ARTIGOS COMPLETOS **151**

RESUMOS DE PESQUISA **164**

18 a 22 de outubro de 2021
Anais do ENEPE
ISSN 1677-6321

Unoeste

ARTIGOS COMPLETOS

ADAPTAÇÃO DE ESCORE PARA PRIORIZAÇÃO DE PACIENTES IDOSOS NO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO EM ENFERMARIAS HOSPITALARES..... 152

ADAPTAÇÃO DE ESCORE PARA PRIORIZAÇÃO DE PACIENTES IDOSOS NO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DO FARMACÊUTICO CLÍNICO EM ENFERMARIAS HOSPITALARES

Carolina Augusta Florindo[1], Edna Amari Shiratsu Takahashi[1]

[1]Unimed Presidente Prudente, SP, [2] Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP. E-mail: carol.a.florindo@gmail.com

RESUMO

O fato da capacidade física e biológica do ser humano declinar gradualmente ao longo dos anos faz com que as pessoas idosas quando comparados aos jovens, sejam hospitalizados com maior frequência. Essas mudanças afetam diferentes órgãos e variam de acordo com fatores genéticos, ambientais e psicológicos. Têm consequências ao nível da farmacocinética e farmacodinâmica determinando uma grande variabilidade interindividual na resposta aos fármacos, aumentado a vulnerabilidade destes aos Problemas Relacionados aos Medicamentos. Em vista a realidade no dimensionamento farmacêutico por leito hospitalar e considerando a eficácia das Intervenções Farmacêuticas realizadas, o Escore de Risco Terapêutico é um instrumento que possibilita selecionar os pacientes, priorizando os expostos ao maior risco terapêutico. Foi proposto uma adaptação do instrumento buscando o enfoque ao envelhecimento, por meio de um estudo metodológico de abordagem quantitativa, denominado Delphi convencional. Os índices do instrumento adaptado, Índice de Validade de Conteúdo e Kappa, foram classificados como excelentes.

Palavras-chave: Risco farmacoterapêutico, Escore, Farmácia Clínica, Cuidado Farmacêutico, idosos.

SCORE ADAPTATION FOR PRIORITIZING ELDERLY PATIENTS IN PHARMACOTHERAPEUTICS MONITORING OF CLINICAL PHARMACEUTICALS IN HOSPITAL NURSES

ABSTRACT

The fact that the physical and biological capacity of human beings gradually declines over the years means that older people, compared to younger people, are hospitalized more often. These changes affect different organs and vary according to genetic, environmental and psychological factors. They have consequences at the pharmacokinetic and pharmacodynamic level, determining a great interindividual variability in the response to drugs, increasing their vulnerability to Drug-Related Problems. In view of the reality in pharmaceutical dimensioning per hospital bed and considering the efficacy of the Pharmaceutical Interventions performed, the Therapeutic Risk Score is an instrument that makes it possible to select the patients, prioritizing those exposed to the greatest therapeutic risk. It was proposed an adaptation of the instrument seeking to focus on aging, by means of a methodological study of quantitative approach, called conventional Delphi. The indices of the adapted instrument, Content Validity Index and Kappa, were classified as excellent.

Keywords: Pharmacotherapeutic risk, Score, Clinical Pharmacy, Pharmaceutical Care, seniors.

INTRODUÇÃO

Envelhecimento populacional no Brasil e demanda dos serviços de saúde pela população idosa

O envelhecimento populacional é um fenômeno global. Essa mudança demográfica acontece como consequência do acentuado declínio na taxa de fertilidade e do aumento da expectativa de vida, assim como desenvolvimento de novas tecnologias de saúde observadas, principalmente, a partir de meados do século XX, fato que vem se projetando a passos largos[1].

As projeções indicam que em 2050 “a população brasileira será de 253 milhões de habitantes, a quinta maior população do planeta, abaixo apenas da Índia, China, EUA e Indonésia”. Terão se passado menos de 40 anos entre 2005, quando a taxa de fecundidade total do país atingiu 2,1 filhos por mulher

(nível para se alcançar um crescimento demográfico sustentado nulo) e o período de crescimento verdadeiramente nulo da população brasileira[2].

O fato da capacidade física e biológica do ser humano declinar gradualmente ao longo dos anos faz com que as pessoas idosas quando comparados aos jovens, sejam hospitalizados com maior frequência, apresentam tempo médio de permanência hospitalar maior e possuem um índice de reinternações mais elevado. Não raro exigem, para seus cuidados adequados, intervenções custosas que envolvem tecnologia avançada. O novo cenário impactará a sustentabilidade financeira do sistema de saúde e pode comprometer a oferta e qualidade dos serviços prestados à população[3,4].

Diante do fenômeno do envelhecimento da população brasileira, existe a necessidade de estruturação de serviços e de programas de saúde que possam responder às demandas emergentes do novo perfil epidemiológico do país[5].

Alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas no envelhecimento

Inúmeras alterações fisiológicas estão associadas ao envelhecimento. Essas mudanças afetam diferentes órgãos e variam de acordo com fatores genéticos, ambientais e psicológicos e têm consequências na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos determinando uma grande variabilidade interindividual na resposta aos mesmos. Nos processos farmacocinéticos ocorrem modificações nas concentrações de alguns receptores e comprometem suas fases de absorção, distribuição, metabolismo e a excreção[5,6].

A absorção dos fármacos após sua administração oral – via mais comumente empregada pela população – depende fundamentalmente da absorção no trato gastrintestinal e do efeito da primeira passagem hepática. O envelhecimento está associado ao aumento do pH gástrico observado em até 10% da população idosa caucasiana, ao retardo do esvaziamento gástrico e à diminuição da motilidade causando aumento do tempo de contato entre o fármaco e a mucosa intestinal; a diminuição do fluxo sanguíneo do trato digestório, o que poderia teoricamente acarretar prejuízo da absorção dos fármacos[6,7,8].

Os fármacos que utilizam transportadores ativos podem ser absorvidos a uma menor velocidade e extensão nos idosos pela diminuição da funcionalidade desses transportadores nesta faixa etária. Contudo a maioria dos fármacos é absorvida por difusão passiva, a qual permanece inalterada nos idosos. Após a absorção, alguns medicamentos sofrem efeito da primeira passagem hepática, que é em geral reduzida na população idosa, ocorrendo menor metabolização do fármaco e favorece o aumento da sua meia-vida. Há também um decréscimo no número de hepatócitos, de modo a ficar menos vascularizado, limitando as reações de biotransformação[5,6].

Durante o processo de envelhecimento ocorre uma mudança na composição corporal, há um aumento significativo do tecido adiposo em conjunto com a diminuição da massa hídrica corporal, que podem alterar o volume de distribuição de certos fármacos. Fármacos hidrofílicos podem apresentar volume de distribuição reduzido no idoso, com consequente aumento da concentração plasmática, ao passo que o volume de distribuição de fármacos lipofílicos, como os benzodiazepínicos, mostra-se elevado[8,9].

A distribuição da maioria dos fármacos se dá por ligação a duas proteínas plasmáticas, a albumina, principal fonte de ligação para fármacos de origem ácida, que no idoso doente encontra-se reduzida, aumento a fração livre destes fármacos gerando um potencial risco de toxicidade; e alfa1-glicoproteína ácida se encontra aumentada, sendo responsável pelo transporte de fármacos de origem básica, podendo desencadear uma diminuição da fração livre destes fármacos como por exemplo os anestésicos locais[10,11].

No envelhecimento há uma diminuição da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, pois os rins perdem até 30% de peso entre a idade de 30 a 90 anos, o que é refletido na perda de 60% dos glomérulos, além de atrofia tubular renal, fibrose intersticial e arteriolosclerose. Ocorre menor eliminação e aumento da meia-vida de fármacos excretados por filtração glomerular levando a um aumento dos níveis séricos deste, aparecendo sinais de toxicidade, especialmente em fármacos com uma margem terapêutica estreita, como digoxina, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), lítio, entre outros[8,9,12].

Os mecanismos sugeridos em relação às alterações farmacodinâmicas no idoso são: 1) alteração do número de receptores; 2) alteração na afinidade dos receptores; 3) alterações ao nível da transdução do sinal (alteração pós-receptor); e 4) enfraquecimento dos mecanismos de homeostasia devido à idade. As modificações na interação entre os fármacos e seus receptores, com consequente efeito final à ação do

medicamento. Os receptores alfa e beta adrenérgicos, muscarínicos da acetilcolina e receptores GABA são alguns receptores associados aos diferentes efeitos final apresentados por idosos à medicamentos[7, 13].

As alterações dos mecanismos homeostáticos explicam a sensibilidade a fármacos de ação central, como antidepressivos e benzodiazepínicos pode estar alterada pela redução do fluxo sanguíneo cerebral por ateromatose, podendo ser observados confusão mental, delírio ou rebaixamento do nível de consciência em pacientes idosos que os utilizam. Também a redução da responsividade do reflexo barorreceptor associada ao envelhecimento, os idosos podem apresentar hipotensão ortostática desencadeada pelo uso de anti-hipertensivos. Da mesma forma, há medicamentos com potencial para desencadear hipotermia, como psicofármacos, devido às alterações da termorregulação própria da idade avançada[8, 12,13].

Polifarmácia, problemas relacionados aos medicamentos e medicamentos inapropriados para idosos.

A maior prevalência de doenças crônicas entre os idosos, a utilização de serviços de saúde em várias especialidades simultaneamente, os tratamentos farmacológicos de longa duração e a automedicação podem levar à maior ocorrência de polifarmácia, que é o uso de múltiplos medicamentos simultaneamente[14, 15, 16].

A complexidade dos regimes terapêuticos e as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes do idoso são elementos que aumentam suas vulnerabilidades aos problemas relacionados aos medicamentos (PRMs), seja por reações adversas, seja por interações medicamentosas[17,18].

Os PRMs interferem na efetividade da farmacoterapia e podem comprometer a capacidade funcional dos idosos expostos à polifarmácia. Deste modo, são propostos critérios com o objetivo de listar os medicamentos potencialmente inapropriados (MPI) para os idosos, devido ao fato de que o risco inerente ao seu uso é tido como superior ao seu eventual benefício. Na prática clínica são adotados os critérios de Beers, STOPP-START, critérios MAI e critérios IPET e a não observância desses aspectos pode levar à ocorrência de erros de medicação[17,19,20].

O ato planejado e documentado realizado sobre o tratamento e/ou a ação sobre o paciente com o objetivo de encontrar uma solução para prevenir um resultado clínico negativo da farmacoterapia é denominada de intervenção farmacêutica (IF). Uma ferramenta eficaz na detecção e prevenção de eventos adversos, bem como na promoção da integração do serviço de farmácia à equipe multiprofissional, pacientes e seus familiares[21,22].

Atenção Farmacêutica, Farmácia Clínica e acompanhamento farmacoterapêutico.

A Atenção Farmacêutica (AF) é definida como a interação direta do farmacêutico com o paciente, no fornecimento responsável de terapia medicamentosa e não medicamentosa com o objetivo de alcançar resultados definidos que melhorem sua qualidade de vida. É preciso lembrar que o paciente é visto na sua totalidade, no contexto da sua clínica em conjunto com outros profissionais. Assim a AT está inserida na Farmácia Clínica, ciência que para envolve o processo pelo qual o farmacêutico coopera em conjunto com outros profissionais na concepção, implementação e monitoramento de um plano terapêutico para o paciente[21,23,24]

Um dos componentes da AT é o acompanhamento farmacoterapêutico. Esta prática envolve três funções principais: (1) identificação de PRMs reais e potenciais, (2) resolução de PRMs reais e (3) prevenção de potenciais PRMs[22,23]. Estas ações são caracterizadas pela abordagem dos medicamentos dos serviços de saúde, revisão das prescrições médicas, realização de visitas multiprofissionais e participação em discussões de casos reduzindo os riscos associados aos medicamentos, bem como para execução e aceitação das IF junto aos profissionais envolvidos

A presença do farmacêutico no âmbito hospitalar é fundamental para a identificação dos PRMs e resultados negativos associados à medicação (RNM) relevantes para clínica do paciente. Alcançam benefícios econômicos por auxiliar no manejo da doença, redução do tempo de internação e mortalidade. Garantem a segurança e a efetividade da terapia prescrita, com seu uso racional em equipes multidisciplinares, bem como a interação com seus familiares para que aceitação e otimização da terapêutica para que seja concluída [24,25].

Devem ser estimulados programas de Atenção Farmacêutica para uma melhor assistência ao paciente, que visem minimizar estes problemas, aumentando a possibilidade de resultados terapêuticos positivos[24,26].

Escore de risco terapêutico

O acompanhamento farmacoterapêutico é um processo contínuo, visando identificar e resolver PRMs. Tendo em vista a realidade no dimensionamento farmacêutico por leito hospitalar e considerando que a IF está relacionada à possibilidade de o profissional ter tempo para execução desta atividade, além de não comprometer do funcionamento de outras rotinas; é proposto uma ferramenta que visa selecionar os pacientes. A utilização de uma metodologia padronizada é um requisito essencial para a realização das IF, de acordo com as necessidades de acompanhamento, priorizando os pacientes expostos ao maior risco terapêutico[21,24].

As ferramentas da IF procuram identificar e assim pontuar os fatores envolvendo o uso seguro e racional de medicamentos. Deste modo, o Escore de Risco Terapêutico (ERT) é um instrumento ou ferramenta que permite selecionar os pacientes, priorizando os expostos ao maior risco terapêutico. Possibilita prestar maior assistência aqueles cuja doença de base ou fatores de risco relacionados à terapia possa elevar o risco de PRMs e exija cuidados farmacêuticos, de modo a gerenciar o tempo do profissional[27].

Considerando que a população idosa no Brasil convive com problemas de longa duração, utiliza frequentemente os serviços de saúde e se constitui como maior consumidora de medicamentos, o presente estudo propõe uma análise do ERT, possibilitando que este seja adaptado para selecionar o risco farmacoterapêutico de idosos considerando seus aspectos fisiológicos inerentes ao envelhecimento, da farmacoterapia e condições clínicas que podem influenciar na terapêutica.

METODOLOGIA

Escore de risco farmacoterapêutico de Martinbiancho

O Instrumento Escore de Risco Farmacoterapêutico de Martinbiancho (ERFM)[28] consiste em uma ferramenta de rastreio que visa fornecer um perfil farmacológico qualitativo a fim de elencar a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico do paciente. Apresenta oito itens e possui aplicação rápida, necessitando dos dados contidos em prontuário médico e breve entrevista em visita ao leito[28].

Procedimentos

Trata-se de um estudo metodológico de abordagem quantitativa, denominado Delphi convencional, com um mínimo de 10 juízes e no máximo de 30[29]. Foram seguidas as etapas organizadas da seguinte forma: 1) revisão da literatura; 2) análise do instrumento original e elaboração da versão preliminar adaptada do ERFM; 3) análise de juízes especialistas; 4) versão final do instrumento.

O objetivo principal da adaptação será manter as mesmas funções que o ERFM[28] avalia, com a adição e/ou modificação de critérios buscando o enfoque em condições peculiares ao envelhecimento tornando o instrumento adaptado para as necessidades dos pacientes geriátricos. Pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisas sob CAAE: 24596519.1.0000.5515.

Etapa 1: revisão da literatura

Realizou-se uma revisão da literatura nacional e internacional a respeito das particularidades do envelhecimento em relação ao uso de medicamentos, farmacocinética, farmacodinâmica, polifarmácia, risco de reações adversas a medicamentos e também a respeito da farmácia clínica e atenção farmacêutica. Tal revisão teve a finalidade de fundamentar as modificações e adições de alguns subtestes do ERFM[28].

Foram realizadas pesquisas de dissertações e teses nas bases de dados, Biblioteca digital de teses e dissertações – IBICT, Banco de Teses da CAPES, e artigos científicos consultados nas bases de indexação Scielo, LILACS, Medline, Science Direct e Pubmed com as palavras chaves: ‘farmacologia do idoso’ ‘acompanhamento farmacoterapêutico’ ‘polifarmácia’ ‘fisiologia do envelhecimento’ ‘atenção farmacêutica’, ‘farmácia clínica’ e ‘escore de risco terapêutico’. Além destes, foram consultados livros e capítulos de autores especialistas na área.

Etapa 2: análise do instrumento original e construção da versão preliminar adaptada do ERFM

Realizou-se a análise do ERFM[28] com enfoque nas necessidades de modificações de parâmetros para avaliação de pacientes geriátricos. Nesta etapa foi gerada a primeira versão do ERFM adaptado, demonstrada na tabela 1. A orientação para o preenchimento do formulário proposto se encontra na tabela 2.

Tabela 1. Formulário para aplicação e interpretação de pontuação de risco adaptado. Informações a serem consignadas: nome do paciente, registros clínicos, leito e data.

Condições do paciente		**Pontuação**
1- Paciente em uso de:	0-5 medicamentos	1
	6-10 medicamentos	2
	11-15 medicamentos	3
	16 ou mais medicamentos	4
2- Medicamentos endovenosos:	nenhum	0
	1-3	1
	4 ou mais	2
3- Medicamentos potencialmente perigosos	não	0
	1	1
	2 ou mais	2
4- Medicamentos potencialmente inapropriados para idosos	não	0
	1	1
	2 ou mais	2
5- Dispositivo para alimentação	não usa	0
	em uso de SNE, SNG, GTT, JT e OAT	1
	em uso de Nutrição Parenteral Total (NPT)	2
6- Idade do paciente	60 a 79 anos	1
	80 anos ou mais	2
7- Paciente apresenta injúrias renais e/ou hepáticas	sim	1
	não	0
8- Paciente apresenta problemas cardíacos e/ou pulmonares	sim	1
	não	0
9- Paciente apresenta imunossupressão e/ou é imunocomprometido:	sim	2
	não	0
10- Tempo de internação hospitalar	1-6 dias	0
	7-11 dias	1
	12 dias ou mais	2
11- Última data da internação anterior	tem menos de 30 dias	1
	tem mais de 30 dias	0
12- Em uso de prevenção para tromboembolismo	sim	0
	não	1
13- Unidade de procedência		
Pronto Socorro e Internação direta ( )	1-3 dias	0 para P.S. 1 para U.T.I.
Unidade de Terapia Intensiva ( )	4-6dias	0 para U.T.I. 1 para P.S.
***Escore* – somatória total dos itens 1 a 13:**		***n*** pontos
Aplicação do critério de monitoração		
12 pontos ou mais	Alto Risco: Paciente com fatores de risco elevado requerendo prioridade na monitorização.	
7- 11 pontos	Médio Risco: Paciente intermediário, necessita monitoramento, mas não em caráter de emergência.	
6 pontos ou menos	Baixo Risco: pacientes que devem ser somente observados e monitorados.	

Tabela 2. Orientação para preenchimento do formulário proposto

Critérios da classificação de risco para definição do monitoramento de idosos hospitalizados	
1- Número de medicamentos	Calcular o número de medicamentos orais e endovenosos (excluindo cremes e pomadas). Considerar todos os itens farmacoterapêutico; exceto dipirona, paracetamol, bromoprida e metoclopramida.
2- Medicamentos endovenosos	Calcular o número de itens endovenosos prescritos, incluindo itens de nutrição; excluindo dipirona, paracetamol, bromoprida e metoclopramida.
3- Medicamentos potencialmente perigosos	Medicamentos antineoplásicos, adenosina EV, adrenalina EV, Amicacina EV, Amiodarona EV, Atracúrio EV, Pancurônio EV, Cloreto de Potássio EV, Deslanosideo EV, Dexametasona EV, Diazepam EV, Dopamina EV, Dobutamina EV, Fenitoína EV/VO, Fentanil EV, Flumazenil EV, Gentamicina EV, Heparina EV, Hidrocortisona EV, Hidralazina EV, Insulina EV, Lidocaína EV, Metilprednisolona EV, Metoprolol EV, Midazolam E, Morfina EV, Naloxona EV, Nitroglicerina EV, Nitroprussiato EV, Noradrenalina EV, Prometazina EV, Rocurônio EV, Vancomicina EV, Warfarina VO.
4- Medicamentos Potencialmente Inapropriados para Idosos	Padronizados no hospital: Ácido acetilsalicílico (>150 mg/dia), Nifedipina, Biperideno, Espironolactona (>25 mg/dia), Metildopa, Clorpromazina, Amiodarona, Clonidina, Escopolamina, Diclofenaco, Dexametasona (> 3 meses), Digoxina (> 0,125 mg/dia), Midazolam, Prometazina, Hidrocortisona (> 3 meses), Fenobarbital, Haloperidol, Indometacina, Furosemida, Omeprazol, Lorazepam, Prednisona (>3 meses), Levomepromazina, Metoclopramida, Dexclorfeniramina, Cetoprofeno, Propafenona, Clonazepam, Metilpredinisona (>3 meses), Imipramina, Diazepam.
5- Dispositivos para alimentação	SNE (sonda naso-enteral) SNG (sonda naso-gastrica), GTT (gastrostomia), JT (jejunostomia) NPT (nutrição parenteral)
6- Idade do paciente	Necessidade de identificar o idoso jovem do longevo
7- Problemas renais e/ou hepáticos	Insuficiência renal aguda ou crônica, insuficiência hepática e / ou cirrose. Verificados em registros médicos.
8- Problemas cardíacos e/ou pulmonares	DPOC, ventilação mecânica (VM), fibrose cística, insuficiência cardíaca (aguda ou fração de ejeção ≤ 35%, choque cardiogênico, séptico, hipovolêmico. Verificados em registros médicos.
9- Imunossupressão e/ou imunocomprometido	TMO, hematologia, oncologia, com transplante, AIDS, neutropênico primário, pacientes com doença imune (doença reumática aguda). Verifique os registros médicos.
10- Tempo de internação hospitalar	Somas dos dias em que o paciente permanece internado na instituição independente da enfermaria/clínica.
11- Internação anterior	Identificação de fatores de agravos dos pacientes.
12- Prevenção de tromboembolismo	Critério de segurança do paciente em ambientes de saúde. Tempo de internação, idade e comorbidades são fatores de risco.
13- Unidade de procedência	Unidade na qual paciente ficou internado antes de chegar a enfermaria/clínica atual.

Etapa 3: análise de juízes especialistas em geriatria e gerontologia

Foram convidados a participarem do estudo profissionais da área da saúde: 1) Que atuam ou já atuaram diretamente com pacientes idosos nas áreas temáticas de: clínica médica, clínica cirúrgica, Unidade de Terapia Intensiva, Emergência e Urgência, Cuidados Paliativos e Oncologia, há no mínimo 2 anos; 2) Com interesse expresso em colaborar com o estudo através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido da pesquisa. O convite foi realizado via e-mail, link para o questionário on-line, com versão original e versão adaptada do instrumento.

Agora juízes, analisaram os parâmetros do instrumento em : 1) pouco relevante; 2) Relevante; 3) Muito relevante. Respondem também às seguintes perguntas: 1) A adaptação mostra-se adequada para aplicação em pacientes geriátricos? 2) Você sugere alguma modificação?

2.2.4. Etapa 4: Versão final do instrumento

Verificou-se a concordância, no que concerne à relevância dos itens, por meio do Índice de Validade de Conteúdo (IVC), calculado a partir da divisão do número de juízes que julgaram o item como adequado pelo número total de juízes. Para a avaliação global do instrumento, o cálculo foi realizado por meio da razão entre o número de itens considerados adequados pelos juízes e o número total de itens. Analisou-se ainda a confiabilidade da concordância da avaliação dos itens na avaliação dos juízes, utilizando-se o índice Kappa[30] indicado como complemento para o Índice de Validade de Conteúdo.

O critério de aceitação, foi estabelecido uma concordância >0,81 para o coeficiente Kappa e ≥0,85 para o IVC, tanto para avaliação de cada item, quanto para a avaliação geral do instrumento. Após a análise e possíveis modificações propostas pelos juízes, uma nova versão da adaptação do instrumento será construída, gerando a segunda versão do instrumento ERFM adaptado, sendo garantida sua validade aparente.

RESULTADOS

Cada questão foi avaliada individualmente por 21 profissionais qualificados da área da saúde. No que se refere à categoria profissional, 29% eram enfermeiros, 38% farmacêuticos, 14% médicos, 5% fisioterapeutas, 9% nutricionistas e 5% fonoaudiólogos. Inicialmente, o instrumento apresentou 13 itens contínuos sem a categorização em dimensões, embora correspondem a duas naturezas: uso de medicamentos e condições relacionadas ao paciente.

O grau de concordância foi verificado utilizando o índice Kappa[30]. De acordo com Viera e Garret (2005), o índice Kappa fornece uma taxa numérica do grau de concordância entre diferentes avaliadores. Segundo Landis e Koch (1977), a figura 1 apresenta os graus arbitrários de interpretação do índice Kappa.

Índice kappa	Grau de concordância
< 0,00	Fraco
0,00 – 0,20	Leve
0,21 – 0,40	Justo
0,41 – 0,60	Moderado
0,61 – 0,80	Substancial
0,81 – 1,00	Excelente (quase perfeito)

Figura 1. Interpretação do índice kappa.
Fonte: Landis e Koch (1977).

A Tabela 3 apresenta os resultados de índice Kappa obtido para cada item, na qual é possível observar alto grau de concordância para todos os itens (índice Kappa maior do que 0,81) com exceção dos itens 12 e 13 que obtiveram valores de índice igual a 0,62 e 0,74 respectivamente. No entanto, apesar dos valores obtidos, nota-se que ambos podem ser interpretados com grau substancial de concordância (Figura 1). Analisando a categoria de cada item, nota-se que das voltadas para o uso de medicamentos, três itens obtiveram 1,00 de grau de concordância (itens 1 a 3) e um obteve 0,90 (item 4). Os itens relacionados a pacientes também obtiveram altos valores de Kappa, sendo as maiores discrepâncias de concordância para os itens envolvendo a prevenção de tromboembolismo (item 12) e a unidade de precedência do paciente (item 13).

Tabela 3. Avaliação das questões elaboradas, Índice de Validade de Conteúdo e índice Kappa para verificar grau de concordância entre os avaliadores (total de avaliadores = 21)

Item	Classificação		Índice de Validade de Conteúdo	Índice Kappa
	Relevante	Pouco		
1	21	0	1,00	1,00
2	21	0	1,00	1,00
3	21	0	1,00	1,00
4	20	1	0,95	0,90
5	20	1	0,95	0,90
6	20	1	0,95	0,90
7	21	0	1,00	1,00
8	21	0	1,00	1,00
9	19	2	0,90	0,82
10	21	0	1,00	1,00
11	20	1	0,95	0,90
12	16	5	0,76	0,62
13	18	3	0,85	0,74
Índice de Validade de Conteúdo e Kappa geral:			**0,85**	**0,91**

DISCUSSÃO

Atualmente, a farmácia hospitalar é uma unidade clínico-assistencial, técnico e administrativo, onde o farmacêutico realiza atividades relacionadas à Assistência Farmacêutica, à produção, ao armazenamento, ao controle, à dispensação, à distribuição de medicamentos e correlatos às unidades hospitalares; bem como à orientação de pacientes internos e ambulatoriais visando sempre a eficácia da terapêutica, além da redução dos custos, voltando-se, também, para o ensino e a pesquisa, propiciando um vasto campo de aprimoramento profissional[31]. De acordo com a Lei 13.021/2014[32], no tocante a presença de farmacêutico durante todo o horário de funcionamento é estabelecida, para atividades clínicas para pacientes internados em unidades de baixa e média complexidade, um farmacêutico para cada unidade clínica com até 40 leitos. Em internados em unidades de alta complexidade, um farmacêutico para cada unidade clínica com até 30 leitos.

Visto ainda que para American Hospital Association (1999)[33], tem-se seguinte o parâmetro: cada paciente dia internado requer 0,32 hora de assistência farmacêutica. Então um hospital com 400 pacientes dia ajustado x 0,32 = 128 horas dia de assitência farmacêutica. De acordo com a provisão de 128 horas dia / 8 horas funcionário dia = 16 funcionários + 3 para índice de segurança técnica, são necessários 19 funcionários de farmácia para 400 pacientes por dia ajustado.

Tendo em vista a realidade no dimensionamento farmacêutico por leito e suas diversas atribuições no ambiente hospitalar e ainda considerando que a ocorrência e eficácia das IF realizadas são relacionadas à possibilidade do profissional ter tempo para execução desta atividade, sem comprometimento do funcionamento de outras rotinas[24] , é proposto e necessário uma ferramenta que visa selecionar os pacientes, de acordo com a necessidade de acompanhamento, priorizando os pacientes idosos expostos ao maior risco terapêutico.

Em uma revisão sistemática que analisou apenas estudos prospectivos observou que a prevalência de reações adversas a medicamentos (RAM) em internações hospitalares variou entre 0,16% a 15,7%, com uma média de 5,3% para todas as idades, sendo 10,7% para idosos[34].

Após analisar 9.793 internações hospitalares de idosos, registradas pelo Sistema de Internações Hospitalares do SUS, Paula et al. (2012)[34] concluíram que há uma tendência crescente dos problemas associados ao uso de medicamentos por idosos. Deste modo é importante o gerenciamento das atividades clínicas do farmacêutico para a população idosa.

Alshakrah et al. (2018)[27] em uma revisão sistemática, analisaram a existência de ferramentas de classificação de risco farmacoterapêutico de pacientes. De 17 escores encontrados na literatura, 10 são validados. Os estudos também variaram na medida em que visam diversas populações de pacientes

aplicáveis à sua configuração incluindo 5 para pacientes adultos (≥ 18 anos), 4 para pacientes pediátricos (<18 anos), e 1 para pacientes obstétricos, mostrando a necessidade da abordagem desses instrumentos para outras populações, como a de idosos.

O instrumento proposto obteve índice kappa de 0,91 para a idade, concordando com a necessidade de identificar o idoso jovem do longevo (80 anos ou mais). Considerando que a partir dos 50 anos de idade há um declínio funcionalidade orgânica de 1% ao ano, a perda funcional é progressiva e lentamente conduz alguma limitação, no entanto não o torna incapaz[36]. No trabalho realizado por NAGAI (2018), 287 idosos foram rastreados acerca de RAM e foi observada uma leve predominância de suspeitas de RAM em pacientes com mais de 80 anos.

É possível que os idosos que têm idade mais avançada apresentam mais comorbidades e, portanto, utilizem polifarmácia. Além disso, os idosos com idade mais avançada e comorbidades são excluídos dos ensaios clínicos. Assim, a escolha de tratamento para esses pacientes é extrapolada de pacientes mais novos, saudáveis ou de idosos robustos, aumentando o risco de aparecimento de RAM nos pacientes mais idosos[37].

A identificação de polifarmácia obteve a classificação de concordância *kappa* excelente. O número de medicamentos tem sido amplamente demonstrado que corresponde a uma importante causa de hospitalização, especialmente em idosos, prolongam o período de internação e seus custos, e podem até levar a óbito, cuja prevalência varia de 2% a 5% do total de pacientes com RAM. Embora constituam importante problema de saúde pública, não costumam ser adequadamente valorizadas e, com frequência, nem são diagnosticadas[38].

Os fatores de risco para a ocorrência de RAM mais descritos na literatura são: faixa etária, principalmente os extremos de idade (crianças e idosos); sexo; número de medicamentos utilizados, e o tipo de medicamento (estreito índice terapêutico, anticoagulantes orais, diuréticos), tabagismo; consumo de bebidas alcoólicas; número de comorbidades, determinadas doenças como hepatopatias e nefropatias e tempo de internação hospitalar[39]. Corroborando com o apresentado, o instrumento atende aos itens propostos para medicamentos de alta vigilância, hepatopatias e nefropatias, e tempo de internação hospitalar com grau de concordância kappa excelente e com IVC igual a 1,00.

Segundo um modelo de regressão logística múltipla aplicados por Passareli et. al. (2007)[38] em um estudo realizado em um período de 2 anos com 269 idosos hospitalizados, alguns dos fatores de risco significativos para RAM, foram o número de diagnósticos, o número de medicamentos e o uso de medicamento inapropriado para idosos. Lima et al. (2017)[40] em seu estudo realizado com uma população de 238 idosos institucionalizados também observou que o uso de MPI para idosos apresentou associação com a ocorrência de RAM de forma estatisticamente significativa, a maioria dos idosos que fazia uso de MPI, em 95,4% deles apresentou uma RAM.

O grau de concordância instrumento adaptado apresentou IVC e de Kappa excelentes. O escore de risco farmacoterapêutico é uma ferramenta de grande importância na monitorização contínua dos pacientes por meio da seleção de casos mais emergentes. A IF fica instrumentalizada, associadas a práticas como visitas multidisciplinares regulares no leito, de forma a avaliar a ocorrência ou mudança de sinais e sintomas, que possam estar relacionadas com a toma de determinados medicamentos. Salienta-se a necessidade de criação e validação de instrumentos confiáveis e que possam contribuir para ações e intervenções qualificadas na área da saúde.

REFERÊNCIAS

1. Brito MCC, Freitas CASL, Mesquita KO, Lima GK. Envelhecimento populacional e os desafios para a saúde pública: análise da produção científica. Rev. Kairós. 2013;16(2):161-178.

2. Miranda GMD, mendes ACG, da Silva ALA. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. Rev. bras. de geriatra. Gerontol. 2016;19(3):507-519. DOI: https://doi.org/10.1590/1809-98232016019.150140
https://doi.org/10.1590/1809-98232016019.150140

3. Camargos MCS, Alves LC. Implicações do envelhecimento populacional no sistema de saúde: uma análise da demanda e dos custos com internação hospitalar no SUS no estado de Minas Gerais em 1998. Anais; 2016:1-11. http://abep.org.br/~abeporgb/publicacoes/index.php/anais/article/download/1375/1339

4. Kernkamp CL, Costa CKF, Massuda EM, Silva ES, Yamaguchi MU, Bernuci MP. Perfil de morbidade e gastos hospitalares com idosos no Paraná, Brasil, entre 2008 e 2012. Cad. Saúde Pública. 2016;32(7) e00044115. DOI: https://doi.org/10.1590/0102-311X00044115311X00044115 https://doi.org/10.1590/0102-311X00044115

5. Vanzella, E. O impacto nos gastos com internações da população idosa, nas capitais brasileiras, em razão da migração da população idosa [tese]. João Pessoa: Centro de Ciências Exatas e da Natureza em Modelos de Decisão e Saúde da Universidade Federal da Paraíba, 2018. https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/13033

6. Guimarães S, Moura D, da Silva PS. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: Manual de Farmacologia e Farmacoterapia. 6.ed. Porto Editora; 2014.

7. Oliveira HSB de, Corradi MLG. Aspectos farmacológicos do idoso: uma revisão integrativa de literatura. Rev. Med. 2018;97(2):165-76. DOI: https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/140603 https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v97i2p165-176

8. Gorzoni ML, Passarelli MCG. Farmacologia e Terapêutica. In: Freitas EV, Py L, Gorzoni ML, Doll J, Cançado FAX. Tratado de geriatria e gerontologia, 4.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2018, cap.92 p.1015-1023 .

9. Claro da Cunha J, Faria LMO, Manchester T, Marins RB, Fortes FSA, Lannes WR. Farmacoterapia no idoso: uma abordagem multifatorial. Ciência Atual. 2018;11(1)2-11.

10. Teixeira JCFC. Farmacocinética geriátrica [tese]. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, 2015. https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5313/1/PPG_21409.pdf

11. Costa SC, Pedroso ERP. A prescrição de medicamentos para idosos internados em serviço de clínica médica: atualização. Ver Med Minas Gerais. 2011; 21(2):201-214.

12. Moura RKP. Farmacoterapia geriátrica: alterações fisiológicas e medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. Especialize On-line IPOG. 2017;1(14)6.

13. Mosca C, Correia P. O medicamento no doente idoso. Acta Farmacêutica Portuguesa. 2012;2(1)75-81.

14. Pereira KG, Peres MA, Iop D, Boing AC, Boing AF, Aziz M, et al. Polifarmácia em idosos: um estudo de base populacional. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2017;20:335-44. https://doi.org/10.1590/1980-5497201700020013

15. de Souza DM, de Souza LB, Lana GG, de Souza SM, Aguilar NC, Silva DR. USO INAPROPRIADO DE MEDICAMENTOS PELO IDOSO: POLIFARMÁCIA E SEUS EFEITOS. Pensar Acadêmico. 2018;16(2):166-78. https://doi.org/10.21576/rpa.2018v16i2.361

16. Romano-Lieber NS, Corona LP, Marques LFG, Secoli SR. Sobrevida de idosos e exposição à polifarmácia no município de São Paulo: Estudo SABE. Rev. Brasileira de Epidemiologia. 2019;21:e180006. https://doi.org/10.1590/1980-549720180006.supl.2

17. Carvalho MFC, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrão ML, et al. Polifarmácia entre idosos do município de São Paulo-Estudo SABE. Rev. Brasileira de Epidemiologia.

2012;15:817-27.
https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400013

18. Cabrera, M. Polifarmácia e Adequação do Uso de Medicamentos. In: FREITAS, EV; et al. Tratado de geriatria e gerontologia, 3.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2013, cap.93 p.1490-1497.

19. Bühler FV, Gonçalves CBC, do Amaral EB. Identificação de potenciais indicadores de risco para erros de medicação relacionados à farmacoterapia de idosos hospitalizados. Rev. Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano. 2015;12(2).
https://doi.org/10.5335/rbceh.v12i2.4589

20. Oliveira MG, Amorim W, Oliveira C, Coqueiro H, Gusmão L, Passos L. Consenso brasileiro de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos. Geriatr Gerontol Aging. 2016;10(4):168-81.
https://doi.org/10.5327/Z2447-211520161600054

21. Pereira LRL, Freitas O de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2008;44:601-12.
https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000400006

22. Ivama AM, Noblat L, Castro MS de, Jaramillo NM, Rech N. Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta. In: Consenso brasileiro de atenção farmacêutica: proposta. 2002. p. 24-24.

23.Olesen C, Harbig P, Buus KM, Barat I, Damsgaard EM. Impact of pharmaceutical care on adherence, hospitalisations and mortality in elderly patients. International journal of clinical pharmacy. 2014;36(1):163-71.
https://doi.org/10.1007/s11096-013-9898-1

24. Portela MP. Escore De Risco Terapêutico na Seleção de Pacientes para Acompanhamento e Análise Farmacoterapêutica em Unidade de Terapia Intensiva. Forataleza, Dissertação (Dissertação Em Ciências Farmacêuticas) - UFC. p. 1-11, 2017.

25. Viana S de SC, Arantes T, Ribeiro SC da C. Intervenções do farmacêutico clínico em uma Unidade de Cuidados Intermediários com foco no paciente idoso. Einstein (São Paulo). 2017;15:283-8.

26. de Consenso C. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Ars Pharmaceutica (Internet). 2007;48(1):5-7.

27. Alshakrah MA, Steinke DT, Lewis PJ. Patient prioritization for pharmaceutical care in hospital: a systematic review of assessment tools. Research in Social and Administrative Pharmacy. 2018;15(6):767-79.
https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.09.009

28. Martinbiancho JK, Zuckermann J, Vinhas M, Santos L dos, Jacoby T, Mahmud SD. Development of risk score to hospitalized patients for clinical pharmacy rationalization in a high complexity hospital. Latin American Journal of Pharmacy. 2011;30(7):1342-1347.

29. Marques JBV, Freitas D de. Método DELPHI: caracterização e potencialidades na pesquisa em Educação1. Pro-Posições. 2018;29:389-415.
https://doi.org/10.1590/1980-6248-2015-0140

30. Fleiss JL. Measuring nominal scale agreement among many raters. Psychological bulletin. 1971;76(5):378.
https://doi.org/10.1037/h0031619

31. SANTOS GAA dos. Gestão de farmácia hospitalar. São Paulo: Senac. 2006;

32. Brasil. Lei nº 13.021, de 8 de agosto de 2014. Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2014/Lei/L13021.htm>

33.Association AH, others. Hospital Statistics. Healthcare InfoSource. Inc, American Hospital Association, Chicago, IL. 1998;

34. Paula TC de, Bochner R, Montilla DER. Análise clínica e epidemiológica das internações hospitalares de idosos decorrentes de intoxicações e efeitos adversos de medicamentos, Brasil, de 2004 a 2008. Revista Brasileira de Epidemiologia. 2012;15:828-44. https://doi.org/10.1590/S1415-790X2012000400014

35.Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Annals of Pharmacotherapy. 2008;42(7-8):1017-25. https://doi.org/10.1345/aph.1L037

36. Moraes EN. Como preparar o sistema de saúde brasileiro para enfrentar o envelhecimento tendo em vista a mudança do perfil demográfico. Rev. Consensus, Volume 10, 2014. Disponível em <https://www.conass.org.br/consensus/como-preparar-o-sistema-de-saude-brasileiro-para-enfrentar-o-envelhecimento-tendo-em-vista-a-mudanca-do-perfil-demografico/>.

37. Nagai KL, Takahashi PSK, Pinto LM de O, Romano-Lieber NS. Uso de rastreadores para busca de reações adversas a medicamentos como motivo de admissão de idosos em pronto-socorro. Ciência & Saúde Coletiva. 2018;23:3997-4006. https://doi.org/10.1590/1413-812320182311.27022016

38. Passarelli MCG, Jacob Filho W. Reações adversas a medicamentos em idosos: como prevê-las. Einstein. 2007;5(3):246-51.

39. Carizio FAM. Reações adversas a medicamentos: incidência e fatores de risco em idosos internados em um centro de terapia intensiva [PhD Thesis]. Universidade de São Paulo;

40. Lima TAM de, Furini AA da C, Atique TSC, Di Done P, Machado RLD, Godoy MF de. Análise de potenciais interações medicamentosas e reações adversas a anti-inflamatórios não esteroides em idosos. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia. 2016;19:533-44.

RESUMOS DE PESQUISA

AVALIAÇÃO COMPARADA DOS DANOS TECIDUAIS INDUZIDOS PELOS VENENOS DAS COBRAS CORAIS MICRURUS CORALLINUS E MICRURUS DUMERILII CARINICAUDA EM RATOS E TRATAMENTO COM ANTIVENENO E VARESPLADIB 165

PERFIL CROMATOGRÁFICO E ENZIMÁTICO DOS VENENOS DE UM EXEMPLAR ADULTO E FILHOTES DE LACHESIS MUTA RHOMBEATA (SURUCUCU DA MATA ATLÂNTICA) 166

Pesquisa (ENAPI)
Comunicação oral on-line

UNIVERSIDADE DO OESTE PAULISTA - UNOESTE
Ciências Biológicas
Farmacologia

AVALIAÇÃO COMPARADA DOS DANOS TECIDUAIS INDUZIDOS PELOS VENENOS DAS COBRAS CORAIS MICRURUS CORALLINUS E MICRURUS DUMERILII CARINICAUDA EM RATOS E TRATAMENTO COM ANTIVENENO E VARESPLADIB

MATHEUS ZANUTTO GASPAR
ANA CAROLINA YABUNAKA
LUIS GUSTAVO GOMES LOBO
LUIZ HENRIQUE BOVI DE QUADROS
ELISÂNGELA OLEGÁRIO DA SILVA
JULIANA RUBIRA GEREZ
NELSON JORGE DA SILVA JR.
STEPHEN HYSLOP
ROSIMEIRE DA SILVA CARVALHO
RAFAEL STUANI FLORIANO

Varespladib (VPL) foi inicialmente desenvolvido para tratar distúrbios inflamatórios associados com altos níveis séricos de fosfolipase A2 (PLA2). VPL tem mostrado potencial como terapia de suporte ao antiveneno sobre efeitos PLA2-dependente produzidos por venenos de serpentes. M. corallinus e M. d. carinicauda são espécies de cobras corais geograficamente isoladas no sudeste e extremo norte do Brasil, respectivamente, e ocasionalmente causam acidentes em humanos. O soro bivalente anti-M. frontalis/M. corallinus (SAE) representa a única estratégia terapêutica para tratar acidentes com corais no Brasil. Avaliamos os danos teciduais induzidos pelo envenenamento sistêmico por M. corallinus e M. d. carinicauda em ratos e a eficiência de neutralização de VPL como terapia isolada ou associado ao SAE. Ratos Wistar (300-350 g) foram expostos aos venenos de ambas as espécies (1,5 mg/kg; i.m.) e subsequentemente tratados com SAE (razão SAE:veneno 1:1,5 'v/w'; i.p.) e VPL (1.3 mM; i.p.) como terapia isolada ou em associação. Os animais foram monitorados por 120 min e então eutanasiados (câmara CO2) e sujeitados à coleta de amostras teciduais de coração, pulmão, rim e fígado que foram processadas de acordo com o método padrão para histopatologia (CEUA/UNOESTE no. 6082 e 6321). Os venenos produziram discreta alteração de score lesional nos tecidos pulmonar e cardíaco, com SAE e VPL evitando eficientemente estas alterações; a associações destes agentes não produziu efeito protetor aditivo sobre estas alterações. Os venenos causaram moderado dano renal, com todos os tratamentos prevenindo efetivamente o aumento do score lesional renal pelo veneno de M. corallinus; apenas a associação de SAE e VPL produziu efetiva proteção do dano renal por M. d. carinicauda. Os venenos causaram acentuado dano hepático, com VPL sozinho prevenindo efetivamente o aumento do score lesional hepático pelo veneno de M. d. carinicauda; a associação destes agentes foi mais efetiva sobre o dano hepático por ambos os venenos. Os venenos de M. corallinus e M. d. carinicauda produziram alterações teciduais sistêmicas semelhantes, com o aumento do score lesional hepático sendo a principal alteração detectada. VPL sozinho mostrou ser mais efetivo sobre o dano renal, enquanto que a administração isolada de SAE foi eficiente somente sobre o dano renal por M. corallinus; a associação dos agentes produziu efeito sinérgico para prevenir as alterações hepática e renal. Órgão de fomento financiador da pesquisa: FAPESP (processo no. 2020/14191-6). Protocolo CEUA: 6082.

Pesquisa (ENAPI)
Comunicação oral on-line

UNIVERSIDADE DO OESTE PAULISTA - UNOESTE
Ciências Biológicas
Farmacologia

PERFIL CROMATOGRÁFICO E ENZIMÁTICO DOS VENENOS DE UM EXEMPLAR ADULTO E FILHOTES DE LACHESIS MUTA RHOMBEATA (SURUCUCU DA MATA ATLÂNTICA)

LAURA SOARES DE MORAES SANTOS
KRISTIAN A. TORRES BONILLA
JULIAN CAMILO GUZMAN VARÓN
NATHÁLIA DA COSTA GALIZIO
ANITA MITICO TANAKA AZEVEDO
NELSON JORGE DA SILVA JR.
STEPHEN HYSLOP
KAREN DE MORAIS ZANI
RAFAEL STUANI FLORIANO

Envenenamentos por Lachesis são caracterizados por manifestações clínicas como necrose local, miotoxicidade sistêmica, insuficiência renal, hemorragia, coagulopatia e hipotensão. O tratamento está condicionado ao uso de soros polivalentes e não existem estudos sistemáticos comparando as diferenças bioquímicas e toxicológicas de venenos oriundos de exemplares adultos e filhotes de Lachesis, tão pouco a eficácia dos antivenenos. Neste estudo, avaliamos o perfil cromatográfico e enzimático dos venenos de um exemplar fêmea adulta e sete filhotes de L. muta rhombeata, usando cromatografia líquida de alta performance de fase reversa (RP-HPLC) e espectrofotometria. Os venenos foram fracionados por um sistema RP-HPLC Shimadzu (Shimadzu, Tokyo, Japan), com o perfil de eluição sendo monitorado a 215 nm. As atividades enzimáticas dos venenos foram executadas em um leitor de placa SpectraMax340 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA), sendo determinadas as atividades para: fosfolipase A2 (PLA2), metaloprotease, serino protease, L-amino ácido oxidase (LAAO) e fosfodiesterase (PDE). O perfil cromatográfico do veneno obtido do exemplar adulto exibiu 17 picos majoritários, enquanto que os venenos de seis filhotes (F) exibiram entre 7 a 11 picos majoritários (=F1:7, F2:9, F3:10, F4:10, F5:11 e F6:11 picos); o filhote F7 exibiu os mesmos 17 picos majoritários vistos no exemplar adulto. Os venenos não diferiram quanto ao nível de atividade enzimática para PLA2, LAAO e PDE. A atividade enzimática para serino protease foi ~34% maior nos filhotes em relação ao exemplar adulto, enquanto que a atividade enzimática para metaloprotease foi ~76% menor nos filhotes em relação ao exemplar adulto; houve alta variação da atividade metaloprotease entre os filhotes que variou de 20 a 210 U/mg (=F1:40, F2:20, F3:90, F4:130, F5:210, F6:40 e F7:60 U/mg). As variações observadas nos aspectos cromatográficos e enzimáticos destes venenos permitem inferir que os venenos de filhotes de L. m. rhombeata possuem menos toxinas comparado ao exemplar adulto e são carentes de metaloprotease, embora igualmente ativos para outros grupos enzimáticos. Nota-se que os venenos de filhotes de L. m. rhombeata expressam menor quantidade de toxinas em relação ao exemplar adulto, porém as enzimas PLA2, LAAO e PDE são ativas nos filhotes à semelhança do exemplar adulto. No entanto, os venenos de filhotes carecem de metaloprotease e expressam mais serino protease em relação ao veneno do exemplar adulto. Órgão de fomento financiador da pesquisa: UNICAMP