungina	Antifúngicos	49	0,80
Cetoconazol			
Fluconazol			
Prometazina	Anti-histamínico	21	0,34
Propranolol	Anti-hipertensivo	18	0,30
Clonidina			
Lopinavir + Ritonavir	Antiviral Anti-HIV	13	0,21
Atropina	Anticolinérgico	8	0,13
Umeclidínio + Vilanterol	Antiasmático	6	0,10
Tacrolimus	Imunossupressor	5	0,08

	Ciclobenzaprina	Relaxante muscular	2	0,03
TdP	Cetoconazol	Antifúngicos	2499	40,64
	Fluconazol			
	Dexmedetomidina	Sedativo	731	11,90
	Azitromicina	Antibiótico	641	10,42
	Levofloxacino			
	Moxifloxacino			
	Ciprofloxacino			
	Sulfametoxazol + trimetoprima			
	Amiodarona	Antiarrítmicos	268	4,36
	Metadona	Analgesico narcótico	237	3,90
	Haloperidol	Antipsicóticos	83	1,35
	Levomepromazina			
	Citalopram	Antidepressivo	21	0,34
	Sertralina			
	Fluvoxamina			
	Lopinavir + Ritonavir	Antiviral Anti-HIV	13	0,21
	Ondansetrona	Antieméticos/ antinauseantes	10	0,16
SS	Fentanil	Sedativo	1993	32,41

Ondansetrona	Antieméticos/ antinauseantes	1395	22,70
Tramadol	Analgésico narcótico	78	1,27
Citalopram	Antidepressivo	57	0,92
Fluoxetina			
Escitalopram			
Sertralina			
Fluvoxamina			
Indapamida	Anti-hipertensivo	39	0,63
Cloroquina	Antimaláricos	33	0,40
Hidroxiclороquina			
Ciclobenzaprina	Relaxante muscular	9	0,03

Legenda: Torsades de pointes (TdP) e síndrome serotoninérgica (SS).

6. DISCUSSÃO

As complicações cardiovasculares nos pacientes com COVID-19, internados na UTI foram avaliadas pelos métodos de análise de risco de prolongamento de intervalo QT (*score de Tisdale*) e *software* MedUTI. A avaliação das complicações cardiovasculares pelos dois métodos mostrou que a simples substituição/suspensão do tratamento por medicamentos com a mesma indicação clínica, mas com menor potencial de dano cardiovascular, promoveu uma redução das potenciais RAM sérias, incluindo redução expressiva do risco elevado de prolongamento de intervalo QT na ordem de 53% (*score de Tisdale*), além de redução estimada de mais da metade das complicações cardiovasculares que acometeram os pacientes internados na UTI durante o período da pandemia. A simulação de intervenção hipotética nas prescrições com risco moderado e alto é recomendada na prática clínica pelos autores do *score de Tisdale*, juntamente com o acompanhamento dos pacientes mediante ecocardiograma após cinco meias-vidas dos medicamentos que apresentam risco de RAM séria de prolongamento de intervalo QT (Tisdale et al., 2013).

A RAM séria também foi avaliada pelo *software* MedUTI, que além do prolongamento de intervalo QT, monitorou a ocorrência de TdP e SS, que são alterações cardiovasculares clínicas mais graves. O resultado mostrou que 30% (n=67) dos medicamentos que os pacientes utilizaram apresentam risco de RAM séria cardiovascular e sinergismo de RAM séria cardiovascular. Esse percentual é considerado alto, principalmente, para pacientes internados em UTI, porém as estatísticas nesse nível são escassas. De fato, em revisão bibliográfica recente, a relação entre arritmia cardíaca e pacientes internados em UTIs indicou a necessidade do manejo dos medicamentos utilizados, visto que os pacientes estão suscetíveis à interação medicamento-medicamento e que medicamentos que causam efeitos pró-arrítmicos ou que alteram metabolismo e inibem CYP são contraindicados, pois podem exacerbar o risco de arritmias, causando prolongamento de intervalo QT, TdP e SS (Dherange et al., 2020; Varney et al., 2022).

Dentre as classes terapêuticas com a recomendação de substituição ou suspensão, incluem-se os analgésicos narcóticos opióides, antidepressivos, antipsicótico típico, antiemético/antinauseante, antimaláricos, antiviral anti-HIV e os relaxantes musculares.

A metadona e o tramadol causam prolongamento do intervalo QT, TdP e SS, sendo utilizados com foco em reduzir a dor (Devlin & Roberts, 2009). Apesar de seu uso disseminado no cenário da COVID-19, levando em consideração a escala de dor, poderiam ser substituídos pela morfina, fentanil e hidromorfona com vistas a minorar o risco cardiovascular (Devlin & Roberts, 2009). Há ampla literatura para embasar essa

substituição. De fato, uma revisão bibliográfica acerca da analgesia nas bases de dados MEDLINE e EMBASE, mostrou que o opióide mais prescrito é a morfina, seguido pelo fentanil. Ademais, uma entrevista com 273 profissionais de saúde intensivistas comprovou a preferência majoritária pela morfina e fentanil como analgésicos opióides utilizados na UTI (Mehta et al., 2006). Outra pesquisa analisando os analgésicos opióides prescritos nas UTI de 269 hospitais mostrou que os mais prescritos também foram a morfina, e em segundo lugar o fentanil (Martin et al., 2007). Por fim, outra ampla revisão bibliográfica descreveu que os analgésicos opióides historicamente mais prescritos na UTI, incluem a morfina, hidromorfona e o fentanil, preferencialmente (Karamchandani et al., 2021; Martin et al., 2007).

Um grupo farmacológico importante utilizado dentro da UTI nos casos de COVID-19 envolvem os sedativos (Ammar et al., 2021). Na análise realizada, a recomendação foi de substituir os antipsicóticos típicos e antidepressivos tricíclicos com finalidade de sedação pelo propofol, benzodiazepínicos, dexmedetomidina ou quetamina. Uma revisão mostrou que não há uma padronização na prática de sedação específica para os pacientes com COVID-19 (Ammar et al., 2021), reforçando que as substituições propostas trariam maior segurança cardiovascular, sem prejuízo à sedação requerida.

Outra classe terapêutica comumente utilizada nas UTI são os antieméticos/antinauseantes. Entre as prescrições analisadas neste estudo, há a recomendação de substituir ondansetrona e domperidona por metoclopramida. A prescrição de um antiemético tem a finalidade de aumentar a motilidade gastrointestinal dos pacientes internados na UTI, bem como prevenir a RAM de náusea e vômito provocada por outros medicamentos com potencial emetogênico (Lewis et al., 2016). Nesse sentido a metoclopramida atenderia perfeitamente a essa necessidade, sem os inconvenientes cardiovasculares discutidos. Ademais, revisão sistemática e meta-análise com dados randomizados mostrou que há evidência moderada para a prescrição de procinéticos, entretanto, não mostrou benefício provável na redução a intolerância alimentar em pacientes graves e na diminuição de pneumonia e mortalidade (Lewis et al., 2016).

Por fim, avaliou-se também o impacto no risco cardiovascular a partir da suspensão dos medicamentos para o tratamento de COVID-19 sem evidência clínica e que apresentavam RAM séria potencial de aumento do prolongamento de intervalo QT.

Os resultados obtidos em revisão sistemática e meta-análise em rede identificaram os medicamentos que foram utilizados para o tratamento de COVID-19 durante o período da pandemia, no qual as classes terapêuticas dos corticosteróides sistêmicos, dos antagonistas de receptores de interleucina-6 e dos inibidores da Janus quinase, foram às classes terapêuticas

que apresentaram evidência clínica na redução da mortalidade em pacientes internados (Siemieniuk, 2020). Esses achados são corroborados por vasta literatura científica, incluindo a revisão sistemática de Wang et al. que concluiu que nenhum ensaio clínico confirmou a efetividade dos medicamentos testados até então para o tratamento da COVID-19 (Wang et al., 2020).

Dentre os medicamentos utilizados no hospital estudado sem evidência clínica para o tratamento de COVID-19, incluem-se os antimaláricos (hidroxicloroquina e cloroquina), os antivirais anti-HIV (lopinavir e ritonavir) e o relaxante muscular (ciclobenzaprina).

Em particular, os antimaláricos causam RAM séria de prolongamento de intervalo QT, o que pode ter aumentado o risco de morte de pacientes que utilizaram tais medicamentos. De fato, a revisão sistemática e meta-análise realizada por Thoguluva Chandrasekar et. al, mostrou que pacientes que fizeram uso de hidroxicloroquina como forma de tratamento para COVID-19 apresentaram mortalidade significativamente maior (Odds ratios: 1,36; 95% Intervalo de confiança: 0,97-1,89) e também apresentaram mais ocorrências de RAM (Odds ratios: 3,88; 95% Intervalo de confiança: 1,60-9,45) (Thoguluva Chandrasekar et al., 2021).

Com relação aos dados demográficos analisados, considerando o cenário pandêmico do levantamento, é importante destacar alguns aspectos como o tempo de permanência do paciente na UTI, a existência de comorbidades, o sexo e a idade dos pacientes, a obesidade como condição de saúde, o tratamento das comorbidades e a automedicação.

O resultado mostrou que o tempo médio de permanência dos pacientes na UTI foi de 21 dias, sendo o período médio total de internação hospitalar de 29 dias. Esse elevado tempo de internação é similar a outros estudos publicados relativos ao período antes da vacinação contra a COVID-19. A revisão sistemática e meta-análise conduzida por Alimohamadi et al, averiguou que o tempo de internação na UTI de pacientes com COVID-19 na América do Sul foi de 20 dias (Alimohamadi et al., 2022). Os altos custos de internação nesse período é um aspecto relevante a ser considerado devido à sua relevância sanitária e variaram conforme o país. Por exemplo, o custo de internação por pessoa na Hungria chegou a 30.990 ± 12.573 euros (Csomós et al., 2005), enquanto na França foi em média de 1.425 ± 520 euros (Lefrant et al., 2015). Nos Estados Unidos, o custo diário por pessoa foi de 4.300 dólares (Halpern & Pastores, 2015), enquanto no Brasil, o custo médio foi de 8.000 reais por dia (Nangino et al., 2012; Portal InfoSaúde & Secretaria de Saúde do Distrito Federal, 2024).

Dentre as comorbidades identificadas neste estudo, a mais prevalente foi a HAS (n=61; 58%), seguida pela DM (n=38; 36%). Já entre as condições de saúde da amostra

analisada, a população idosa (n=57; 54%) foi a mais prevalente, seguida por pacientes com obesidade (n=44; 42%).

A revisão bibliográfica conduzida por Salabei et al. identificou que a HAS preexistente está diretamente relacionada ao aumento da mortalidade e severidade da COVID-19 (Salabei et al., 2022), predispondo a mais RAM séria com risco de óbito devido à infecção viral (Mahamat-Saleh et al., 2021; Salabei et al., 2022). Outro estudo de revisão mostrou que cerca de ¼ dos pacientes com COVID-19 apresentaram lesão cardíaca, mesmo sem doença cardiovascular pré-existente. O resultado da pesquisa revelou ainda que a prevalência de hipertensão foi de 58,0% (n=61) (Zuin et al., 2023).

Ainda, uma revisão sistemática realizada com 207 estudos identificou que em pacientes com HAS e COVID-19, a mortalidade aumentou em 6% e as chances de progressão para COVID-19 severa se elevaram em 12,1%. Este estudo mostrou também que a probabilidade do paciente com DM ter o quadro de COVID-19 agravado é de 13,2%, sendo o risco de morte elevado em 5,6% (Izcovich et al., 2020). Rajpal et al, em revisão bibliográfica, demonstrou que o paciente com DM e com altos níveis de glicemia, produzem mais citocinas pró-inflamatórias, aumentando a suscetibilidade e severidade de infecções por diminuição do sistema imunitário. Ainda, este levantamento revelou evidência clínica de que a hiperglicemia também aumenta a expressão de ACE2 no pulmão e em outros tecidos (Rajpal et al., 2020).

O levantamento realizado mostrou uma prevalência do sexo masculino 65% (n=69). Uma revisão bibliográfica conduzida por Zhang et al, mostrou que pessoas do sexo masculino apresentam um risco maior de infecção em comparação com o sexo feminino. A causa pode estar relacionada aos efeitos hormonais durante a inflamação, já que a testosterona apresenta ação de catalisador de proteases, aumentando o nível de receptores celulares ACE2 e moléculas TMPRSS2, o que facilita a entrada do vírus nas células (Zhang et al., 2023). A revisão sistemática de Izcovich et al. mostrou que pessoas do sexo masculino têm 5% a mais de chance de desenvolver COVID-19 severa (Izcovich et al., 2020). Neste estudo, a média de idade dos pacientes foi 60 ± 14 anos, sendo que 55% (n=59) apresentavam mais de 60 anos. Neste grupo, a chance de desenvolver COVID-19 severa aumenta em 6,6% (Izcovich, 2020). A revisão mostra ainda que a idade avançada está relacionada à maior suscetibilidade a reações adversas a medicamentos, infecções, principalmente respiratória, além de níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias, e maior risco de internações com prognóstico ruim e óbito (Izcovich et al., 2020).

Outra característica bastante marcante no presente levantamento é a ocorrência de obesidade 39,62% (n=42) dos pacientes apresentavam algum nível de obesidade e 40,56%

(n=43) tinham sobrepeso, com base no índice de massa corporal (Organização Mundial da Saúde, 2004). Na revisão sistemática de Izcovich et al., a obesidade aumenta em 16,7% a chance de desenvolver COVID-19 severa e em 3,1% a chance de o paciente vir a óbito, devido ao aumento do risco do desenvolvimento da síndrome da angústia respiratória (Izcovich et al., 2020; Mahamat-Saleh et al., 2021).

Outro aspecto analisado foi a utilização, durante a pandemia, de medicamentos para o tratamento de doenças crônicas, com destaque para os medicamentos usados em transtornos mentais que corresponderam a 24% (n=26). A literatura mostra que durante a pandemia de COVID-19, houve um aumento da prescrição de antidepressivos associados ou não a antipsicóticos típicos e atípicos. Uma revisão sistemática analisou o aumento do consumo de psicotrópicos em escala global para o tratamento de doenças psicossomáticas durante o período da pandemia de COVID-19, demonstrando aumento considerável de depressão e ansiedade, que afetou, principalmente, mulheres e pessoas mais novas (Santomauro et al., 2021).

Além disso, estudo farmacoepidemiológico retrospectivo de Barros et al., analisou a dispensação de psicotrópicos dispensados pelo SUS no estado de Minas Gerais. Os medicamentos que foram mais dispensados foram clonazepam, carbonato de lítio, levetiracetam e memantina (Barros & Silva, 2023). O que é demonstrado pelo número de pacientes que indicaram possuir ansiedade e/ou depressão com tratamento medicamentoso ou não.

Dentre os pacientes com doenças que afetam o sistema nervoso central, a amostra identificou dois pacientes com esquizofrenia que utilizavam cronicamente risperidona (antipsicótico atípico), levomepromazina e haloperidol (antipsicótico típico). Os antipsicóticos na UTI são utilizados para o tratamento de *delirium* que é uma complicação que deve ser tratada, uma vez que o *delirium* está associado a um aumento do tempo de internação e mortalidade (Cavallazzi et al., 2012). Apesar da classe terapêutica de antipsicótico típico e atípico estar relacionada à RAM séria cardiovascular, a necessidade clínica prevalece ao risco cardiovascular. O resultado mostrou que os dois pacientes que já utilizavam os antipsicóticos para o tratamento de esquizofrenia, apresentavam um maior risco de sinergismo de RAM séria cardiovascular. O guideline do Reino Unido analisou o custo-benefício de antipsicóticos dentro da UTI e identificou apenas 1 estudo de qualidade moderada que comparou o antipsicótico atípico ao placebo demonstrando benefício provável (Nice, 2023).

Outro fator preocupante foi a automedicação para o tratamento da COVID-19 (21%; n=20). Kazemioula et al. publicaram uma revisão sistemática e meta-análise, e mostrou que a

prevalência de automedicação na população geral foi de 48% e em pacientes com COVID-19 de 41% (Kazemioula et al., 2022). Além disso, mostrou também um crescimento da prevalência da automedicação em 2021 em relação aos dados coletados em 2020 (Kazemioula et al., 2022). A dificuldade de acesso à assistência de saúde no período pandêmico elevou a automedicação. O presente estudo mostra 21% (n=20) de automedicamento. No entanto, o resultado pode estar subestimado, pois muitos pacientes se mostraram apreensivos de expor os reais medicamentos utilizados como automedicação considerando a politização do uso de medicamentos que ocorreu no Brasil nesse período (Bazoni et al., 2023).

6.1 LIMITAÇÕES

A literatura mostra a utilidade do *score de Tisdale* em mensurar o risco cardiovascular de pacientes (Zhao et al., 2021). Contudo, esse instrumento foi concebido especificamente para pacientes de UTI cardiovascular e alguns parâmetros não se aplicam a pacientes de UTI comum. Ainda, as condições especialíssimas dos pacientes internados com COVID-19 no período pandêmico demandaram adaptações dessa ferramenta (Tisdale et al., 2013; Zhao et al., 2021).

De fato, um estudo retrospectivo que aplicou o *score de Tisdale* em pacientes com COVID-19 internados no Ascension St. John Hospital de Detroit, USA, mostrou que apenas 11,8% dos pacientes pontuaram 7 ou mais, revelando risco mediano (Zhao et al., 2021). Esses resultados sugerem uma subestimação do risco cardiovascular em pacientes com COVID-19.

Em contrapartida, o *software* MedUTI usado como método complementar do risco cardiovascular das prescrições foi criado durante o período da pandemia de modo a ter sido testado para a fisiopatologia da COVID-19.

O *score de Tisdale* atribui pontuação adicional para pacientes do sexo feminino. Contraditoriamente, o levantamento apresentado aqui mostrou que o risco cardiovascular é maior em homens. Esse resultado pode estar influenciado pelas condições clínicas particulares da COVID-19 que apresenta maior incidência nos indivíduos do sexo masculino, ademais de características biológicas e socioculturais (Haitao et al., 2020; Notarte et al., 2022; Zhang et al., 2023).

Outro viés estatístico do levantamento apresentando trata-se do desfecho clínico dos pacientes, visto que 73,58% (n = 78) dos pacientes analisados vieram a óbito. Esse é sem dúvida um dado justificável pelo período analisado, antes da vacinação contra a COVID-19.

Por fim, outra limitação quando a análise e discussão dos dados referem-se à ausência dos eletrocardiogramas dos pacientes. No período de pandemia, os exames eram feitos no

leito do paciente e não eram adicionados ao prontuário eletrônico. Com isso, não foi possível concluir que os pacientes apresentaram prolongamento de intervalo QT, TdP ou SS.

6.2 PERSPECTIVAS FUTURAS

A partir dos dados analisados no presente estudo é possível inferir acerca da necessidade de incluir outras variáveis ao *score de Tisdale*, que podem aumentar o risco de RAM séria de prolongamento de intervalo QT em pacientes com COVID-19. De fato, foi possível averiguar que as etiologias que predispõem ao prolongamento de intervalo QT nesses pacientes são multifatoriais, sendo que os medicamentos se apresentam como colaborativos no processo (Zhao et al., 2021). O melhoramento do *score de Tisdale* passa ainda pela realização de estudos prospectivos conduzidos em condições mais adequadas e em ambientes controlados, com acesso a exames periódicos.

7. CONCLUSÃO

À vista de identificar o risco de RAM séria e o sinergismo de RAM séria em nível cardiovascular com a população escolhida, o estudo mostra que o manejo de medicamentos com auxílio de tecnologias é uma forma de auxiliar os profissionais da saúde na tomada de decisões rápidas, que podem evitar riscos de RAM comuns e sérias ao paciente internado em hospitais. Além disso, havendo a diminuição de pacientes internados com alto risco de prolongamento do score de Tisdale e com a análise pelo software MedUTI foi possível reduzir o número de medicamentos que possivelmente causaram o prolongamento de intervalo QT, TdP, SS e o sinergismos dessas RAMs. Pois mais de 50 medicamentos disponíveis nas prescrições no hospital estudado para uso na UTI podem causar ao menos uma RAM séria em nível cardiovascular, sendo necessárias ferramentas que possam desempenhar o papel de minimização de danos, aumentando a segurança do paciente. O cenário caótico do período antes da vacinação contra a COVID-19, com elevado número de óbitos, evidencia de forma alarmante como o uso de ferramentas tecnológicas em saúde pode auxiliar os profissionais de saúde, com impacto no tempo de internação hospitalar, nos gastos do sistema de saúde, e, sobretudo na sobrevivência dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Agency for Healthcare Research and Quality., & Rockville, M. (2019). *Medication Errors and Adverse Drug Events*. <https://psnet.ahrq.gov/primer/medication-errors-and-adverse-drug-events>
- Alimohamadi, Y., Yekta, E. M., Sepandi, M., Sharafoddin, M., Arshadi, M., & Hesari, E. (2022). *Hospital length of stay for COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis*.
- Al-Khatib, S. M., Stevenson, W. G., Ackerman, M. J., Bryant, W. J., Callans, D. J., Curtis, A. B., Deal, B. J., Dickfeld, T., Field, M. E., Fonarow, G. C., Gillis, A. M., Granger, C. B., Hammill, S. C., Hlatky, M. A., Joglar, J. A., Kay, G. N., Matlock, D. D., Myerburg, R. J., & Page, R. L. (2018). 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*, 138(13). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000549>
- Ammar, M. A., Sacha, G. L., Welch, S. C., Bass, S. N., Kane-Gill, S. L., Duggal, A., & Ammar, A. A. (2021). Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. In *Journal of Intensive Care Medicine* (Vol. 36, Issue 2, pp. 157–174). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/0885066620951426>
- Aslam, W., Lamb, C. R., & Ali, N. (2021). Torsades de pointes in SARS-CoV-2 (COVID-19) pneumonia: Medicine reconciliation and careful monitoring of QTc interval may help prevent cardiac complications. *BMJ Case Reports*, 14(3). <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239963>
- Avery, A. A., Barber, N., Ghaleb, M., Dean Franklin, B., Armstrong, S., Crowe, S., Dhillon, S., Freyer, A., Howard, R., Pezzolesi, C., Serumaga, B., Swanwick, G., & Talabi, O. (2012). *Investigating the prevalence and causes of prescribing errors in general practice: the PRACtICE Study* (General Medical Council, Ed.). http://www.gmc-uk.org/Investigating_the_prevalence_and_causes_of_prescribing_errors_in_general_practice__The_PRACtICE_study_Reoprt_May_2012_48605085.pdf
- Azevedo, R. B., Botelho, B. G., Hollanda, J. V. G. de, Ferreira, L. V. L., Junqueira de Andrade, L. Z., Oei, S. S. M. L., Mello, T. de S., & Muxfeldt, E. S. (2021). Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *Journal of Human Hypertension*, 35(1), 4–11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>
- Barros, J. C., & Silva, S. N. (2023). Perfil de utilização de psicofármacos durante a pandemia de COVID-19 em Minas Gerais, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 26. <https://doi.org/10.1590/1980-549720230059erratum.2>
- Bazoni, P. S., Faria, R. J., Cordeiro, F. J. R., Timóteo, É. da S., da Silva, A. M., Horsth, A. L., Meira, E. F., dos Santos, J. B. R., & da Silva, M. R. R. (2023). Self-Medication during the COVID-19 Pandemic in Brazil: Findings and Implications to Promote the Rational Use of Medicines. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(12). <https://doi.org/10.3390/ijerph20126143>
- Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). The Serotonin Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(11), 1112–1120. <https://doi.org/10.1056/NEJMr041867>
- Buckley, N. A., Dawson, A. H., & Isbister, G. K. (2014). Serotonin syndrome. *BMJ*, 348(feb19 6), g1626–g1626. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1626>
- Cadogan, C. A., Ryan, C., Francis, J. J., Gormley, G. J., Passmore, P., Kerse, N., & Hughes, C. M. (2015). Improving appropriate polypharmacy for older people in primary care: selecting components of an evidence-based intervention to target prescribing and

- dispensing. *Implementation Science*, 10(1), 161. <https://doi.org/10.1186/s13012-015-0349-3>
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Napoli, R. Di. (2023). *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)* (StatPearls Publishing, Ed.).
- Castiello, T., Georgiopoulos, G., Finocchiaro, G., Claudia, M., Gianatti, A., Delialis, D., Aimo, A., & Prasad, S. (2022). COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Failure Reviews*, 27(1), 251–261. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10087-9>
- Cavallazzi, R., Saad, M., & Marik, P. E. (2012). Delirium in the ICU: an overview. *Annals of Intensive Care*, 2(1), 49. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-49>
- Chen, Y., Klein, S. L., Garibaldi, B. T., Li, H., Wu, C., Osevala, N. M., Li, T., Margolick, J. B., Pawelec, G., & Leng, S. X. (2021). Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 65). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101205>
- CRUZ, F. S., BITTENCOURT, M. O., PENIDO, C. S., VIEIRA, F. P., & REDIGUIERI, C. F. (2013). Farmacovigilância. In Artmed (Ed.), *A regulação de medicamentos no Brasil*.
- Csomós, Á., Janecskó, M., & Edbrooke, D. (2005). Comparative costing analysis of intensive care services between Hungary and United Kingdom. *Intensive Care Medicine*, 31(9), 1280–1283. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2692-3>
- DARPO, B. (2001). Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *European Heart Journal Supplements*, 3, K70–K80. [https://doi.org/10.1016/S1520-765X\(01\)90009-4](https://doi.org/10.1016/S1520-765X(01)90009-4)
- Delara, M., Murray, L., Jafari, B., Bahji, A., Goodarzi, Z., Kirkham, J., Chowdhury, M., & Seitz, D. P. (2022). Prevalence and factors associated with polypharmacy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics*, 22(1), 601. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03279-x>
- Devlin, J. W., & Roberts, R. J. (2009). Pharmacology of Commonly Used Analgesics and Sedatives in the ICU: Benzodiazepines, Propofol, and Opioids. In *Critical Care Clinics* (Vol. 25, Issue 3, pp. 431–449). <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.03.003>
- Dherange, P., Lang, J., Qian, P., Oberfeld, B., Sauer, W. H., Koplan, B., & Tedrow, U. (2020). Arrhythmias and COVID-19: A Review. In *JACC: Clinical Electrophysiology* (Vol. 6, Issue 9, pp. 1193–1204). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.08.002>
- Drew, B. J., Ackerman, M. J., Funk, M., Gibler, W. B., Kligfield, P., Menon, V., Philippides, G. J., Roden, D. M., & Zareba, W. (2010). Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. *Circulation*, 121(8), 1047–1060. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704>
- Edwards, I. R., & Biriell, C. (1994). Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Safety*, 10(2), 93–102. <https://doi.org/10.2165/00002018-199410020-00001>
- Elkhalifa, D., Al-Hashimi, I., Al Moustafa, A.-E., & Khalil, A. (2021). A comprehensive review on the antiviral activities of chalcones. *Journal of Drug Targeting*, 29(4), 403–419. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2020.1853759>
- Escosteguy, C. C., Eleuterio, T. de A., Pereira, A. G. L., Marques, M. R. V. E., Brandão, A. D., & Batista, J. P. M. (2021). COVID-19: estudo seccional de casos suspeitos internados em um hospital federal do Rio de Janeiro e fatores associados ao óbito hospitalar. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30(1). <https://doi.org/10.1590/s1679-49742021000100023>
- Freitas, A. R. R., Beckedorff, O. A., Cavalcanti, L. P. de G., Siqueira, A. M., Castro, D. B. de, Costa, C. F. da, Lemos, D. R. Q., & Barros, E. N. C. (2021). *A emergência da nova*

- variante P.1 do SARS-CoV-2 no Amazonas (Brasil) foi temporalmente associada a uma mudança no perfil da mortalidade devido a COVID-19, segundo sexo e idade. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2030>
- Gallo, G., Calvez, V., & Savoia, C. (2022). Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. In *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention* (Vol. 29, Issue 2, pp. 115–123). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40292-022-00506-9>
- Gress, K. L., Gallo, T., Urits, I., Geng, X., Viswanath, O., Kaye, A. D., & Woosley, R. L. (2020). Investigating the Impact of Gadolinium-Based Contrast Agents on the Corrected QT Interval. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.9668>
- Hafiane, A. (2020). SARS-CoV-2 and the cardiovascular system. In *Clinica Chimica Acta* (Vol. 510, pp. 311–316). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.019>
- Haitao, T., Vermunt, J. V., Abeykoon, J., Ghamrawi, R., Gunaratne, M., Jayachandran, M., Narang, K., Parashuram, S., Suvakov, S., & Garovic, V. D. (2020). COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 95, Issue 10, pp. 2189–2203). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.024>
- Halpern, N. A., & Pastores, S. M. (2015). Critical Care Medicine Beds, Use, Occupancy, and Costs in the United States. *Critical Care Medicine*, 43(11), 2452–2459. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001227>
- Hossain, M. M., Tasnim, S., Sultana, A., Faizah, F., Mazumder, H., Zou, L., McKyer, E. L. J., Ahmed, H. U., & Ma, P. (2020). Epidemiology of mental health problems in COVID-19: A review. In *F1000Research* (Vol. 9). F1000 Research Ltd. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24457.1>
- Isbister, G. K., & Buckley, N. A. (2005). The Pathophysiology of Serotonin Toxicity in Animals and Humans. *Clinical Neuropharmacology*, 28(5), 205–214. <https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000177642.89888.85>
- Izcovich, A., Ragusa, M. A., Tortosa, F., Marzio, M. A. L., Agnoletti, C., Bengolea, A., Ceirano, A., Espinosa, F., Saavedra, E., Sanguine, V., Tassara, A., Cid, C., Catalano, H. N., Agarwal, A., Foroutan, F., & Rada, G. (2020). Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE*, 15(11 November). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241955>
- Johns Hopkins University Medicine. (2023). *Coronavirus Resource Center*. <https://Coronavirus.Jhu.Edu/Map.Html>.
- Karamchandani, K., Dalal, R., Patel, J., Modgil, P., & Quintili, A. (2021). *Challenges in Sedation Management in Critically Ill Patients with COVID-19: a Brief Review*. <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00440-x/Published>
- Kazemioula, G., Golestani, S., Alavi, S. M. A., Taheri, F., Gheshlagh, R. G., & Lotfalizadeh, M. H. (2022). Prevalence of self-medication during COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1041695>
- Khatib, R., Sabir, F. R. N., Omari, C., Pepper, C., & Tayebjee, M. H. (2021). Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1149), 452–458. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138661>
- Lefrant, J.-Y., Garrigues, B., Pribil, C., Bardoulat, I., Courtial, F., Maurel, F., & Bazin, J.-É. (2015). The daily cost of ICU patients: A micro-costing study in 23 French Intensive Care Units. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 34(3), 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2014.09.004>
- Lewis, K., Alqahtani, Z., McIntyre, L., Almenawer, S., Alshamsi, F., Rhodes, A., Evans, L., Angus, D. C., & Alhazzani, W. (2016). The efficacy and safety of prokinetic agents in

- critically ill patients receiving enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Care*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1441-z>
- Liu, F., Liu, F., & Wang, L. (2021). COVID-19 and cardiovascular diseases. In *Journal of Molecular Cell Biology* (Vol. 13, Issue 3, pp. 161–167). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa064>
- Long, B., Brady, W. J., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2020). Cardiovascular complications in COVID-19. In *American Journal of Emergency Medicine* (Vol. 38, Issue 7, pp. 1504–1507). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
- Mahamat-Saleh, Y., Fiolet, T., Rebeaud, M. E., Mulot, M., Guihur, A., El Fatouhi, D., Laouali, N., Peiffer-Smadja, N., Aune, D., & Severi, G. (2021). Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. In *BMJ Open* (Vol. 11, Issue 10). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052777>
- Maher, R. L., Hanlon, J., & Hajjar, E. R. (2014). Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(1), 57–65. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>
- Marcum, Z. A., Amuan, M. E., Hanlon, J. T., Aspinall, S. L., Handler, S. M., Ruby, C. M., & Pugh, M. J. V. (2012). Prevalence of Unplanned Hospitalizations Caused by Adverse Drug Reactions in Older Veterans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(1), 34–41. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03772.x>
- Martin, J., Franck, M., Sigel, S., Weiss, M., & Spies, C. (2007). Changes in sedation management in German intensive care units between 2002 and 2006: A national follow-up survey. *Critical Care*, 11(6). <https://doi.org/10.1186/cc6189>
- Mehta, S., Burry, L., Fischer, S., Martinez-Motta, J. C., Hallett, D., Bowman, D., Wong, C., Meade, M. O., Stewart, T. E., & Cook, D. J. (2006). Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 34(2), 374–380. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000196830.61965.F1>
- Mikkelsen, N., Damkier, P., & Pedersen, S. A. (2023). Serotonin syndrome—A focused review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 133(2), 124–129. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13912>
- Nagornyykh, A. M., Tyumentsev, A. I., Tyumentseva, M. A., & Akimkin, V. G. (2020). SARS, SARS again, and MERS. Review of animal models of human respiratory syndromes caused by coronavirus infections. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 97(5), 431–444. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-6>
- Nangino, G. de O., Oliveira, C. D. de, Correia, P. C., Machado, N. de M., & Dias, A. T. B. (2012). Financial impact of nasocomial infections in the intensive care units of a charitable hospital in Minas Gerais, Brazil. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 24(4), 357–361. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2012000400011>
- Narayan, S. W., & Nishtala, P. S. (2015). Associations of Potentially Inappropriate Medicine Use with Fall-Related Hospitalisations and Primary Care Visits in Older New Zealanders: A Population-Level Study Using the Updated 2012 Beers Criteria. *Drugs - Real World Outcomes*, 2(2), 137–141. <https://doi.org/10.1007/s40801-015-0020-y>
- NICE, N. I. for H. and C. E. (2023). *Delirium: prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care*.
- Nisijima, K., Yoshino, T., Yui, K., & Katoh, S. (2001). Potent serotonin (5-HT)_{2A} receptor antagonists completely prevent the development of hyperthermia in an animal model of

- the 5-HT syndrome. *Brain Research*, 890(1), 23–31. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)03020-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03020-1)
- Notarte, K. I., de Oliveira, M. H. S., Peligro, P. J., Velasco, J. V., Macaranas, I., Ver, A. T., Pangilinan, F. C., Pastrana, A., Goldrich, N., Kavteladze, D., Gellaco, M. M. L., Liu, J., Lippi, G., Henry, B. M., & Fernández-de-las-Peñas, C. (2022). Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 11, Issue 24). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm11247314>
- OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde). (2020). *Alerta epidemiológico - Complicações e sequelas da COVID-19*. https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&slug=alerta-epidemiologico-complicacoes-e-sequelas-da-covid-19&layout=default&alias=2046-alerta-epidemiologico-complicacoes-e-sequelas-da-covid-19&category_slug=covid-19-materiais-de-comunicacao-1&Itemid=965
- Organização Mundial da Saúde. (2004). *Classificação do IMC*. [Http://Apps.Who.Int/Bmi/Index.Jsp?IntroPage=intro_3.Html](http://Apps.Who.Int/Bmi/Index.Jsp?IntroPage=intro_3.Html). http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
- Panchal, A. R., Berg, K. M., Kudenchuk, P. J., Del Rios, M., Hirsch, K. G., Link, M. S., Kurz, M. C., Chan, P. S., Cabañas, J. G., Morley, P. T., Hazinski, M. F., & Donnino, M. W. (2018). 2018 American Heart Association Focused Update on Advanced Cardiovascular Life Support Use of Antiarrhythmic Drugs During and Immediately After Cardiac Arrest: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 138(23). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000613>
- Pareek, M., Singh, A., Vadlamani, L., Eder, M., Pacor, J., Park, J., Ghazizadeh, Z., Heard, A., Cruz-Solbes, A. S., Nikooie, R., Gier, C., Ahmed, Z. V., Freeman, J. V., Meadows, J., Smolderen, K. G. E., Lampert, R., Velazquez, E. J., Ahmad, T., & Desai, N. R. (2021). Relation of Cardiovascular Risk Factors to Mortality and Cardiovascular Events in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (from the Yale COVID-19 Cardiovascular Registry). *The American Journal of Cardiology*, 146, 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.01.029>
- Payne, R. A. (2016). The epidemiology of polypharmacy. *Clinical Medicine*, 16(5), 465–469. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-465>
- Peng, X., Xu, X., Li, Y., Cheng, L., Zhou, X., & Ren, B. (2020). Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *International Journal of Oral Science*, 12(1), 9. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>
- Pickham, D., Helfenbein, E., Shinn, J. A., Chan, G., Funk, M., Weinacker, A., Liu, J.-N., & Drew, B. J. (2012). High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality. *Critical Care Medicine*, 40(2), 394–399. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232db4a>
- Portal InfoSaúde, & Secretaria de Saúde do Distrito Federal. (2024). *Custo de UTI em Brasília - DF*. <https://Info.Saude.Df.Gov.Br/Diariasdeutisalasit/>. <https://info.saude.df.gov.br/diariasdeutisalasit/>
- Portal InfoSaúde-DF, & Secretaria de Saúde do Distrito Federal. (2024). *Covid-19: Casos e óbitos no Brasil*. https://Infoms.Saude.Gov.Br/Extensions/Covid-19_html/Covid-19_html.Html. https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html
- Rajpal, A., Rahimi, L., & Ismail-Beigi, F. (2020). Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. In *Journal of Diabetes* (Vol. 12,

- Issue 12, pp. 895–908). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>
- Rautaharju, P. M., Surawicz, B., & Gettes, L. S. (2009). AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Circulation*, 119(10). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191096>
- Rueckel, J., Fink, N., Kaestle, S., Stüber, T., Schwarze, V., Gresser, E., Hoppe, B. F., Rudolph, J., Kunz, W. G., Ricke, J., & Sabel, B. O. (2020). COVID-19 Pandemic and Upcoming Influenza Season—Does an Expert's Computed Tomography Assessment Differentially Identify COVID-19, Influenza and Pneumonias of Other Origin? *Journal of Clinical Medicine*, 10(1), 84. <https://doi.org/10.3390/jcm10010084>
- Salabei, J. K., Asnake, Z. T., Ismail, Z. H., Charles, K., Stanger, G.-T., Abdullahi, A. H., Abraham, A. T., & Okonoboh, P. (2022). COVID-19 and the cardiovascular system: an update. *The American Journal of the Medical Sciences*, 364(2), 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2022.01.022>
- Sandhu, A., Hany, R., Hirohata, A., Hishita, S., Kimlicka, K., Naito, M., & Nishimura, C. (2021). Global snapshot of the effects of the COVID-19 pandemic on the research activities of materials scientists between Spring and Autumn 2020. *Science and Technology of Advanced Materials*, 22(1), 173–184. <https://doi.org/10.1080/14686996.2021.1894756>
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Sarganas, G., Garbe, E., Klimpel, A., Hering, R. C., Bronder, E., & Haverkamp, W. (2014). Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace*, 16(1), 101–108. <https://doi.org/10.1093/europace/eut214>
- Schwartz, P. J., & Woosley, R. L. (2016). Predicting the Unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(13), 1639–1650. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.063>
- Siemieniuk, R. A. C., Bartoszko, J. J., Ge, L., Zeraatkar, D., Izcovich, A., Pardo-Hernandez, H., Rochwerg, B., Lamontagne, F., Han, M. A., Kum, E., Liu, Q., Agarwal, A., Agoritsas, T., Alexander, P., Chu, D. K., Couban, R., Darzi, A., Devji, T., Fang, B., ... Brignardello-Petersen, R. (2020). Drug treatments for covid-19: Living systematic review and network meta-Analysis. *The BMJ*, 370. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>
- Thoguluva Chandrasekar, V., Venkatesalu, B., Patel, H. K., Spadaccini, M., Manteuffel, J., & Ramesh, M. (2021). Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*, 93(2), 775–785. <https://doi.org/10.1002/jmv.26302>
- Tisdale, J. E., Jaynes, H. A., Kingery, J. R., Mourad, N. A., Trujillo, T. N., Overholser, B. R., & Kovacs, R. J. (2013). Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 6(4), 479–487. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152>
- Tisdale, J. E., Wroblewski, H. A., Overholser, B. R., Kingery, J. R., Trujillo, T. N., & Kovacs, R. J. (2012). Prevalence of QT Interval Prolongation in Patients Admitted to Cardiac Care Units and Frequency of Subsequent Administration of QT Interval-Prolonging

- Drugs. *Drug Safety*, 35(6), 459–470. <https://doi.org/10.2165/11598160-000000000-00000>
- Varney, J. A., Dong, V. S., Tsao, T., Sabir, M. S., Rivera, A. T., Ghula, S., Moriles, K. E., Cherukuri, M. L., Fazal, R., Azevedo, C. B., Mohamed, R. M., Jackson, G. R., Fleming, S. E., Rochez, D. E., Abbas, K. S., Shah, J. H., Minh, L. H. N., Osman, F., Rafla, S. M., & Huy, N. T. (2022). COVID-19 and arrhythmia: An overview. In *Journal of Cardiology* (Vol. 79, Issue 4, pp. 468–475). Japanese College of Cardiology (Nippon-Sinzobyogakkai). <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.11.019>
- Wang, D., Li, Z., & Liu, Y. (2020). An overview of the safety, clinical application and antiviral research of the COVID-19 therapeutics. In *Journal of Infection and Public Health* (Vol. 13, Issue 10, pp. 1405–1414). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.004>
- Wastnedge, E. A. N., Reynolds, R. M., van Boeckel, S. R., Stock, S. J., Denison, F. C., Maybin, J. A., & Critchley, H. O. D. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*, 101(1), 303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
- World Health Organization. (2019). *Medication safety in polypharmacy*. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-Eng.Pdf?Ua=1>. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1>
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*, 215, 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Zhang, J. jin, Dong, X., Liu, G. hui, & Gao, Y. dong. (2023). Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. In *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (Vol. 64, Issue 1, pp. 90–107). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>
- Zhao, W., Gandhi, N., Affas, S., Szpunar, S., Mesiha, N., & Saravolatz, L. (2021). Predicting QT interval prolongation in patients diagnosed with the 2019 novel coronavirus infection. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 26(5). <https://doi.org/10.1111/anec.12853>
- Zuin, M., Rigatelli, G., Battisti, V., Costola, G., Roncon, L., & Bilato, C. (2023). Increased risk of acute myocardial infarction after COVID-19 recovery: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 372, 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.12.032>