UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

**Busca de reações adversas a medicamentos em pacientes
internados em Clínica Médica usando rastreadores**

Diana Carolina Cortés Salazar

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública para
obtenção do título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Serviços de Saúde Pública

Orientador: Profa. Dra. Nicolina Romano-Lieber

São Paulo

2016

Busca de reações adversas a medicamentos em pacientes internados em Clínica Médica usando rastreadores

Diana Carolina Cortés Salazar

**Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade
de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em Ciências**

Área de concentração: Política e gestão em saúde

Orientador: Profa. Dra. Nicolina Romano-Lieber

São Paulo

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Biblioteca/CIR: Centro de Informação e Referência em Saúde Pública
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
Dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Cortés Salazar, Diana Carolina

- Busca de reações adversas a medicamentos em pacientes internados em Clínica Médica usando rastreadores / Diana Carolina Cortés Salazar; orientadora Nicolina Silvana Romano-Lieber. -- São Paulo, 2016.
83 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2016.

1. Reações adversas a medicamentos. 2. Busca Ativa. 3. Rastreadores. 4. Clínica Médica. 5. Farmacovigilância. I. Romano-Lieber, Nicolina Silvana, orient. II. Título.

*Para mi familia y especialmente
para ella... por la felicidad de los momentos vividos
y por su ejemplo de incansable lucha y amor*

AGRADECIMENTOS

Este trabajo no habría sido posible sin la ayuda de muchas personas que estuvieron siempre apoyándome y que tomaron la decisión de acompañarme en este camino.

Muchas gracias a la Profesora Nicolina por aceptar emprender este reto juntas, por darme la oportunidad de conocer otras perspectivas, por su comprensión, apoyo y cariño en los momentos difíciles, por las conversaciones llenas de motivación, por las enseñanzas tanto académicas como de vida, por las correcciones y las críticas constructivas.

A la Faculdade de Saúde Pública y a la Universidade de São Paulo por acogerme. Gracias a todos los profesores de la facultad por el privilegio de estar en sus clases y por la constante inspiración.

A Patricia Takahashi, farmacéutica clínica y coordinadora del Grupo de Farmacovigilância por tantas “fosforilações”, por la paciencia y motivación para discutir todos los casos y por sus enseñanzas.

A la Profesora Eliane Ribeiro, por el apoyo, enseñanzas constantes y todas las contribuciones al proyecto.

A la Profesora Fabiola Giordani, que contribuyó continuamente con el proyecto, tanto desde la evaluación del proyecto inicial como en las recomendaciones realizadas al trabajo final.

Al Profesor Fredi Díaz por sus contribuciones continuas al trabajo final.

Al Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, muchas gracias, por la oportunidad de desarrollar este proyecto.

A todos los farmacéuticos y técnicos de la Divisão de Farmácia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, especialmente a Gustavo, Mônica, Altamir, Missai, Sandra y Malu, por las enseñanzas, el apoyo y motivación constante, por ser un ejemplo de entrega, amor y pasión por el ejercicio de la farmacia hospitalaria y la búsqueda constante por alcanzar cada vez estándares más altos.

A todos los profesionales de la División de Clínica Médica, a los médicos, a las enfermeras, técnicas y auxiliares administrativos, ejemplos de dedicación, pasión y compromiso por el cuidado del paciente, por toda su ayuda y apoyo para la finalización de este trabajo.

A todos los funcionarios del Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), especialmente al señor Eduardo por toda su ayuda.

A todas las personas que me acompañaron en este periodo e iluminaron mi vida con su amistad.

A mi familia, por el apoyo constante y el ejemplo de fuerza, templanza y trabajo duro.

A mi esposo, por caminar a mi lado, por las discusiones y reflexiones, por los consejos, por ofrecerme siempre palabras de apoyo y fuerza para asumir los desafíos.

Al Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) por el apoyo financiero para el desarrollo de este trabajo.

A todos los que directa o indirectamente me apoyaron y contribuyeron para la realización de este proyecto.

RESUMO

CORTÉS-SALAZAR DC. **Busca de reações adversas a medicamentos em pacientes internados em Clínica Médica usando rastreadores.** 2016. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Introdução: As reações adversas a medicamentos (RAM) seguem constituindo um problema importante dentro do âmbito hospitalar. Na clínica médica, as reações adversas apresentam-se com alta frequência, pois os pacientes recebem maior número de medicamentos e apresentam maior número de comorbidades. Portanto, são necessárias abordagens que permitam a detecção precoce dos eventos, de maneira que possam ser propostas intervenções que minimizem o dano ao paciente. A busca ativa de rastreadores, sendo estes, resultados alterados de exames laboratoriais, administração de medicamentos específicos e certos acontecimentos, tem se mostrado aplicável e efetiva para o monitoramento das reações adversas a medicamentos. **Objetivo:** Identificar reações adversas a medicamentos na enfermaria da Clínica Médica de um hospital de nível secundário a partir de rastreadores. **Métodos:** Desenvolveu-se um estudo de coorte prospectiva na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, sendo utilizada uma lista de 34 rastreadores. Pacientes maiores de 15 anos que permaneceram no mínimo 24 horas na enfermaria foram aleatorizados para compor a amostra. Em cada caso, foram coletadas, de forma cronológica, informações relacionadas aos medicamentos administrados, resultados de exames laboratoriais e a evolução médica. Todos os prontuários foram discutidos por profissionais de saúde, sendo avaliada a causalidade e a gravidade. Realizou-se uma análise univariada comparando pacientes com e sem RAM. Adicionalmente estudou-se o desempenho dos rastreadores usados. **Resultados:** No período de agosto de 2015 até abril de 2016 foram monitorados 116 pacientes. Identificaram-se reações adversas a medicamentos em 37,9% dos pacientes, sendo achadas 47 suspeitas de RAM em cada 1000 paciente-dia. Pacientes que apresentaram RAMs foram internados mais vezes em leitos classificados como alta-dependência, apresentaram maior duração da internação, maior número de medicamentos usados e menor grau de escolaridade. Em relação ao nível de gravidade, a maioria das suspeitas de RAM (49 eventos, 89,1%) foram classificadas como moderadas e afetaram o sistema gastrointestinal. Foram identificados 429 rastreadores. Os rastreadores que apresentaram melhor desempenho foram “menção da hipotensão”, “diminuição de plaquetas maior que 50%”, “administração de glicose hipertônica em 25 ou 50%” e “suspensão abrupta da medicação”. **Conclusão:** A aplicação prospectiva do método de rastreadores a uma coorte aberta de pacientes da clínica médica permitiu a identificação de suspeitas de reações adversas, a caracterização dos pacientes, as suspeitas, os medicamentos envolvidos e o desempenho dos rastreadores.

Palavras-chave: Reações Adversas a Medicamentos; Busca Ativa; Rastreadores; Farmacovigilância; Clínica Médica; Pacientes Internados.

ABSTRACT

CORTÉS-SALAZAR DC. [**Surveillance of adverse drug reactions in internal medicine inpatients using triggers**]. 2016. Dissertation - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Portuguese.

Introduction: Adverse drug reactions (ADRs) continues to represent a major problem at hospitals. In internal medicine wards, adverse drug reactions present high frequencies, as patients receive more medicines and have higher number of comorbidities. Therefore, approaches are needed that allow early detection of events, so, interventions could be proposed to minimize harm to patients. The active surveillance using triggers, which are, abnormal laboratory values, administration of specific drugs and certain events, has been proven applicable and effective for monitoring adverse drug reactions. **Objective:** To identify adverse drug reactions in the internal medicine ward of a secondary university hospital using triggers. **Methods:** a prospective cohort study was developed in the teaching hospital of the University of São Paulo, using a list of 34 sentinel words. Patients aged 15 years or more, who were hospitalized at least 24 hours, were randomized for the sample. For each case, information related to administered drugs, laboratory results and progress notes were collected chronologically. All charts were discussed by health professionals, assessing causality and severity. A univariate analysis was developed comparing patients with and without ADRs. Additionally, the performance of each trigger was studied. **Results:** In the period from August 2015 to April 2016, 116 patients were monitored. Adverse drug reactions were identified in 37.9% of patients, presenting a rate of 47 suspected ADRs per 1,000 patient-days. Patients who experience ADRs were frequently classified as nursing high dependency, had longer length of stay, lower education level and used larger number of medicines. Regarding to severity, most of the suspected ADRs (49 cases, 89.1%) was classified as mild and affected the gastrointestinal system. 429 triggers were identified. Triggers with high performances were "mention of hypotension", "platelets decrease greater than 50%," "administration of dextrose 25 or 50%" and "abrupt medication stop". **Conclusion:** The prospective surveillance using triggers in an open cohort of internal medicine inpatients allowed the identification of adverse drug reactions and the characterization of patients, drugs involved and triggers.

Keywords: Adverse Drug Reactions; Active Surveillance; Triggers; Pharmacovigilance; Internal Medicine; Inpatients.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	18
2.1	OBJETIVO GERAL	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3	MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1	DEFINIÇÕES	19
3.2	DELINEAMENTO E LOCAL DE ESTUDO	19
3.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO E AMOSTRA	20
3.4	FASE PRELIMINAR	22
3.4.1	Determinação e Ajuste dos Rastreadores	22
3.4.2	Estudo Piloto	25
3.5	COLETA DOS DADOS	26
3.5.1	Procedimento para a Obtenção dos Dados	26
3.5.2	Avaliação das Suspeitas de Reação Adversa a Medicamento	27
3.6	VARIÁVEIS DO ESTUDO	29
3.6.1	Variável Dependente	29
3.6.2	Variáveis Independentes	30
3.7	PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS	32
3.7.1	Análise Descritiva e Univariada	33
3.7.2	Cálculo da Incidência	33
3.7.3	Desempenho dos Rastreadores	34
3.8	ASPECTOS ÉTICOS	35
4	RESULTADOS	36
4.1	CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES	37
4.2	CARACTERIZAÇÃO DAS SUSPEITAS DE RAM E OS MEDICAMENTOS IMPUTADOS	41
4.3	CARACTERIZAÇÃO DOS RASTREADORES	46
5	DISCUSSÃO	50
5.1	CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES COM SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	50

5.2	CARACTERIZAÇÃO DAS SUSPEITAS DE RAM E OS MEDICAMENTOS IMPUTADOS	54
5.3	CARACTERIZAÇÃO DOS RASTREADORES	57
5.4	VIRTUDES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO	59
6	CONCLUSÕES	61
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
8	REFERÊNCIAS	63
	APÊNDICE 1- Planilha para a coleta de dados referentes à identificação do paciente e resultados de exames laboratoriais	69
	APÊNDICE 2- Planilha para a coleta de dados dos medicamentos administrados e dados das evoluções	70
	APÊNDICE 3- Planilha para consolidação dos rastreadores e as suspeitas de RAM	71
	APÊNDICE 4- Cálculo da proporção de ajuste segundo a prescrição	74
	ANEXO 1- Classificação de gravidade dos eventos (OPAS, 2011)	76
	ANEXO 2- Parecer 1002259	77
	ANEXO 3- Parecer 1027746	79
	ANEXO 4- Currículo Lattes resumido da orientanda	82
	ANEXO 5- Currículo Lattes resumido da orientadora	83

1 INTRODUÇÃO

A Farmacovigilância, como componente essencial dos programas de saúde pública, concebida como “a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado a medicamentos”¹(WHO, 2002), tem sofrido, ao longo do tempo, várias transformações.

No marco histórico mundial, situações catastróficas como o incidente com a talidomida e outros eventos relacionados ao uso dos medicamentos, têm questionado a eficiência dos sistemas de controle de medicamentos em cada nação. Entretanto, estas situações desafortunadas incentivaram o avanço da regulação de medicamentos e deixaram inestimáveis ensinamentos. Embora um sistema regulatório eficiente seja necessário para proteger as pessoas, o consumidor dependerá sempre do suporte e da cooperação dos profissionais de saúde (ROUTLEDGE, 1998).

Ratificando a ideia da necessidade de ações rápidas para a difusão da informação, na década de 60 do século passado, deu-se início ao desenvolvimento do Projeto de Monitoramento Internacional de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde. Este sistema promoveu a criação de redes colaborativas, que fortaleceriam a cooperação internacional nos dados de segurança de medicamentos, armazenando-os em uma base comum. Desta forma, foram também criadas redes de fluxo de informação ao interior dos países que articulassem os centros regionais com os órgãos nacionais e internacionais para a tomada de decisões (WHO, 2002).

No Brasil, uma referência importante foi a Política Nacional de Medicamentos, aprovada em 1998 (OPAS, 2002). Em 1999, foi criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, junto com ela, o Sistema Nacional de Farmacovigilância. Em 2001, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), instituiu a Rede Brasileira de Hospitais Sentinela, na qual cada hospital de ensino ou

¹ [The science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem]

de alta de complexidade tornou-se um observatório da segurança dos produtos comercializados², tendo a farmacovigilância como um dos seus eixos.

Em abril de 2013, o Ministério da Saúde institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente, por meio da Portaria MS/GM nº 529, promovendo a implementação de iniciativas em torno da segurança do paciente em diferentes áreas da assistência, organização e gestão de serviços de saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Dois meses depois, em julho de 2013, a ANVISA publicou a Resolução da Diretoria Colegiada Nº 36 (RDC 36), que institui ações de promoção da segurança do paciente, mediante a estruturação de um Núcleo de Segurança do Paciente em cada serviço de saúde, com a função de desenvolver um Plano de Segurança do Paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Nesse plano, entre outros objetivos, propõem-se estratégias para o uso e a administração de medicamentos de forma segura e instaura-se a responsabilidade da notificação de eventos adversos, envolvendo aqueles associados aos medicamentos, ao Sistema Nacional de Vigilância (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A farmacovigilância é uma atividade fundamental no âmbito hospitalar, em vista de a intervenção médica mais comum ser a prescrição de medicamentos. Adicionalmente, o uso de medicamentos surge de um processo multidisciplinar e de grande complexidade (ROZICH et al., 2003).

Um dos principais objetivos dos programas de farmacovigilância hospitalar, é a identificação de eventos adversos aos medicamentos (EAM), definidos como: “Qualquer dano resultante de intervenções médicas relacionadas a um medicamento”³ (WHO, 2014). Este termo tem sido recomendado, recentemente, para uso nos centros de farmacovigilância, com a finalidade de padronizá-lo com aqueles utilizados pelas organizações de segurança ao paciente.

Os eventos adversos a medicamentos, de acordo com a definição mencionada, compreendem tanto as reações adversas a medicamentos quanto os erros de medicação. Segundo a Organização Mundial da Saúde, as reações adversas a

² Histórico da Rede Sentinela. Texto extraído do artigo apresentado na página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária em [Http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Rede+Sentinela/Assunto+de+Interesse/Historico](http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Rede+Sentinela/Assunto+de+Interesse/Historico)

³ [Any injury resulting from medical interventions related to a drug]

medicamentos (RAM) são definidas como: “uma resposta nociva e não intencional que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade”⁴ (WHO,1969)”.

Por outro lado, os erros de medicação (EM) são definidos como:

Qualquer incidente prevenível que possa causar dano ao paciente ou que dê lugar a uma utilização inapropriada dos medicamentos, quando estes estão sob o controle de profissionais de saúde ou do paciente consumidor⁵(NCCMERP,2016).

Em conclusão, os dois conceitos buscam a identificação de dano, mas em diferentes condições de uso dos medicamentos.

Para obter uma estimativa da frequência dos eventos adversos a medicamentos nos hospitais, têm sido realizados vários estudos, tanto retrospectivos quanto prospectivos. Estes últimos, desenvolvidos desde 1960, têm separado duas populações de pacientes: aqueles que são admitidos ao hospital por causa das RAM (RAM na admissão) e aqueles que as experimentam enquanto estão internados no hospital (RAM durante a internação)(LAZAROU et al., 1998).

Com respeito a admissões associadas a reações adversas a medicamentos, na Europa, encontram-se vários estudos, que empregando diferentes métodos, registram estimativas desde 1,83%, na Holanda, (VAN DER HOOFT et al., 2006) até um máximo de 12,8%, na Grécia (ALEXOPOULOU et al., 2008).

Por outro lado, nos Estados Unidos, meta-análise de estudos prospectivos feita por LAZAROU et al. (1998) encontrou uma incidência acumulada global de reações adversas graves a medicamentos, ocorridas tanto na admissão quanto na hospitalização de pacientes, de 6,7% (IC 95%, 5,2%-8,2), enquanto a incidência de reações adversas a medicamentos fatais foi de 0,32% (IC 95%, 0,23%-0,41%).

Estimou-se que, em 1994, 106.000 pacientes hospitalizados (IC 95%, 76.000-135.000) faleceram por uma reação adversa a medicamento, colocando as reações adversas a medicamentos entre a quarta e sexta maior causa de morte nos Estados

⁴ [...as one which is noxious and unintended, and which occurs at doses used in man for prophylaxis, diagnosis or therapy]

⁵ [A medication error is any preventable event that may cause or lead to inappropriate medication use or patient harm while the medication is in the control of the health care professional, patient, or consumer...]

Unidos. No entanto, os resultados devem ser interpretados cautelosamente devido à heterogeneidade evidenciada nos estudos (KVASZ et al., 2000).

Em 2012, foi publicada meta-análise de estudos prospectivos de reações adversas a medicamentos durante a hospitalização, abrangendo estudos de diferentes continentes. Reportou-se uma estimativa global de frequência de reações adversas a medicamentos de 16,88% (IC 95%: 13,56-20,21%). No entanto, recomendou-se interpretação cuidadosa dos resultados, dada a presença de alta heterogeneidade, como a população e o tipo de serviço estudado e o método de identificação das reações (MIGUEL et al., 2012).

A falta de harmonização entre as definições usadas nos estudos gera grandes inconvenientes na comparação das estimativas resultantes entre os estudos e dificulta estabelecer uma noção global do impacto real dos eventos adversos a medicamentos na segurança dos pacientes (RISSATO et al., 2008).

Dado que a identificação de eventos adversos relacionados com medicamentos torna-se crítica para o desenvolvimento da segurança do paciente e a avaliação da efetividade de intervenções, têm sido propostas diversas abordagens, sendo agrupadas em métodos manuais, automatizados ou mistos (MURFF et al., 2003).

Dentro dos métodos manuais encontra-se a notificação voluntária estimulada ou não, que é amplamente usada devido à facilidade de implementação, baixo custo e identificação dos eventos de maior gravidade, em comparação com outros métodos (MEYER-MASSETTI et al., 2011). No entanto, este método está sujeito a viés de subnotificação, sendo difícil a determinação de estimativas acuradas do impacto global dos eventos utilizando este método (RESAR et al., 2003).

Outros métodos manuais são a observação direta, as entrevistas com pacientes ou profissionais de saúde envolvidos no atendimento e a revisão de prontuários (MURFF et al., 2003). A observação direta permite a identificação de um maior número de eventos, em comparação com outros métodos. No entanto, requer uma carga de trabalho grande em comparação com a notificação voluntária ou a revisão de prontuários, sendo utilizada geralmente em períodos curtos (MEYER-MASSETTI et al., 2011).

Com relação à aplicação de entrevistas a pacientes ou profissionais de saúde, este método tem sido usado no âmbito ambulatorial, dado que geralmente os prontuários de atendimentos ambulatoriais contêm menos informações, em comparação com os prontuários de pacientes internados. Este método tem sido catalogado como uma boa fonte de informação, que poderia permitir a identificação de eventos não detectáveis por outros métodos, mas requer também um consumo alto de recursos (MURFF et al., 2003).

Grande parte da informação epidemiológica, que descreve eventos clínicos relacionados com medicamentos, provêm de grandes estudos (com n maior ou igual a 15.000). Estudos, como os feitos por THOMAS et al. (2000) e MILLS (1978), usaram a revisão de prontuários para detectar eventos adversos, gerando boas estimativas da sua frequência. Embora a revisão de prontuários apresente boa sensibilidade, da mesma forma que a observação direta, demanda grandes recursos (MURF et. al, 2003).

É neste contexto que surge a ideia de utilizar “*triggers*”, sendo estes traduzidos como rastreadores, gatilhos ou palavras sentinela, para a identificação de eventos adversos nos prontuários. A primeira proposta foi feita por JICK (1974). Esta proposta foi logo aprimorada e automatizada, usando rastreadores eletrônicos integrados ao sistema de informação dos hospitais para identificação de eventos (CLASSEN et al., 1992).

Neste sistema, acontecimentos específicos como a prescrição de certos medicamentos, resultados alterados de exames laboratoriais ou a suspensão abrupta da medicação, serviam como sinais para o começo de uma revisão mais detalhada do prontuário na busca de algum EAM. Esta abordagem automatizada permite a realização de uma revisão rápida e em tempo real do prontuário para a identificação de eventos (REZAR et al., 2003).

Desenvolveram-se várias aplicações desta ferramenta. No entanto, a mais abrangente foi a proposta por ROZICH et al., em 2003, que se direcionaram a adaptar a ferramenta automatizada de CLASSEN et al (1992) a um método que pudesse ser aplicável na forma manual. Foi assim que a equipe propôs o “Trigger tool”, considerando a sua execução após treinamento breve, sem o uso de prontuários eletrônicos (REZAR et al., 2003).

Os autores reportaram a validação da consistência e acurácia da técnica, sugerindo que aumenta a taxa de detecção em 50 vezes, em comparação com os métodos tradicionais (ROZICH et al.,2003).

Segundo revisões sistemáticas, o método de rastreadores, comparado com a observação direta, não permite identificar maior número de eventos. Não obstante, permite examinar a frequência e tipos de eventos de maneira longitudinal, requer menos recursos que a revisão de prontuários e seu uso de forma não eletrônica o faz financeiramente praticável (MEYER-MASSETTI et al.,2011).

Adicionalmente, a realização da busca ativa de eventos, usando o método de rastreadores de forma prospectiva, resulta na identificação de eventos em tempo real, o que possibilita a execução de ações que possam prevenir ou mitigar o dano, enquanto o paciente está ainda internado (SZEKENDI et al.,2006).

Por outro lado, a utilidade do método de rastreadores depende fortemente da sua sensibilidade e especificidade, necessitando a sua adaptação ao ambiente no qual será aplicado (MEYER-MASSETTI et al.,2011).

Estudo prospectivo, de busca ativa de eventos adversos no ambiente hospitalar, reportou diferenças na frequência dos eventos entre unidades de atendimento. Sugerindo, portanto, que é preciso avaliar riscos específicos para a priorização e desenho das estratégias em cada serviço. Neste estudo, foram avaliadas clínicas médicas e cirúrgicas, unidades de terapia intensiva e serviço obstétrico. A clínica médica apresentou o maior número de eventos, mas também a maior proporção de pacientes com comorbidades (FORSTER et al., 2011)

Em concordância, estudos feitos na clínica médica têm mostrado que os pacientes atendidos recebem uma quantidade maior de medicamentos, têm internações mais prolongadas e apresentam reações adversas de maior gravidade (MOORE et al., 1998; LAGNAOUI et al.,2000; POURSEYED et al.,2009).

No Brasil, estudo conduzido para a identificação de reações adversas a medicamentos na área de Clínica Médica, concluiu que as reações adversas seguem sendo um problema importante dentro do âmbito hospitalar. Portanto, são requeridas abordagens que permitam a detecção precoce das reações adversas a medicamentos

e, dessa forma, possam ser propostas medidas de prevenção (CAMARGO et al., 2006).

Neste contexto, considerou-se que o desenvolvimento da busca ativa de reações adversas a medicamentos, na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, pode se configurar como um aliado estratégico na consolidação dos sistemas de vigilância, que auxiliem o desenho e a execução de intervenções e, como fim principal, contribuam com a segurança do paciente.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar suspeitas de reações adversas a medicamentos na enfermaria da Clínica Médica de um hospital de nível secundário a partir de rastreadores.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Propor uma lista de rastreadores e avaliar seu desempenho para a Clínica Médica do serviço pesquisado.

2.2.2 Realizar busca ativa de suspeitas de reações adversas a medicamentos em prontuários de pacientes internados em Clínica Médica.

2.2.3 Estimar a frequência e caracterizar as suspeitas de reações adversas quanto à gravidade.

2.2.4 Identificar as classes de medicamentos mais associadas às suspeitas de reações adversas nos pacientes internados na Clínica Médica.

2.2.5 Verificar fatores associados às suspeitas de reações adversas a medicamentos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DEFINIÇÕES

Para este trabalho, foram utilizadas as definições de EAM, RAM e EM, conforme consta na introdução. Neste trabalho, pesquisou-se apenas as suspeitas de reações adversas a medicamentos.

Com respeito ao dano, a WHO (2007, p. 9), considera-o como: “um prejuízo da estrutura ou função do corpo e/ou qualquer efeito deletério dele oriundo, incluindo doenças, injúria ou lesão, sofrimento, incapacidade ou disfunção e morte”⁶. De acordo com esta definição, o dano pode ser físico, social ou psicológico, no entanto, levando em consideração o delineamento deste estudo, examinou-se somente o dano físico relacionado ao uso de medicamentos.

Para fins deste trabalho, quando não foi observado dano no paciente, o evento foi considerado como evento potencial, devendo ser monitorado para identificar aumento na sua intensidade ou surgimento de futuro dano, relacionado ao evento.

3.2 DELINEAMENTO E LOCAL DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, no qual pacientes admitidos na clínica médica de um hospital universitário foram acompanhados durante toda a internação para a identificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos.

⁶ [Harm implies impairment of structure or function of the body and/or any deleterious effect arising there from, including disease, injury, suffering, disability and death, and may be physical, social or psychological]

Este estudo desenvolveu-se no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), hospital público que oferece atendimento de complexidade média, principalmente à Comunidade USP (estudantes, funcionários e dependentes) e à Comunidade de Butantã (moradores da região que compõe o Distrito de Saúde do Butantã). O hospital possui cerca de 175 leitos.

A enfermaria da clínica médica foi fundada em 1985 (HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP, 2016) e, atualmente, conta com um total de 35 leitos. Na clínica, a prescrição é elaborada pelo residente médico sob supervisão do médico assistente para um período de 24 horas, iniciando às 18h de cada dia. A segunda via da prescrição é avaliada todos os dias pela farmacêutica da clínica ou pelo residente de farmácia responsável, sob supervisão do Serviço de Farmácia Clínica da Divisão de Farmácia.

O Hospital Universitário da USP faz parte da Rede de Hospitais Sentinela da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A Gerência de Risco do hospital reúne as atividades de vigilância, tendo a Farmacovigilância como um dos seus eixos. O grupo de Farmacovigilância avalia as suspeitas de eventos adversos a medicamentos provenientes da notificação espontânea e da busca ativa de reações adversas a medicamentos.

3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO E AMOSTRA

A população do estudo incluiu pacientes com 15 anos ou mais, internados por mais de 24 horas na enfermaria da Clínica Médica do HU-USP, de agosto de 2015 até abril de 2016.

Foram excluídos do estudo:

1. Pacientes admitidos no hospital por suspeitas de reações adversas a medicamentos.

2. Pacientes com hipótese diagnóstica principal de câncer, pois, nesse caso, a relação risco-benefício do medicamento pode ser interpretada de forma distinta das enfermarias (ROZENFELD et al., 2009) devendo ser empregados critérios diferentes para a avaliação das reações adversas a medicamentos, dada a complexidade da condição clínica do paciente.

Somente o período de internação na enfermaria da clínica médica foi levado em consideração para a avaliação das suspeitas de reações adversas. No entanto, informações sobre o período prévio foram usadas para a identificação de pacientes cujo motivo de internação estava relacionado com uma suspeita de reação adversa e, adicionalmente, resultados de exames laboratoriais prévios foram usados para estimar o nível basal do paciente e avaliar o início das reações adversas suspeitas.

Cálculo amostral

O cálculo amostral foi feito usando-se o programa EPIDAT versão 4.1, com as seguintes especificações:

1. Estimativa da população: dado que o estudo foi prospectivo para um período de 6 meses de seguimento, utilizou-se a média dos registros de admissões mensais na clínica médica durante o ano imediatamente anterior à data de início da coleta dos dados (setembro de 2014 até agosto de 2015). Assim, estimou-se 534 pacientes como população envolvida.
2. Estimativa da proporção de pacientes com RAM: 14,6%, tomando como referência o trabalho de GIORDANI et al. (2014).
3. Precisão absoluta desejada de 5% e nível de confiança de 95%.

O cálculo amostral inicial resultou em 141 pacientes. No entanto, à medida que iam sendo coletados os dados foi evidenciado que a população que podia ser aleatorizada para a composição da amostra final, era menor que a população que havia sido estimada. Assim, foi feito um recálculo amostral usando-se o número de pacientes aleatorizados de agosto de 2015 até abril de 2016 (279 pacientes) e mantendo-se os demais parâmetros utilizados anteriormente. O recálculo amostral resultou em 114 pacientes, mas foram acompanhados 116 pacientes no total.

3.4 FASE PRELIMINAR

3.4.1 Determinação e Ajuste dos Rastreadores

Para a determinação e ajuste dos rastreadores, reviu-se a literatura e identificaram-se rastreadores usados em clínica médica para busca de eventos adversos a medicamentos. Após a identificação, realizaram-se reuniões com a Farmacêutica responsável pela Farmacovigilância no hospital, com o fim de ajustar os rastreadores à realidade local, considerando os medicamentos usados naquele serviço e os testes laboratoriais disponíveis no hospital.

Essa etapa resultou em uma lista de 56 rastreadores que foram discutidos e ajustados, estabelecendo-se uma lista final de 34 rastreadores, apresentados no Quadros 1, 2 e 3. A lista final incluiu 16 rastreadores de parâmetros laboratoriais, 10 relacionados à administração de medicamentos e 8 eventos específicos.

Quadro 1- Lista de rastreadores de exames laboratoriais utilizados para busca de reações adversas a medicamentos em Clínica Médica, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 até abril de 2016.

RASTREADOR AJUSTADO	RAM	FONTE
Tempo de tromboplastina parcialmente ativada >100 segundos	Anticoagulação sanguínea excessiva relacionada ao uso de heparina	Rozich et al. (2003)
Razão Normalizada Internacional (RNI) >2	Anticoagulação sanguínea excessiva relacionada ao uso de varfarina	Rozich et al., (2003). O nível de referência foi ajustado a 2 para aumentar sua sensibilidade.
Presença positiva de toxina de <i>Clostridium Difficile</i>	Colite relacionada ao uso de antibióticos	Rozich et al., (2003).
Nível sérico de potássio <3,5mg/dL ou >5mg/dL	Hipercalemia ou hipocalemia induzida por medicamentos	Forster et al., (2011). Os níveis de referência foram ajustados aos usados no hospital.

Quadro 1 (continuação) - Lista de rastreadores de exames laboratoriais utilizados para busca de reações adversas a medicamentos em Clínica Médica, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 até abril de 2016.

RASTREADOR AJUSTADO	RAM	FONTE
Glicose sérica <70 mg/dL e >200mg/DI	Hipoglicemia ou hiperglicemia associada ao uso de medicamentos	Szekendi et al. (2006). Os níveis foram ajustados.
Contagem de glóbulos brancos <4500/mm ³	Leucopenia associada ao uso de medicamentos	Rozich et al., (2003). O nível de referência foi ajustado ao usado no hospital
Diminuição de plaquetas >50%	Trombocitopenia induzida por medicamentos	Forster et al., (2011)
Contagem de eosinófilos >5% ou 1000/mm ³	Eosinofilia associada ao uso de medicamentos	Levy et al., (1999). Os níveis de referência foram ajustados aos usados no hospital
TGP >2 vezes o limite superior normal e TGO alterada	Injúria hepática induzida por medicamentos	Benichou, (1990)
Fosfatase alcalina >2 vezes limite superior normal		
Bilirrubina total >1mg/DI		
Nível de amilase no sangue >3 vezes o limite superior normal	Pancreatite induzida por medicamentos	Baillie, (2007)
Nível de lipase no sangue >3 vezes limite superior normal		
Nível sérico de magnésio <0,4mg/dL e >5,0mg/DI	Hipo ou hipermagnesemia associada ao uso de medicamentos	Forster et al., (2011)
Nível sérico de fósforo <0,4	Hipofosfatemia associada ao uso de medicamentos	Forster et al., (2011)
Alteração da creatinina fora do nível basal do paciente	Insuficiência renal associada ao uso de medicamentos	Rozich et al., (2003). O nível de referência foi ajustado para fora do basal.

Quadro 2- Lista de medicamentos rastreadores utilizados para busca de reações adversas a medicamentos em Clínica Médica, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 até abril de 2016.

RASTREADOR AJUSTADO	RAM	FONTE
Flumazenil	Sedação excessiva relacionada ao uso de benzodiazepínico	Rozich et al., (2003)
Naloxona	Sedação excessiva relacionada ao uso de opiáceos	Rozich et al., (2003)

Quadro 2 (continuação) - Lista de medicamentos rastreadores utilizados para busca de reações adversas a medicamentos em Clínica Médica, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 até abril de 2016.

RASTREADOR AJUSTADO	RAM	FONTE
Uso de antieméticos (droperidol associado, metoclopramida, ondansetrona, domperidona e dimenidrinato simples e associado)	Náusea e/ou vômito relacionada com medicamentos	Rozich et al., (2003)
Uso de antidiarreicos como Loperamida	Diarreia associada ao uso de medicamentos	Rozich et al., (2003)
Uso de agentes laxantes como Sena+Tamarindo+Alcaçuz, Lactulose, Bisacodil, Macrogol 3350+electrolitos, enema.	Constipação relacionada ao uso de medicamentos	Rastreador específico para o hospital
Poliestirenosulfonato de cálcio ou resina de troca iônica.	Hipercalcemia relacionada ao uso de medicamentos	Giordani et al., (2012)
Vitamina K	Anticoagulação excessiva por varfarina	Rozich et al., (2003)
Uso de Digoxina associado as manifestações clínicas de intoxicação (arritmia, bradicardia, náuseas, vômitos, anorexia, alterações visuais)	Intoxicação digitálica	Giordani et al., (2012)
Uso de Difenidramina, Desloratadina, Prometazina, Epinefrina, Hidroxizine e o uso de corticoides (hidrocortisona, metilprednisolona e prednisona)	Reações alérgicas relacionadas ao uso de medicamentos	Rozich et al., 2003. Ajustado aos medicamentos padronizados na instituição
Glicose Hipertônica 25% ou 50%	Hipoglicemia associada ao uso de medicamentos	Roque e Melo, 2010.

Quadro 3 - Lista de rastreadores de eventos específicos utilizados para busca de reações adversas a medicamentos em Clínica Médica, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 até abril de 2016.

RASTREADOR AJUSTADO	RAM	FONTE
Sedação excessiva, letargia, queda, sonolência e torpor, desconforto respiratório.	Sedação excessiva associada a medicamentos	Giordani et al.,2012
Rash, Erupção cutânea ou prurido.	Reações alérgicas relacionadas ao uso de medicamentos	Giordani et al.,2012
Náusea e/ou vômito	Náusea e/ou vômito relacionada com medicamentos	Forster et al.,2011
Menção de hipotensão	Hipotensão relacionada a medicamentos	Rastreador específico para o hospital
Menção de Flebite	Flebite associada ao uso de medicamentos	Rastreador específico para o hospital
Déficit auditivo	Ototoxicidade associada a medicamentos	Rastreador específico para o hospital
Suspensão abrupta da medicação	Reações adversas a medicamentos que requerem suspensão do tratamento	Giordani et al.,2012
Parada cardiorrespiratória ou manobra de cardioversão	Reações adversas relacionadas à parada cardiorrespiratória	Forster et al.,2011

Notas:

TGO: transaminase glutâmica oxalacética

TGP: transaminase glutâmica pirúvica

3.4.2 Estudo Piloto

Antes do início da coleta de dados, foi realizado um estudo piloto de duas semanas, com o fim de determinar o número de pacientes que poderiam ser monitorados diariamente, a aplicabilidade e as dificuldades dos instrumentos de coleta e o tempo disponível para consulta dos prontuários na enfermaria. Após o piloto, determinou-se o tempo médio necessário para a busca dos dados nos prontuários e

definiu-se uma meta de seguimento de 7 pacientes por dia, no mínimo três vezes por semana, levando-se em consideração a qualidade dos dados coletados.

3.5 COLETA DOS DADOS

3.5.1 Procedimento para a Obtenção dos Dados

A coleta dos dados foi realizada pela mestrandia, farmacêutica com experiência na área clínica, segundo o seguinte procedimento:

1. Avaliação dos critérios de inclusão no registro de admissões da Clínica Médica para a identificação de pacientes elegíveis. O registro de admissão, acessado no “Sistema de Informação de Paciente” do Hospital, contém o tipo de clínica, o leito, a história clínica do paciente, seu nome, a hipótese diagnóstica inicial, data e hora da admissão na clínica e duração da internação.
2. Para conformar a amostra, os leitos dos pacientes que cumpriram critérios de inclusão e estavam entre o primeiro e o terceiro dia da internação, eram aleatorizados, designando-se a cada leito um número aleatório entre 0 e 1, mediante a função aleatória no Programa Excel®, de acordo com proposta do *Pediatric Trigger Toolkit* (CHILD HEALTH CORPORATION OF AMERICA, 2007). Depois era feito um ordenamento ascendente ou descendente dos números gerados e era selecionado o número de leitos necessários para cumprir a meta diária de seguimento já definida.
3. Após o estabelecimento dos leitos selecionados era gerada uma planilha para cada paciente. Os dados eram coletados na seguinte ordem: primeiro, os resultados de exames laboratoriais no módulo de Serviço Auxiliar de Diagnóstico e Terapia (SADT) e a evolução da farmacêutica da clínica,

segundo, os dados da prescrição e folha de sinais vitais e, por último, os dados das evoluções médicas e da enfermagem.

A planilha utilizada compõe-se de três partes (Apêndices 1, 2 e 3). Na primeira parte, eram coletados os dados de identificação do paciente e os resultados de exames laboratoriais de forma cronológica. Na segunda parte, registrava-se o seguimento cronológico dos medicamentos utilizados durante a internação e as informações referentes à folha de sinais vitais, assim como, as anotações da evolução médica e da enfermagem. Na última parte, foram consolidados os dados sobre os rastreadores, a descrição da suspeita de reação adversa, os medicamentos suspeitos, outros fatores contribuintes e a avaliação de causalidade.

Para garantir a coleta em ordem cronológica e completa dos dados foi desenvolvido um *checklist* que foi preenchido diariamente e as dúvidas que surgiram dentro do processo foram posteriormente discutidas com a Farmacêutica responsável pela Farmacovigilância do hospital.

3.5.2 Avaliação das Suspeitas de Reação Adversa a Medicamento

Cada suspeita de RAM foi estudada com o fim de verificar a presença de dano, os medicamentos suspeitos, segundo a relação temporal, e possíveis fatores contribuintes relacionados com a condição clínica do paciente. O processo é apresentado na Figura 1.

Para a avaliação da plausibilidade, foram consultadas informações na literatura científica sobre as propriedades dos medicamentos, interações medicamentosas e citações relacionadas com o evento, nas bases de dados *online* Micromedex e Medline, usando, para este último, a busca livre na Pubmed. Informações adicionais, sobre fatores contribuintes relacionados com a condição clínica do paciente, foram consultadas no software Uptodate®.

Figura 1- Procedimento usado para a identificação de uma suspeita de reação adversa em pacientes internados na Clínica Médica, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, de agosto de 2015 até abril de 2016.

A avaliação de causalidade foi realizada utilizando-se o Algoritmo de Naranjo. Este algoritmo permite estimar a força da relação causal entre o evento e o medicamento, tendo como resultado uma relação não classificável, duvidosa, possível, provável ou definitiva, dependendo da avaliação de critérios estabelecidos (NARANJO et al., 1981).

A avaliação de gravidade foi realizada utilizando-se a classificação da Organização Pan-Americana da Saúde (2011), apresentada no Anexo 1.

Todos os casos foram discutidos com a farmacêutica responsável pela Farmacovigilância do hospital e, quando identificada uma suspeita de reação adversa, o caso foi reportado ao Grupo de Farmacovigilância do HU-USP para as providências necessárias.

A avaliação do dano mensurável, nas suspeitas de reações adversas sinalizadas por resultados alterados de exames laboratoriais, demandou estabelecer a interpretação da definição de dano a ser usada. Para tanto, foi determinado que:

1. Nos casos de alteração do nível sérico de eletrólitos, só foram consideradas suspeitas de reações adversas a medicamentos, aqueles que apresentaram evidência de repercussões clínicas. Por exemplo, no caso do potássio sérico, foram avaliados a ocorrência de alterações eletrocardiográficas ou sintomas associados.
2. Com respeito às variações no nível de creatinina e das enzimas hepáticas considerou-se que estes dois parâmetros podem refletir alterações da função renal ou hepática, respectivamente, e, portanto, estas alterações foram entendidas como dano.
3. Considerou-se que a diminuição de 50% no nível das plaquetas reflete uma alteração na função plaquetária, sendo considerado como dano. Adicionalmente, no caso da Heparina, a ocorrência de trombocitopenia mediada por anticorpos, pode desencadear uma ação pró-trombótica que aumenta o risco de morte ou sequelas graves para o paciente (SALTER et al., 2016).

3.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

3.6.1 Variável Dependente

A variável dependente foi a identificação de uma suspeita de reação adversa a medicamentos.

3.6.2 Variáveis Independentes

As variáveis independentes estudadas foram divididas em três grupos: variáveis sociodemográficas e características da internação dos pacientes, características das suspeitas e dos medicamentos envolvidos, e características dos rastreadores.

O grupo das variáveis sociodemográficas se compõe de:

- Idade: foi calculada em anos, a partir do registro da data de nascimento e a data correspondente a metade da internação.

- Gênero: masculino, feminino ou outros

- Raça/cor da pele: branco, e não branco.

- Grau de escolaridade: até nível fundamental incompleto e nível fundamental completo ou mais.

- Procedência: segundo o código determinado pelo Serviço de Atendimento Médico e Estatística (SAME) do Hospital, entre os quais estão a) proveniente do Sistema Único de Saúde (SUS) principalmente da região de Butantã, b) autorizado por interesse médico, c) aluno ou funcionário USP.

- Ocupação: segundo especificado no prontuário.

- Hipótese diagnóstica na admissão segundo especificado no registro de pacientes, codificada segundo o Código Internacional de Doenças, décima edição - CID-10.

- Condição da alta: Alta residência; transferência para outra clínica; transferência para outro hospital e óbito.

- Enfermaria de alta dependência: variável binária (sim ou não) que responde se o paciente esteve em algum momento na enfermaria de alta dependência. A categoria de alta-dependência faz parte do Sistema de Classificação de Pacientes (SCP) de FUGULIN et al. (2005) desenvolvido e utilizado na clínica médica do HU-USP. Este sistema de planejamento e gerenciamento dos recursos, estima as

necessidades diárias dos pacientes e os classifica em 5 categorias de acordo com o grau de dependência e a complexidade da assistência de enfermagem requerida. A categoria de alta dependência inclui pacientes crônicos, clinicamente estáveis, que apresentam total dependência das atividades da enfermagem para o atendimento das necessidades humanas básicas (TSUKAMOTO, 2010).

-Tempo de seguimento: foi calculado levando em consideração a data e hora da admissão na enfermaria da clínica médica e a data e hora da alta do paciente. Nos casos em que os pacientes se ausentaram da enfermaria para a realização de procedimentos especializados em outros hospitais ficando o leito reservado para a volta do paciente, a duração de tempo que permaneceram fora foi omitido do cálculo.

-Para mensurar a exposição aos medicamentos utilizaram-se duas estimativas: foi calculada a média do número de medicamentos usados por dia e o número de diferentes medicamentos usados durante a internação, excluindo soros de manutenção e eletrólitos.

-O índice de Charlson, desenvolvido por CHARLSON et al. (1987), foi calculado como alternativa de ajuste da gravidade do paciente na identificação de reações adversas a medicamentos. Para o cálculo, foi usada a codificação das morbidades de Charlson usando CID-10, desenvolvidas por MARTINS e BLAIS (2006), que foram constatadas no diagnóstico na admissão e nas comorbidades que foram registradas ao longo da internação para cada paciente.

Dentre grupo de variáveis relativas às suspeitas de RAM e aos medicamentos relacionados, foram pesquisados:

-Descrição da suspeita de RAM identificada em cada caso

-Data do início e descrição da suspeita, segundo registrado no prontuário.

-Avaliação de gravidade, segundo a classificação da OPAS (2011): leve, moderada ou grave.

-Medicamentos suspeitos, classificados segundo o primeiro e o segundo nível da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) (WHO, 2016).

-Avaliação de causalidade (NARANJO et al., 1981): duvidosa, possível, provável ou definitiva.

Dentre grupo de características dos rastreadores, foram coletados:

-Nome do rastreador: De acordo com a lista já mencionada ou suspeita identificada sem rastreador.

Cabe esclarecer que, para a identificação do rastreador “Suspensão abrupta da medicação” foram usadas as recomendações feitas por GIORDANI et al. (2012). Portanto, não foi considerado como suspensão abrupta: a mudança de dose, da via de administração ou do número de doses/dias, o medicamento prescrito “se necessário” não sendo administrado, o final de tratamento ou a falta do medicamento na farmácia.

Da mesma forma para a identificação do rastreador “Sedação excessiva, letargia, queda, sonolência e torpor, desconforto respiratório”, foram considerados os casos nos quais a menção de sonolência foi registrada no prontuário pelo menos duas vezes em um período de 24 horas (GIORDANI et al., 2012).

-Número de rastreadores por prontuário

3.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Todos os dados foram digitados diretamente na planilha de cada paciente. Para minimizar erros de digitação e facilitar o preenchimento, variáveis categóricas foram validadas usando a ferramenta de Excel® “Validação dos dados” mediante a criação de lista específicas de possíveis valores. Por exemplo, para a variável “condição na alta” foi criada uma lista de possíveis valores que continha: alta residência, transferência para outro hospital, transferência para outro serviço e óbito. Para o preenchimento bastava escolher uma das opções.

Para a análise dos dados utilizaram-se os softwares Excel® e Stata® versão 13.

3.7.1 Análise Descritiva e Univariada

As variáveis quantitativas foram expressas usando a média com o correspondente desvio padrão e as variáveis qualitativas em frequência relativa e absoluta. Para avaliar a distribuição normal dos dados foram utilizados tanto métodos gráficos quanto métodos quantitativos.

Para todos os testes foi considerado um nível de significância de 5%, quer dizer que era rejeitada a hipótese nula quando o valor de $p < 0,05$.

A verificação da distribuição normal foi realizada utilizando-se o teste de Shapiro-Wilk. Para pesquisar associações univariadas entre a identificação ou não de uma suspeita de reação adversa a medicamentos e variáveis sociais ou características da internação, foram empregados os testes t de student, o Qui-quadrado e o exato de Fisher, quando apropriado.

3.7.2 Cálculo da Incidência

O cálculo de incidência de suspeitas de RAM foi desenvolvido de duas formas:

1. Como proporção, no qual o número de pacientes que apresentaram pelo menos uma suspeita de RAM foi dividido pelo número de pacientes estudados.
2. Como taxa de incidência total, utilizando-se o número de suspeitas de EAM identificadas dividido pelo número de paciente-dia de seguimento.

O número de paciente-dia foi calculado como a somatória do tempo de seguimento de cada indivíduo estudado, desde a sua admissão na enfermaria da clínica médica até sua alta.

3.7.3 Desempenho dos Rastreadores

Para a avaliação do desempenho dos rastreadores, foram utilizados os indicadores propostos por GIORDANI et al. (2012).

O primeiro indicador refere-se à carga de trabalho, medida pela frequência com a qual o rastreador foi identificado, sendo calculado como:

$$(1) \left(\frac{\text{Número de registros de cada rastreador}}{\text{Número de prontuários avaliados}} \times 100 \right)$$

O segundo indicador estima a capacidade de cada rastreador de sinalizar uma suspeita de reação adversa a medicamentos, sendo calculado da seguinte maneira:

$$(2) \left(\frac{\text{Número total de EAM encontradas utilizando cada rastreador}}{\text{Número de prontuários avaliados}} \times 100 \right)$$

O terceiro componente expressa o rendimento do rastreador, sendo calculado dividindo-se (2) por (1).

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, segundo o Parecer 1.002.259, de 27 de março de 2015 (Anexo 2), e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (CEP-HU/USP), segundo o Parecer 1.027.746, de 17 de abril de 2015 (Anexo 3).

4 RESULTADOS

Foram acompanhados 116 pacientes internados na Clínica Médica. A distribuição dos pacientes segundo os critérios de inclusão e exclusão, o número de rastreadores encontrados e as suspeitas de RAM que eles identificaram são ilustrados na Figura 2.

Figura 2- Distribuição de prontuários, rastreadores e suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) em pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 e abril de 2016.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

As características das 279 admissões elegíveis foram estudadas, como mostrado no Apêndice 4. Ao comparar os não selecionados na amostra e aqueles que foram escolhidos aleatoriamente para compor este conjunto, não foram achadas diferenças significativas.

As 116 internações avaliadas entre agosto de 2015 e abril de 2016, totalizaram 1170 pacientes-dia. As internações corresponderam a 115 pacientes, sendo que 1 paciente teve duas internações que foram consideradas independentes.

As características dos pacientes são apresentadas na Tabela 1. A média de idade dos pacientes foi de 61 anos ($DP=18,3$), sendo que 56,0% tinha idade acima de 60 anos e metade dos pacientes pertencia ao gênero feminino. Também é apresentada a associação das características sociodemográficas dos pacientes pertencentes à amostra com a identificação de suspeitas de reações adversas.

Na análise univariada apresentada, apenas a duração da internação, leito de alta-dependência, número de diferentes medicamentos usados na internação e grau de escolaridade, mostraram-se associadas à identificação de uma suspeita de RAM. Desta forma, sugere-se que a identificação de uma suspeita de reação adversa a medicamentos associa-se com internações mais longas, maior número de medicamentos usados, menor grau de escolaridade e maior dependência na assistência da enfermagem.

Tabela 1- Análise da associação entre variáveis sociodemográficas e características da internação de pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo e suspeita de reações adversas a medicamentos, agosto de 2015 a abril de 2016.

	Amostra total (N=116)		Suspeita de RAM		p-valor ^a
	N	%	Não (N=72) %	Sim (N=44) %	
Idade (anos)					0,766
15 - 50	30	25,9	70,0	30,0	
51 - 59	21	18,1	57,1	42,9	
60 - 75	38	32,8	60,5	39,5	
76 – 95	27	23,3	59,3	40,7	
Gênero					0,444
Feminino	58	50,0	58,6	41,4	
Masculino	58	50,0	65,5	34,5	
Raça/Cor da pele					0,194
Branco	77	66,4	66,2	33,8	
Não branco	39	33,6	53,9	46,2	
Grau de escolaridade (n=114)					0,006
Até fundamental incompleto	65	57,0	52,3	47,7	
Fundamental completo ou superior	49	43,0	77,6	22,5	
Procedência					0,825
SUS Butantã	55	47,4	60,0	40,0	
Autorizado por interesse médico	20	17,2	61,9	38,1	
Outros	41	35,3	65,9	34,1	
Ocupação					0,826
Aposentado	41	35,3	63,4	36,6	
Do lar	28	24,1	57,1	42,9	
Outras	47	40,5	63,8	36,2	
Condição da alta					0,459
Alta hospitalar	97	83,6	61,9	38,1	
Transferido	14	12,1	71,4	28,6	
Óbito	5	4,3	40,0	60,0	

Tabela 1 - Análise da associação entre variáveis sociodemográficas e características da internação de pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo e suspeitas de reação adversa a medicamentos, agosto de 2015 a abril de 2016.

Continuação

	Amostra total (N=116)		Suspeita de RAM		p-valor ^a
	N	%	Não (N=72) %	Sim (N=44) %	
Internação em leitos de alta-dependência					0,008
Não	73	62,9	71,2	28,8	
Sim	43	37,1	46,5	53,5	
Índice de Charlson					0,149
0	21	18,1	76,2	23,8	
1 - 2	63	54,3	63,5	36,5	
3 – 8	32	27,6	50,0	50,0	
Média diária de medicamentos^b					0,885
1-5,8	59	50,9	62,7	37,3	
5,9 ou mais	57	49,1	61,4	38,6	
Duração da internação (média, dp)	10,1(6,9)		8,5(6,0)	12,7 (7,5)	0,001*
Número de medicamentos usados (média, dp) (Min: 1 Max: 28)	11,6(5,17)		10,3(4,4)	13,7(5,6)	0,0012*

Notas:

^a Para as variáveis categóricas foi usado o teste Qui-Quadrado e a Exata de Fisher

^b Utilizando a média (5,9) como ponto de corte.

*O valor de p refere-se ao teste t de student

dp: desvio padrão

Como parte da análise dos dados foram testadas as relações entre as variáveis que resultaram significantes na análise univariada. Dessa maneira, achou-se que pacientes internados em leitos de alta-dependência apresentaram maior duração da internação ($p= 0,0196$), maiores índices de Charlson ($p=0,0425$), menor grau de escolaridade ($p<0,001$) e usaram um maior número de medicamentos durante a internação ($p<0,001$). Achou-se uma correlação de 0,50 entre o número de medicamentos e a duração da internação.

Adicionalmente, os pacientes que apresentaram uma duração da internação maior à média (10 dias), apresentaram uma média do índice de Charlson significativamente maior ($p < 0,05$), comparados com os que apresentaram internações menores.

Na amostra, as principais hipóteses diagnósticas na admissão foram “doenças do aparelho circulatório” seguidas por “doenças do aparelho respiratório” e “algumas doenças infecciosas e parasitárias” (Tabela 2).

Tabela 2- Hipóteses diagnósticas na admissão dos pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 a abril de 2016, segundo a presença de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM).

Hipótese diagnóstica na admissão*	TOTAL N (%)	Suspeita de RAM	
		Sim (%)	Não (%)
Doenças do aparelho circulatório	44 (37,9)	65,9	34,1
Doenças do aparelho respiratório	29 (25,0)	62,1	37,9
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	14 (12,1)	50,0	50,0
Doenças do aparelho geniturinário	12 (10,3)	75,0	25,0
Outros	17 (14,7)	52,9	47,1
TOTAL N (%)	116 (100,0)	62,1	37,9

* Classificação Internacional de Doenças – CID-10

4.2 CARACTERIZAÇÃO DAS SUSPEITAS DE RAM E OS MEDICAMENTOS IMPUTADOS

Foram identificadas 55 suspeitas de RAM em 44 prontuários, resultando numa incidência de 47,4 suspeitas de RAM por 100 pacientes e 47,0 suspeitas de RAM em cada 1000 paciente-dia. A proporção de pacientes com suspeitas de RAM foi 37,9%.

Em nove pacientes foram identificadas mais de 1 suspeita de reação adversa a medicamentos, sendo que dois deles apresentaram três eventos.

Dentre as suspeitas de RAM identificadas, 4 não foram sinalizadas por rastreadores:

- 1) taquicardia relacionada ao uso de fenoterol, solução para inalação, na qual foi diminuída a dose;
- 2) imunossupressão relacionada ao uso de prednisona, que promoveu a infecção pelo vírus do Herpes Zoster;
- 3) colite relacionada com o uso de piperacilina com tazobactam, com exame negativo para presença da toxina de *C. Difficile* nas fezes e
- 4) delirium relacionado ao uso de metilprednisolona.

A identificação de mais de 1 rastreador, que sinalizou o mesmo evento, apresentou-se em 9 casos. Em três dos casos, náusea e/ou vômito foi sinalizada tanto pela menção de náusea e/ou vômito na evolução quanto pelo uso de antiemético. Em dois casos, a suspeita de trombocitopenia induzida por heparina foi sinalizada tanto pela diminuição de mais de 50% na contagem de plaquetas quanto pela suspensão abrupta da heparina.

Em relação ao nível de gravidade, a maioria das suspeitas de RAM (49 eventos, 89,1%) foi classificada como moderada, 3 (5,5%) como leves e 3 (5,5%) como graves. Essas últimas foram bradicardia, taquicardia e hipotensão.

Como se mostra na Tabela 3, as suspeitas de RAM mais frequentes afetaram o sistema gastrointestinal. Nestas, apresentaram-se 16 casos (29,1%) de constipação,

sendo que sinvastatina e codeína foram relacionados mais vezes, e 7 casos (12,7%) de náusea e/ou vômito, sendo atribuídos, em duas ocasiões, ao uso de tramadol.

Tabela 3- Suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) e medicamentos imputados identificados em pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 a abril de 2016, segundo a gravidade.

Descrição da suspeita RAM	N	%	Medicamentos imputados	Gravidade
Constipação	16	29,1	Sinvastatina, Codeína, Tramadol, Morfina, Gabapentina-Metadona, Diazepam, Levofloxacino, Raltegravir, Omeprazol, Losartan, Ondansetrona.	Moderada
Náuseas e/ou vômito	7	12,7	Tramadol, Morfina, Óleo Mineral, Omeprazol-Sinvastatina, Levofloxacino.	Leve Moderada
Hipoglicemia	5	9,1	Insulina	Moderada
Trombocitopenia	4	7,3	Heparina, Trimetoprima+Sulfametoxazol	Moderada
Hipotensão	3	5,5	Atenolol+Captopril, Atenolol	Moderada Grave
Alteração da função renal (nefrite intersticial aguda)	2	3,6	Furosemida, Oxacilina	Moderada
Elevação das enzimas hepáticas	2	3,6	Sinvastatina, Atorvastatina	Moderada
Sangramento	2	3,6	Heparina	Moderada
Sonolência	2	3,6	Baclofeno, Metoclopramida	Moderada
Taquicardia	2	3,6	Fenoterol	Moderada Grave
Agravamento do edema	1	1,8	Soro fisiológico-Soro Glicosado	Moderada
Bradicardia	1	1,8	Atenolol	Grave

Tabela 3- Suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) e medicamentos imputados identificados em pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 a abril de 2016, segundo a gravidade.

Descrição da suspeita RAM	N	%	Medicamentos imputados	Continuação
				Gravidade
Colite	1	1,8	Piperacilina-Tazobactam	Moderada
Delirium	1	1,8	Metilprednisolona	Moderada
Diarreia	1	1,8	Lactulose	Moderada
Dor abdominal	1	1,8	Terlipressina	Moderada
Flebite	1	1,8	Fosfato de potássio	Moderada
Imunossupressão	1	1,8	Prednisona	Moderada
Prurido	1	1,8	Dipirona-Codeína	Leve
Tosse	1	1,8	Captopril	Moderada
TOTAL	55	100,0		

Os grupos anatômicos, segundo a classificação ATC, mais frequentemente associados à identificação de uma suspeita de reação adversa a medicamentos foram “aparelho cardiovascular” (23,8%), “sistema nervoso” (20,6%) e “aparelho digestivo e metabolismo” (20,6%). Já os fármacos com maior número de atribuições foram sinvastatina (6), heparina (5), codeína (4), atenolol (4) e tramadol (3), conforme a Tabela 4.

Tabela 4- Medicamentos suspeitos de causarem reações adversas em pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 a abril de 2016, segundo grupo anatômico e substância química*.

Código	Grupo ATC	Princípio ativo	Número de vezes que foi suspeito	%	Proporção ajustada pelo prescrito ^a
A	Aparelho digestivo e metabolismo		13	20,6	6,7
	Agentes relacionados a desordens ácidas	Omeprazol	2	3,2	3,8
	Agentes para distúrbios da função gastrointestinal	Metoclopramida	1	1,6	3,2
	Antieméticos e Antinauseantes	Ondansetrona	1	1,6	5,9
	Laxativos	Óleo Mineral e Lactulose	2	3,2	5,6
	Medicamentos usados no diabetes	Insulina NPH e Insulina R	7	11,1	12,5
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos		8	12,7	8,4
	Medicamentos antitrombóticos	Heparina	5	7,9	10,9
	Substitutos do sangue e soluções de perfusão	Soro fisiológico, Soro Glicosado, Fosfato de potássio	3	4,8	6,1
C	Aparelho cardiovascular		15	23,8	10,1
	Diuréticos	Furosemida	1	1,6	3,7
	Agentes betabloqueadores	Atenolol	4	6,3	19,0
	Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina	Enalapril, Captopril, Losartan	3	4,8	5,9
	Agentes modificadores do perfil lipídico	Sinvastatina, Atorvastatina	7	11,1	14,3
H	Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas		3	4,8	10,3
	Hormônios e análogos pituitário e hipotalâmicos	Terlipressina	1	1,6	50,0
	Corticosteroides para uso sistêmico	Prednisona, Metilprednisolona	2	3,2	7,4

Tabela 4- Medicamentos suspeitos de causarem reações adversas em pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 a abril de 2016, segundo grupo anatômico e substância química*.

Continuação

Código	Grupo ATC	Princípio ativo	Número de vezes que foi suspeito	%	Proporção ajustada pelo prescrito ^a
J	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico		6	9,5	15,8
	Antibacterianos para uso sistêmico	Levofloxacino, Oxacilina, Piperacilina+Tazobactam, Trimetoprima+Sulfametoxazol	5	7,9	13,5
	Antivirais de uso sistêmico	Raltegravir	1	1,6	100,0
M	Sistema músculo-esquelético		1	1,6	100,0
	Relaxante muscular	Baclofeno	1	1,6	100,0
N	Sistema nervoso		13	20,6	9,9
	Analgésicos	Morfina, Dipirona, Codeína, Tramadol, Metadona	11	17,5	9,2
	Antiepiléticos	Gabapentina	1	1,6	50,0
	Psicolépticos	Diazepam	1	1,6	10,0
R	Sistema respiratório		4	6,3	20,0
	Agentes contra padecimentos obstrutivos das vias respiratórias	Fenoterol	2	3,2	12,5
	Preparados para tosse e resfriados	Codeína	2	3,2	50,0
TOTAL			63**	100	100

Notas:

^a A proporção foi calculada dividindo o número de vezes que o medicamento foi suspeito por uma RAM pelo número de vezes em que foi prescrito.

* *Anatomical Therapeutic Chemical Classification - ATC*

** O número de medicamentos (63) é maior do que o número de eventos (55), pois um evento pode estar associado a vários medicamentos.

Ajustando-se pelo número de vezes que foram prescritas, as classes de medicamentos mais associadas à ocorrência de RAM são: sistema músculo-esquelético (100%), sistema respiratório (20%) e anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (15,8%). O cálculo da proporção de ajuste é mostrado no Apêndice 5.

Para cada um dos medicamentos envolvidos foi aplicado o algoritmo de Naranjo com o intuito de verificar a relação de causalidade entre o evento e o medicamento. Dos 63 medicamentos suspeitos, em 77,8% (49) a relação foi classificada como possível e no restante (22,2%, 14 medicamentos) foi classificada como provável.

4.3 CARACTERIZAÇÃO DOS RASTREADORES

Foram identificados 429 rastreadores em 103 prontuários. Os prontuários apresentaram, em média, 3,7 (DP=2,8) rastreadores, sendo que em metade da amostra foram identificados entre 1 e 3 rastreadores (Tabela 5).

Tabela 5- Distribuição dos rastreadores de reações adversas a medicamentos encontrados em prontuários de pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 a abril de 2016.

Número de rastreadores	Número de prontuários	%
0	13	11,21
1 – 3	58	50,00
4 – 5	19	16,38
5 – 13	26	22,41
TOTAL	116	100,00

Na Tabela 6 são apresentados os três componentes para a avaliação de desempenho de cada rastreador, em ordem descendente.

Tabela 6- Desempenho dos rastreadores de reações adversas a medicamentos identificados em prontuários de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 a abril de 2016.

Rastreador	Número de vezes que o rastreador foi identificado	Número de suspeitas de RAM sinalizadas	(1)	(2)	Rendimento relativo (3)=(2)/(1) *100
Menção de Hipotensão	2	2	1,7	1,7	100,0
Diminuição de plaquetas >50%	8	4	6,9	3,4	50,0
Glicose Hipertônica 25% ou 50%	10	5	8,6	4,3	50,0
Suspensão abrupta da medicação	33	16	28,4	13,8	48,5
Uso de agentes laxantes	59	24	50,9	20,7	40,7
Menção de flebite	3	1	2,6	0,9	33,3
TGP>2x limite superior normal e TGO alterada	9	2	7,8	1,7	22,2
Náusea ou vômito	30	5	25,9	4,3	16,7
Sedação excessiva, letargia, queda, sonolência e torpor.	8	1	6,9	0,9	12,5
Uso de antieméticos	53	6	45,7	5,2	11,3
Rash, Erupção cutânea ou prurido.	9	1	7,8	0,9	11,1
Alteração da creatinina fora do nível basal do paciente	13	1	11,2	0,9	7,7
Bilirrubina total>1mg/dL	9	0	7,8	0,0	0,0
Contagem de eosinófilos>5% ou 1000/mm ³	14	0	12,1	0,0	0,0
Fosfatase Alcalina >2x Limite Superior Normal	2	0	1,7	0,0	0,0
Glicose sérica<70mg/dL e >200mg/dL	6	0	5,2	0,0	0,0
RNI>2	9	0	7,8	0,0	0,0
K>5 ou <3,5mEq/L	51	0	44,0	0,0	0,0
Leucócitos <4500/mm ³	26	0	22,4	0,0	0,0
Lipase>3x limite superior normal	1	0	0,9	0,0	0,0
Mg<0,4 ou Mg>5	9	0	7,8	0,0	0,0

Tabela 6- Desempenho dos rastreadores de reações adversas a medicamentos identificados em prontuários de pacientes internados na clínica médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, agosto de 2015 a abril de 2016.

Continuação

Rastreador	Número de vezes que o rastreador foi identificado	Número de suspeitas de RAM sinalizadas	(1)	(2)	Rendimento relativo (3)=(2)/(1) *100
Parada cardiorrespiratória	2	0	1,7	0,0	0,0
Poliestirenosulfonato de cálcio ou resina de troca iônica.	7	0	6,0	0,0	0,0
PTT>100 segundos	1	0	0,9	0,0	0,0
Uso anti-histamínicos ou corticoides	45	0	38,8	0,0	0,0
Vitamina K	7	0	6,0	0,0	0,0
TOTAL	429	68	MÉDIA		15,0

Notas:

(1): número de vezes que um rastreador foi encontrado / total de pacientes avaliados

(2): número de suspeitas de EAM identificadas pelos rastreadores / total de pacientes avaliados

(3): rendimento dos rastreadores

Os rastreadores que foram identificados mais vezes nos prontuários foram “uso de laxantes” (50,9 rastreadores em cada 100 prontuários), “uso de antieméticos” (45,7 rastreadores em cada 100 prontuários), “Alterações do potássio” (44 rastreadores em cada 100 prontuários) e “uso de anti-histamínicos ou corticoides” (38,8 rastreadores em cada 100 prontuários).

Adicionalmente, os rastreadores que identificaram um maior número de eventos foram: “uso de laxantes” (20,7 suspeitas de RAM em cada 100 prontuários), “suspensão abrupta da medicação” (13,8 suspeitas de RAM em cada 100 prontuários) e “uso de antieméticos” (5,2 suspeitas de RAM em cada 100 prontuários).

A respeito do rendimento, os rastreadores foram classificados em três grupos como apresentado no Quadro 4. O primeiro grupo se compõe dos rastreadores de alto rendimento (100%), o segundo grupo contém os rastreadores de rendimento médio, que apresentaram valores abaixo de 100% e acima da média de rendimento (15%).

No terceiro grupo reúnem-se os rastreadores de baixo rendimento, que tiveram valores inferiores à média.

Quadro 4- Classificação dos rastreadores de reações adversas a medicamentos identificados em prontuários de pacientes internados na Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, segundo o desempenho. Agosto de 2015 a abril de 2016.

Desempenho	Rastreador
Alto	Menção de hipotensão
Médio	Diminuição de plaquetas maior que 50% Uso de glicose hipertônica 25% ou 50% Suspensão abrupta da medicação Uso de agentes laxantes Menção de flebite TGO>2 vezes o limite superior normal e TGO alterada Náusea ou vômito
Baixo	Sedação excessiva, letargia, queda, sonolência e torpor Uso de antieméticos Rash, erupção cutânea ou prurido Alteração da creatinina fora do nível basal

Houve 14 rastreadores que foram encontrados, mas não sinalizaram nenhum evento e 8 rastreadores que não foram identificados nos prontuários. Estes últimos foram: “flumazenil”, “naloxona”, “uso de antidiarreicos”, “presença positiva de toxina de *Clostridium Difficile*”, “uso de digoxina associada às manifestações clínicas de intoxicação por este fármaco”, “nível de fosforo<0,4mg/dL”, “déficit auditivo” e “amilase acima de 3 vezes o limite superior normal”.

5 DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES COM SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.

A identificação de fatores que contribuam para o desenvolvimento de reações adversas a medicamentos pode permitir a formulação de propostas que priorizem o acompanhamento de grupos mais vulneráveis, implementem intervenções para a diminuição do risco ou levem à detecção precoce das reações permitindo mudar o desfecho.

Os fatores individuais associados à ocorrência das RAM têm sido estudados tanto prospectiva quanto retrospectivamente na clínica médica. Nos estudos prospectivos, entre os fatores mais frequentemente associados estão a duração da internação, o número e tipo de medicamentos usados, a presença e tipo de comorbidades e o gênero do paciente.

Neste estudo, a duração da internação, estar internado em leito de alta-dependência, número de diferentes medicamentos utilizados durante a internação e grau de escolaridade, mostraram-se associados à presença de suspeitas de reações adversas a medicamentos.

Os valores de duração média da internação foram similares aos registrados por outros autores (DORMANN et al., 2004; TRIBINO et al., 2006).

Em 2006, TRIBIÑO et al. publicaram estudo prospectivo com pacientes da clínica médica de um hospital universitário de terceiro nível de complexidade, com idade média similar à população deste estudo (58,9 DP:0,67). A duração da internação para pacientes com reações adversas a medicamentos foi $15,4 \pm 9,3$ dias, sendo significativamente maior em comparação com aqueles sem reações adversas (8,8 DP:6,4 dias). A média de duração da internação para os pacientes com reação

adversa a medicamentos foi ligeiramente maior ao encontrado neste estudo, podendo refletir variações relacionadas ao nível de complexidade do hospital ou a diferenças nas características da população.

Também DORMANN et al. (2004), em estudo prospectivo realizado na clínica Médica de um hospital universitário na Alemanha, utilizando rastreadores e com monitoramento diário do paciente, encontraram diferença significativa entre a duração da internação em pacientes com e sem suspeitas de RAM, sendo que para o primeiro grupo, a média da duração da internação foi 16,7 dias (DP=13,4) e, para o segundo grupo, foi de 9,2 dias (DP=9,9), valores similares aos achados neste estudo.

Outro estudo prospectivo, realizado na clínica médica de dois hospitais de ensino da Espanha, no qual a detecção de reações adversas a medicamentos foi realizada utilizando o monitoramento diário do paciente e revisão do prontuário, mostrou uma diferença na duração da internação de 9,6 dias (DP=5,8) para pacientes sem RAM, e 18 dias (DP=17) para pacientes com RAM (SÁNCHEZ MUÑOZ-TORRERO et al., 2010).

A duração da internação pode ser influenciada por vários aspectos, entre eles, a gravidade da doença, a necessidade de reabilitação e suporte social após a alta (DAVIES et al., 2006), e a ocorrência de reações adversas a medicamentos.

Com relação à gravidade da doença, foi achada uma média significativamente maior no índice de comorbidades de Charlson nos pacientes que apresentaram internações mais longas, sugerindo que pacientes com quadros mais graves têm internações mais prolongadas. Entretanto, pode ser plausível que, principalmente aquelas reações adversas que se apresentaram ao início da internação, possam ter contribuído ao aumento da duração da hospitalização (LAGNAOUI et al., 2000).

Cabe notar que, pacientes mais graves, podem requerer um maior consumo de medicamentos, e como já verificado por outros autores, a polifarmácia pode aumentar o risco de ocorrência de reações adversas a medicamentos (MOTTRAM et al., 2007).

A associação de leito de alta dependência com a ocorrência de reações adversas a medicamentos sugere que pacientes classificados dentro desta categoria poderiam ser mais vulneráveis ao desenvolvimento de RAM. Para a análise deste fator, deve ser considerado que o paciente de alta dependência é definido como

aquele com diversas doenças crônicas que limitam sua capacidade funcional. A classificação de alta-dependência faz parte do sistema de classificação de pacientes que concentra-se em estimar a demanda de atendimento da enfermagem segundo as necessidades do paciente e não necessariamente à gravidade (TSUKAMOTO, 2010).

Com respeito à avaliação do índice de comorbidades de Charlson, que estima a carga da doença no prognóstico do paciente (gravidade), observou-se que à medida que o índice aumenta, a porcentagem de pacientes com suspeitas de reação adversa é maior, embora não tenha sido observada uma associação estatisticamente significativa. Isto poderia sugerir novamente que pacientes com maior gravidade podem ter maior probabilidade de apresentar RAM.

Cabe notar que pode existir uma relação entre o índice de comorbidades de Charlson e a internação em leitos de alta-dependência, pois a gravidade da doença pode diminuir a independência do paciente na realização de certas atividades, demandando maior assistência da enfermagem. Isto foi corroborado estatisticamente, pois pacientes internados em leitos de alta-dependência apresentaram maiores índices de Charlson ($p=0,0425$).

Diferentemente do achado neste estudo, o estudo de FIELD et al. (2004) encontrou associação dose-resposta entre a ocorrência de eventos adversos a medicamentos e o índice de Charlson em pacientes acima de 65 anos no atendimento ambulatorial. Dessa forma, pessoas que apresentaram eventos tiveram alta probabilidade de ser mais velhos, ter maiores índices de Charlson e consumir mais medicamentos. As variações encontradas podem se dever às diferenças na faixa etária e ao consumo de medicamentos na população do estudo.

Com respeito ao encontrado por FIELD et al (2004) , a maior vulnerabilidade de pacientes idosos à ocorrência de reações pode estar relacionada as alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas típicas desta faixa etária (WHO, 1997). No entanto, alguns autores consideram que, ajustando por consumo de medicamentos, o principal fator de risco para reações adversas não é a idade e sim o número de medicamentos do tratamento (BEGAUD et al., 2002).

Quando foi usada a média diária de medicamentos administrados durante a internação para mensurar a exposição aos medicamentos, não foi observada uma diferença significativa entre os grupos (sem e com suspeita de RAM). No entanto, ao

mensurar a variável como o número de diferentes medicamentos utilizados durante a internação observa-se uma associação com a ocorrência de RAM. A diferença pode se dever à maneira como é calculada a variável.

No caso do cálculo da variável como média diária da internação, pode se estar diluindo o efeito do medicamento na ocorrência da RAM, dado que o consumo de medicamentos pode flutuar ao longo da internação, sendo alto na fase aguda do tratamento e ao redor da ocorrência da reação adversa e diminuindo, na fase final da internação, na qual estão sendo feitos os preparativos para a saída.

A relação do número de medicamentos utilizados com o surgimento de RAM, também é controversa na literatura.

Por exemplo, POURSEYED et al (2009), que também avaliaram a média diária de medicamentos administrados, não encontrou associação significativa entre a variável e a presença de reações adversas a medicamentos.

O mesmo foi observado no estudo de MADRIGAL (2005), no qual foram acompanhados prospectivamente pacientes internados na clínica médica de um hospital. Neste caso, mensurando a variável como número de medicamentos recebidos, não foram achadas diferenças entre os pacientes que apresentaram RAM comparados com aqueles que não apresentaram reações.

Em contraposição, em estudo feito na Alemanha nos departamentos de clínica médica de dois hospitais universitários, achou-se uma diferença que alcançou significância estatística entre as medianas do número de diferentes medicamentos administrados durante a internação, nos pacientes com e sem reações adversas a medicamentos. O estudo fez o seguimento prospectivo de 907 pacientes que tinham em média 60 anos (DP=16), sendo avaliados durante entrevistas e revisões diárias do prontuário por um médico e um farmacêutico. (ZOPF et al., 2008). Neste caso, a variável utilizada para a mensuração da exposição aos medicamentos não foi a média.

Com relação ao grau de escolaridade não foram achados estudos que tenham encontrado uma relação entre menor grau de escolaridade e reações adversas a medicamentos. Segundo mencionado no item de Resultados, pacientes internados em leitos de alta dependência apresentaram uma associação significativa com menores graus de escolaridade ($p<0,001$), sendo que 80% dos pacientes de alta-

dependência apresentavam no máximo o nível fundamental incompleto. Considera-se, portanto, que a dependência entre estas variáveis poderia intervir na associação encontrada entre menores graus de escolaridade e a ocorrência de RAM.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DAS SUSPEITAS DE RAM E OS MEDICAMENTOS IMPUTADOS

As estimativas da frequência de reações adversas a medicamentos reportadas na literatura apresentam grandes variações devidas à diversidade das populações estudadas, métodos empregados, definições, formas de mensuração das variáveis e serviço avaliados, entre outros.

Meta-análise conduzida por MIGUEL et al., em 2012, estimou que as reações adversas a medicamentos em pacientes da clínica médica podem acontecer em 18, 27% (IC95% 10,75-25,79) dos pacientes internados. No entanto, os resultados devem ser interpretados com cuidado, pois apresentou-se uma heterogeneidade de 99% entre os estudos.

Neste estudo a proporção de pacientes com suspeitas de reações adversas a medicamentos foi 37,9%, sendo superior ao estimado pela meta-análise mencionada acima.

No entanto, a proporção é similar à reportada no estudo prospectivo feito por CAMARGO et al. (2006) de 43%, incluindo as suspeitas classificadas como definitivas, prováveis ou possíveis, segundo o Algoritmo de Naranjo. Nesse estudo fez-se o seguimento prospectivo de 333 pacientes, que apresentaram média de idade de 52 anos, internados em um hospital universitário de Porto Alegre, no Brasil. A detecção das reações adversas a medicamentos foi feita mediante o seguimento do paciente e a análise das prescrições e as intercorrências registradas no prontuário durante a internação. Da mesma maneira que em nosso estudo, os autores desenvolveram a

pesquisa em unidades de clínica médica, realizaram um cálculo da amostra e utilizaram a mesma definição de RAM.

Estudo recente, desenvolvido num hospital de nível terciário de complexidade, em São Paulo, avaliou a frequência de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados nos serviços de clínica médica, clínica cirúrgica, neurologia, geriatria e alergia/imunologia. Foram acompanhados, prospectivamente, 472 pacientes, que apresentaram média de idade de 57,5 anos, mediante visitas, revisão de evoluções e prescrições médicas, e notificação estimulada. A incidência de reações adversas encontrada na clínica médica foi 30%, próxima ao reportado no nosso estudo. Os autores concluíram que a clínica médica, em comparação com outras unidades, foi o serviço que apresentou a maior frequência de reações adversas a medicamentos (RIBEIRO, 2015).

Estudo retrospectivo aplicou o método de rastreadores aos prontuários de 240 pacientes escolhidos aleatoriamente, para a avaliação de eventos adversos a medicamentos num hospital de nível terciário do Estado do Paraná, no Sul do Brasil. A maioria dos pacientes (60%) não apresentou comorbidades relacionadas ao índice de Charlson e 51,7 % usaram 10 ou mais medicamentos. Neste estudo foi encontrada uma frequência de eventos adversos a medicamentos de 14,6%, sendo que 61,8% dos pacientes receberam atendimento cirúrgico. As variações nas estimativas da frequência, podem se dever ao método empregado, às diferenças no tipo de atendimento e à média do consumo de medicamentos (GIORDANI et al., 2014).

A frequência dos eventos parece associar-se ao método empregado. O método prospectivo fornece estimativas maiores comparadas com abordagens retrospectivas e notificação estimulada (MARTINS et al., 2014) .

A direção no tempo escolhida para o desenvolvimento de um estudo pode trazer tanto vantagens quanto limitações. Abordagens prospectivas oferecem ao pesquisador informação em tempo real concernente aos eventos, o que possibilita uma detecção de eventos mais abrangente e a implementação de intervenções que possam mitigar o dano. Por outro lado, no final da internação pode ser identificada informação relevante para a análise do caso que é mais evidente na abordagem retrospectiva. As avaliações da gravidade do evento na abordagem prospectiva

podem ser menos acuradas, pois não consideram as possíveis sequelas na condição do paciente na alta (SZEKENDI et al., 2006).

Não obstante, o método prospectivo pode ser mais apropriado para estudos epidemiológicos que se propõem avaliar o impacto dos programas de redução de risco (MICHEL et al., 2004).

Em relação ao tipo de reações adversas a medicamentos, os resultados mostram uma predominância de suspeitas de reações adversas relacionadas com o sistema gastrointestinal. Este mesmo achado foi reportado no estudo de CAMARGO et al. (2006), no qual 28,6% das reações adversas a medicamentos foram relacionadas a este sistema durante a hospitalização. O mesmo foi mostrado por FATTINGER et al. (1999) que desenvolveram um estudo prospectivo na Suíça em unidades do departamento de clínica médica de hospitais universitários de segundo e terceiro nível de complexidade, sendo que os sistemas e órgãos mais frequentemente envolvidos nas reações adversas identificadas foram o sistema gastrointestinal e o hematológico.

A constipação foi a suspeita de reação adversa a medicamentos mais frequente no nosso estudo. Ainda que possa ser prudente concentrar-se inicialmente no estudo de RAM graves, é importante levar em consideração que a constipação pode impactar na qualidade de vida do paciente e também requer estratégias para a sua prevenção (DAVIES et al., 2009).

Em relação ao nível de gravidade das reações adversas suspeitas, a predominância do nível moderado concorda com o reportado por revisão sistemática, em relação ao método. Segundo o encontrado por MEYER-MASETTI (2011), os eventos identificados mediante a notificação voluntária podem ser clinicamente mais relevantes em comparação com aqueles identificados pelo uso de rastreadores. Consequentemente, baseados nas fortalezas destes dois métodos, estes autores recomendam a utilização simultânea destas duas aproximações, para uma identificação apropriada dos eventos.

As classes de medicamentos mais frequentemente envolvidos, segundo a classificação ATC, foram para o aparelho cardiovascular, sistema nervoso e aparelho digestivo e metabolismo, que correspondem com os grupos de medicamentos mais frequentemente utilizados neste serviço (MELO et al., 2015) e mantem uma

concordância com o diagnóstico mais frequente à admissão dos pacientes incluídos no estudo. Para avaliar mais apropriadamente a contribuição de cada medicamento na ocorrência de RAM foi realizado um ajuste pela frequência de prescrição de cada classe terapêutica. Segundo a proporção ajustada as classes terapêuticas mais associadas à ocorrência de RAM foram sistema músculo-esquelético, o sistema respiratório e os anti-infecciosos de uso sistêmico.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DOS RASTREADORES

A média de rastreadores por prontuários (3,7) foi maior que a reportada na literatura. ROQUE e MELO (2010) desenvolveram um estudo retrospectivo que selecionou 21 critérios para a detecção de eventos adversos a medicamentos e os avaliou em 112 prontuários, obtendo uma média de 2,12 rastreadores por prontuário. GIORDANI et al. (2012) reportaram uma média de 2,33 rastreadores por prontuário utilizando uma lista de 19 rastreadores avaliados em 240 prontuários. As diferenças poderiam ser explicadas pelo tipo e número de rastreadores aplicados, além das características das populações estudadas.

As diferenças nas características e tipos de rastreadores entre os estudos, limitam a sua comparação. Revisão sistemática do desempenho dos rastreadores usados em hospitais, publicada por HANDLER et al (2007), evidenciou alta heterogeneidade entre os estudos, principalmente pelo uso de diferentes intervalos de referência tanto para os exames laboratoriais como para o nível terapêutico de medicamentos.

Por exemplo, em relação ao rastreador “diminuição de plaquetas maior que 50%”, o nível de referência deste rastreador foi estabelecido, para este estudo, segundo o descrito na literatura sobre a trombocitopenia induzida por heparina (SALTER et al., 2016). Em outros estudos, o nível de referência utilizado é “nível de plaquetas menor que 50.000”, dificultando a comparação.

Embora fosse esperado que o sintoma de náusea e vômito e a prescrição de antiemético identificassem as mesmas suspeitas, o desempenho do sintoma atingiu maior valor, dado que a prescrição de antieméticos foi identificada num maior número de vezes. Isto pode ser explicado pelo fato de que, em algumas situações, a prescrição do antiemético pode ser profilática, não tendo necessariamente relação com a presença da RAM. Dado que em cinco das sete suspeitas de reação, o rastreador “náusea e/ou vômito” esteve presente e gerou menor carga de trabalho que o rastreador “prescrição de antiemético”, poderia ser apropriado utilizar somente o sintoma como rastreador.

A utilidade do método de rastreadores, depende da sua sensibilidade e especificidade. Em relação a sensibilidade, o método tem mostrado ser tão sensível quanto a revisão de prontuários e mais sensível que a notificação espontânea (MEYER-MASSETTI et al., 2011). Com respeito à especificidade, uma das maiores preocupações tem sido minimizar o número de falsos positivos, mediante a priorização de sinais com melhor desempenho.

A aplicação de rastreadores classificados dentro do grupo de baixo desempenho, na prática, deve ser avaliada cuidadosamente. Por um lado, em certas situações o rastreador pode ser tratado como um teste de triagem, sendo que a identificação precoce do evento pode possibilitar a mudança do desfecho e, portanto, a redução das taxas de mortalidade e morbidade relacionadas com reações adversas a medicamentos (HANDLER et al., 2007).

Adicionalmente, como encontrado por GIORDANI et al. (2012), rastreadores de baixo rendimento podem sinalizar eventos de maior gravidade, suportando o seu uso. Diferente do anterior, neste estudo as três suspeitas catalogadas como graves foram sinalizadas em duas ocasiões pelo rastreador “suspensão abrupta da medicação”, que apresentou desempenho médio, e uma por “menção de hipotensão”, que apresentou desempenho alto.

Por outro lado, deve-se ter cautela no momento de aplicar uma grande quantidade de rastreadores com baixo desempenho, pois esta escolha pode imprimir uma enorme carga de trabalho para o desenvolvimento do método, que o leve a ser inviável. Também, não se pode descartar que estes mesmos rastreadores possam apresentar melhores desempenhos em amostras maiores.

Dentro do grupo de rastreadores que foram achados nos prontuários, mas não sinalizaram rastreadores, encontra-se o potássio sérico. Além da complexidade que demanda a avaliação da relação entre o evento, o medicamento e as comorbidades, a interpretação da definição de dano adotada influenciou fortemente a determinação de uma suspeita de RAM. Observou-se que a maioria dos casos corresponderam a elevações ou diminuições leves ou moderadas, de acordo com os níveis atingidos, e não apresentaram evidencia de repercussões clínicas.

Entre os rastreadores que não foram identificados nos prontuários encontram-se os antídotos “flumazenil” e “naloxona”. Este achado concorda com o reportado por outros autores (ROQUE; MELO, 2010), que aplicaram o método de rastreadores em um hospital especializado na área de cardiologia. Em contraposição, no estudo de GIORDANI et al.(2012) desenvolvido num hospital de especialidades clínica e cirúrgica, o rastreador “flumazenil” foi identificado nos prontuários e foi classificado como rastreador de alto desempenho. Em conclusão, considera-se que as variações vistas podem se dever ao perfil das unidades avaliadas.

5.4 VIRTUDES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os pontos positivos deste estudo são: o cálculo amostral e a seleção aleatória dos pacientes que permitiu fazer inferências sobre a população estudada; o desenvolvimento de uma planilha específica para a coleta dos dados e a utilização de certas ferramentas para garantir a qualidade dos mesmos, a discussão de todos os casos entre a pesquisadora e a farmacêutica responsável pelo Grupo de Farmacovigilância do hospital e o repasse das suspeitas para a tomada de medidas necessárias ao atendimento dos pacientes.

Este estudo apresenta algumas limitações.

A avaliação da ocorrência de uma reação adversa é um processo complexo, pois demanda o estudo e julgamento de possíveis explicações para um fato, tentando levar em consideração diversos fatores. Adicionalmente, ainda existem vazios dentro

da caracterização de algumas reações adversas a medicamentos, o que dificulta a avaliação.

Como tentativas para diminuir as variações decorrentes de julgamentos pessoais foram empregadas várias aproximações. Inicialmente, foi utilizado o algoritmo de NARANJO et al. (1981), que contribuiu para diminuir a subjetividade e concentrar a atenção em pontos críticos da análise de causalidade. Adicionalmente, foram decisivas as discussões dos casos com a farmacêutica responsável pela farmacovigilância, na identificação e avaliação da sobreposição entre a contribuição do medicamento, as comorbidades e outros fatores de risco. Apesar do cuidado, não pode se descartar que os resultados tenham sido influenciados pela subjetividade das pesquisadoras.

O perfil de gravidade dos pacientes estudados dever ser considerado ao fazer comparações entre instituições, pois cada grupo pode apresentar grande variabilidade com respeito ao consumo de recursos e riscos clínicos. A gravidade destaca-se com um importante fator de confusão (ROQUE; MELO, 2010). Este aspecto foi contornado mediante a utilização do índice de Charlson (CHARLSON et al., 1987), que permitiu verificar a influência da gravidade do paciente na ocorrência de RAM e as suas conexões com outros fatores de risco.

A extrapolação dos resultados obtidos com respeito ao desempenho dos rastreadores em outras clínicas médicas, deve ser feita com cautela, pois o desempenho pode ser afetado pelo tamanho da amostra. Adicionalmente, deve se considerar que o desempenho do rastreador pode se alterar de acordo com as mudanças nas práticas de atendimento e diagnósticos (ROZENFELD et al., 2013).

Deve-se ter prudência na extrapolação da frequência de suspeitas reportada em outros serviços. A variabilidade das estimativas por serviço obtidas por outros autores, sugere que as estratégias de aprimoramento devem ser desenvolvidas em cada área e devem estar direcionadas aos problemas particulares de cada unidade (FORSTER et al., 2011).

6 CONCLUSÕES

1. A aplicação prospectiva do método de rastreadores a uma coorte aberta de pacientes da clínica médica de hospital de média complexidade, permitiu a identificação de suspeitas de reações adversas, podendo caracterizar os pacientes, as suspeitas, os medicamentos envolvidos e o desempenho dos rastreadores.
2. A incidência de reações adversas a medicamentos encontrada foi de 37,9%, sendo que se identificaram 47,4 suspeitas de RAM em cada 100 prontuários e 47 suspeitas de RAM em cada 1000 pacientes-dia de seguimento.
3. A ocorrência de suspeitas de reações adversas a medicamentos associou-se a internações mais prolongadas. A maior duração da internação mostrou-se associada a um maior consumo de medicamentos.
4. A ocorrência de suspeitas de reações adversas a medicamentos associou-se com estar internado em leito de alta dependência, sugerindo que esta população poderia ser mais vulnerável ao desenvolvimento das reações. Aos pacientes classificados nesta categoria, associaram-se maior gravidade, maior consumo de medicamento e maior duração da internação.
5. A constipação foi a reação adversa mais frequente, que mesmo sendo de moderada gravidade, pode afetar a qualidade de vida do paciente e requer o desenvolvimento de estratégias para a sua prevenção.
6. As classes de medicamentos mais frequentemente envolvidas foram “aparelho cardiovascular” (23,8%), “sistema nervoso” (20,6%) e “aparelho digestivo e metabolismo” (20,6%).
7. O rastreador “menção da hipotensão” permitiu identificar uma suspeita de reação adversa em 100% das vezes.
8. Os rastreadores “diminuição de plaquetas maior que 50%”, “administração de Glicose hipertônica em 25 ou 50%”, “suspensão abrupta da medicação”, “uso de agentes laxantes”, “menção de flebite”, “TGO>2 vezes o limite superior normal e TGO alterada” e “náusea ou vômito” obtiveram um desempenho médio.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A aplicação efetiva do método de rastreadores depende da escolha e desenho de rastreadores, os quais devem ser ajustados ao tipo de unidade de atendimento e aos recursos disponíveis em cada hospital.

Levando em consideração a necessidade de gerenciar os recursos para a busca de reações adversas a medicamentos e baseados nos resultados obtidos, seria recomendável, para a prática cotidiana, priorizar a busca nos pacientes classificados como alta-dependência, pois mostraram maior duração da internação, maior consumo de medicamentos e maior gravidade.

Com respeito aos rastreadores seria recomendável utilizar aqueles que apresentaram desempenho alto ou médio. Com respeito a utilização de rastreadores que mostraram baixo desempenho, devem-se considerar fatores como a minimização do dano ou a gravidade das reações que possam ser sinalizadas, assim como, manter um balanço na escolha de rastreadores que imprimam grande carga de trabalho, garantindo uma boa qualidade dos dados e do desenvolvimento do processo.

A identificação das reações adversas a medicamentos é um passo inicial para a criação de intervenções de curto, médio e longo prazo que levem à minimização ou prevenção do dano no paciente e, portanto, devem ser utilizadas estratégias que auxiliem essa identificação.

8 REFERÊNCIAS

ALEXOPOULOU, A. et al. Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: A 6-month experience in a single center in Greece. **European Journal of Internal Medicine**, v. 19, n. 7, p. 505–510, 2008.

BAILLIE, J. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. **Gastroenterology**, v. 132, n. 5, p. 2019-2021, 2007

BEGAUD, B. et al. Does age increase the risk of adverse drug reactions? **Br J Clin Pharmacol**, v. 54, n. 5, p. 550–552, 2002.

BENICHOU, C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. **Journal of hepatology**, v. 11, n. 2, p. 272-276, 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente**. 2014. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/documento-de-referencia-para-o-programa-nacional-de-seguranca-do-paciente>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 529, de 1º de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente**, 2013.

CAMARGO, A. L.; CARDOSO FERREIRA, M. B.; HEINECK, I. **Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital Eur J Clin Pharmacol** Medical Sciences-UFRGS, CIM-RS-Centro de Informacoes sobre Medicamentos do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. albeline@cpovo.net , 2006.

CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic in longitudinal studies: development and validation. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, p. 373–383, 1987.

CHILD HEALTH CORPORATION OF AMERICA. **Pediatric Trigger Toolkit: Measuring Adverse Drug Events in the Children's Hospital**. 2007. Disponível em: [http://www.chca.com/triggers/docs/ADE Trigger Toolkit 2007.pdf](http://www.chca.com/triggers/docs/ADE%20Trigger%20Toolkit%202007.pdf).

CLASSEN, D. C. et al. Description of a computerized adverse drug event monitor using

a hospital information system. **Hospital pharmacy**, v. 27, n. 9, p. 774, 776–9, 783, set. 1992.

DAVIES, E. C. et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: A pilot study. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 31, n. 4, p. 335–341, 2006.

DAVIES, E. C. et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: A prospective analysis of 3695 patient-episodes. **PLoS ONE**, v. 4, n. 2, 2009.

DORMANN, H. et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. **J Intern Med**, v. 255, p. 653–663, 2004.

FATTINGER, K.; ROOS, M.; VERGERES, P. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of int. medicine. **Br. J Clin Pharmacol**, v. 49, n. November, p. 158–167, 1999.

FIELD, T. S. et al. Risk Factors for Adverse Drug Events Among Older Adults in the Ambulatory Setting. p. 1349–1354, 2004.

FORSTER, A. J. et al. Using prospective clinical surveillance to identify adverse events in hospital. **BMJ quality & safety**, v. 20, n. 9, p. 756–63, 2011.

FUGULIN, F. M. T.; GAIDZINSKI, R. R.; KURCGANT, P. Sistema de classificação de pacientes: identificação do perfil assistencial dos pacientes das unidades de internação do HU-USP. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 13, n. 1, p. 72–78, 2005.

GIORDANI, F. et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais : aplicação e desempenho de rastreadores. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n. 3, p. 455–467, 2012.

GIORDANI, F.; ROZENFELD, S.; MARTINS, M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 15:71, p. 1–8, 2014.

HANDLER, S. et al. A systematic review of the performance characteristics of clinical event monitor signals used to detect adverse drug events in the hospital setting. **Journal of the American**, v. 14, n. 4, p. 451–458, 2007.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO-HU, U. DE S. P. **Divisão de Clínica Médica**. Disponível

em: <<http://sites.usp.br/hu2/divisao-de-clinica-medica/>>. Acesso em: 9 set. 2015.

JICK, H. Drugs--remarkably nontoxic. **The New England journal of medicine**, v. 291, n. 16, p. 824–8, 17 out. 1974.

KVASZ, M. et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: A critique of a meta-analysis. **MedGenMed : Medscape general medicine**, v. 2, n. 2, p. E3, 27 abr. 2000.

LAGNAOUI, R. et al. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. **European journal of clinical pharmacology**, v. 56, n. 2, p. 181-186, 2000.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients - A meta-analysis of prospective studies. **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 279, n. 15, p. 1200–1205, 1998.

LEVY, M. et al. Computerized surveillance of adverse drug reactions in hospital: implementation. **European journal of clinical pharmacology**, v. 54, n. 11, p. 887-892, 1999.

MADRIGAL, J. C. Farmacovigilância en pacientes hospitalizados. **Medicina Interna de México**, v. 21, n. 6, p. 417–425, 2005.

MARTINS, A. C. M.; GIORDANI, F.; ROZENFELD, S. Adverse drug events among adult inpatients: A meta-analysis of observational studies. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 39, n. 6, p. 609–620, 2014.

MARTINS, M.; BLAIS, R. Evaluation of comorbidity indices for inpatient mortality prediction models. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 59, n. 7, p. 665–669, 2006.

MELO, D. O. DE; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. Potential drug-drug interactions in a Brazilian teaching hospital : age-related differences?. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 3, 2016.

MEYER-MASETTI, C. et al. Systematic review of medication safety assessment methods. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 68, n. 3, p. 227–240, 2011.

MICHEL, P. et al. Comparison of three methods for estimating rates of adverse events and rates of preventable adverse events in acute care hospitals. **BMJ**, v. 328, n. 7433,

p. 199, 2004.

MIGUEL, A. et al. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. **Pharmacoepidemiology & Drug Safety**, v. 21, p. 1139–1154, 2012.

MILLS, D. H. Medical insurance feasibility study: a technical summary. **Western Journal of Medicine**, v. 128, n. 4, p. 360, 1978.

MOTTRAM, D. et al. Adverse Drug Reactions in Hospitals: A Narrative Review. **Current drug safety**, v. 2, n. 1, p. 79-87, 2007.

MURFF, H. J. et al. Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. **Journal of biomedical informatics**, v. 36, n. 1–2, p. 131–43, 2003.

NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239–45, ago. 1981.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Termo de referência para a reunião de grupo de trabalho: Interface entre Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância**. Brasília, D.F: OPAS, 2002. Disponível em: <http://www.paho.org/bra/index.php?gid=809&option=com_docman&task=doc_view> .

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas práticas de farmacovigilância para as Américas**. Washington, D.C.: OPAS, 2011. (Rede PAHRF Documento Técnico, 5).

RESAR, R. K.; ROZICH, J. D.; CLASSEN, D. Methodology and rationale for the measurement of harm with Trigger Tools. **Quality and Safety in Health Care**, v. 12, n. 2, p. 39–46, 2003.

RIBEIRO, M. R. **Incidência e fatores de risco de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados**. 2015. Dissertação (Mestrado em Alergia e Imunopatologia) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. doi:10.11606/D.5.2015.tde-11092015-151843.

RISSATO, M. DE A. R.; ROMANO-LIEBER, N. S.; LIEBER, R. R. Terminologia de

incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 9, p. 1965–1975, set. 2008.

ROQUE, K. E.; MELO, E. C. P. Adjustment of evaluation criteria of adverse drug events for use in a public hospital in the state of Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, n. 4, p. 607–619, 2010.

ROUTLEDGE, P. 150 Years of Pharmacovigilance. **Lancet**, v. 351, n. 9110, p. 1200–1201, 1998.

ROZENFELD, S. et al. Efeitos adversos a medicamentos em hospital público : estudo piloto Adverse effects from drugs in a public hospital : pilot study. **Rev Saúde Pública**, v. 43, n. 5, p. 887–890, 2009.

ROZENFELD, S.; GIORDANI, F.; COELHO, S. Adverse drug events in hospital: Pilot study with trigger tool. **Revista de Saude Publica**, v. 47, n. 6, p. 1102–1111, 2013.

ROZICH, J. D.; HARADEN, C. R.; RESAR, R. K. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. **Quality and Safety in Health Care**, v. 12, n. 3, p. 194–200, 2003.

SALTER, B. S. et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 67, n. 21, p. 2519–2532, 2016.

SÁNCHEZ MUÑOZ-TORRERO, J. F. et al. Adverse drug reactions in internal medicine units and associated risk factors. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 66, n. 12, p. 1257–1264, 2010.

SZEKENDI, M. K. et al. Active surveillance using electronic triggers to detect adverse events in hospitalized patients. **Quality & safety in health care**, v. 15, n. 3, p. 184–90, jun. 2006.

THOMAS, E. J. et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. **Med Care**, v. 38, n. 3, p. 261–271, 2000.

TRIBINO, G. et al. Direct costs and clinical aspects of adverse drug reactions in patients admitted to a level 3 hospital internal medicine ward. **Biomedica**, v. 26, n. 1, p. 31–41, 2006.

TSUKAMOTO, R. **Tempo médio de cuidado ao paciente de alta dependência de**

n.3enfermagem segundo o Nursing Activities Score (NAS).2010. Dissertação (Mestrado em Fundamentos e Administração de Práticas do Gerenciamento em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010. doi:10.11606/D.7.2010.tde-01072010-131159.

VAN DER HOOFT, C. S. et al. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. **Drug safety**, v. 29, n. 2, p. 161–8, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. **The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System Index 2016**. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index> Acesso: 04/04/2016

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Reporting and Learning System for Medication Errors: The Role of Pharmacovigilance Centres**. Geneva: World Health Organization, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Drug Monitoring: The Role of the Hospital**. Geneva: World Health Organization, 1969. (WHO technical report series, 425)

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **How age may affect drug action. Drugs for the Elderly**. Copenhagen : World Health Organization, 1997. (WHO regional publications, european series, 71).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products**. Geneva: World Health Organization, 2002, p. 1–52.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Project to Develop the International Classification for Patient Safety Report on the Results of the Web-Based Modified Delphi Survey of the International Classification for Patient Safety Overview**. Geneva: World Health Organization, 2007.

ZOPF, Y. et al. **Risk factors associated with adverse drug reactions following hospital admission: a prospective analysis of 907 patients in two German university hospitals** Drug Saf Department of Medicine 1, Friedrich-Alexander-University, Erlangen-Nuremberg, Germany. yurdaguel.zopf@uk-erlangen.de , 2008.

SEGUIMENTO DE PARACLINICOS																												VINHETA PARA PREENCHIMENTO			
Número do prontuário:		dd/mm/aa		Nome do paciente:										dd/mm/aa		Gênero:		Cor:		Ocupação:		Procedência:				NS		Não Solicitado			
Data de nascimento:		dd/mm/aa																								NC		Não Coletado			
Data da internação no HU:		dd/mm/aa		Data de internação na CM:										dd/mm/aa		Data da alta:		dd/mm/aa								P		Resultado Pendente			
Diagnóstico Principal do paciente:																												F/M		Femenino/Masculino	
CID-10:				Idade:										#VALOR!		Leito :				Grau de instrução:				O		Outro					
DATA																															
PARACLINICOS		VALORES DE REFERENCIA*																													
TTP>100 s		33,5																													
INR>2																															
Leucocitos <4500/mm³		4500-11000/mm³																													
Glicose serica<70mg/dL e >200mg/dL																															
Creatinina fora do basal		H:0,90-1,30 M:0,60-1,10																													
Nível de Digoxina																															
K>5 ou <3,5mEq/L		3,5-5mEq/L																													
Mg >5 ou <1,6mg/dL		1,6-2,6 mg/dL																													
Fosfato<0,4mg/dL		2,4-4,4mg/dL																													
Plaquetas (diminuição do 50%)		150.000-400.000mm³																													
TGP>2x LSN		10-49U/L																													
TGO alterado		Até 34 U/L																													
FA>2x LSN		M:53-128 U/L F: 42-141 U/L																													
Bilirubina total>1mg/dL		0,3-1,2 mg/dL																													
Contagem de eosinófilos> 5% ou 1000/mm³		1-5% 45-600/mm³																													
Amilase>3x LSN		30 a 118 U/L																													
Lipase>3x LSN		13-60 U/L																													
* Valores de referência usados pelo hospital segundo o Wintrobe's, 12 ed., 2009.																															
CO-MORBIDADES DO PACIENTE																															
1												CID-10:																			
2												CID-10:																			
3												CID-10:																			
4												CID-10:																			
5												CID-10:																			
6												CID-10:																			
7												CID-10:																			
8												CID-10:																			
Motivo da admissão:																															
ANTECEDENTES																															
Refere alergias a medicamentos:																															

VIA (endovenosa EV, oral VO, intramuscular IM, subcutânea SC, sublingual SL, VI via inalatoria, IN intranasal, VR via rectal), cada quadro será preenchido com o numero de doses dispensadas durante o dia.

APÊNDICE 4- Comparação da distribuição das variáveis entre os não selecionados e a amostra

	Não selecionados (n=163)		Amostra (n=116)		
	N	%	N	%	p-valor ^a
Idade					0,8772*
Média (DP)		60,9(19,1)		61,3(18,3)	
Idade (anos)					0,499
15 - 50	45	27,6	30	25,9	
51 - 59	19	11,7	21	18,1	
60 - 75	60	36,8	38	32,8	
76 - 99	39	23,9	27	23,3	
Gênero					0,649
Feminino	86	52,8	58	50,0	
Masculino	77	47,2	58	50,0	
Raça/Cor da pele					0,815
Branco	106	65,0	77	66,4	
Não Branco	57	35,0	39	33,6	
Grau de escolaridade	n=160		n=114		0,177
Até fundamental incompleto	78	48,8	65	57,0	
Fundamental completo ou superior	82	51,3	49	43,0	

	Não selecionados (n=163)		Amostra (n=116)		
	N	%	N	%	p-valor ^a
Procedência					0,524
SUS Butantã	73	44,2	55	47,4	
Autorizado por interesse médico	23	14,1	20	17,2	
Outros	68	41,7	41	35,3	
Ocupação					0,728
Aposentado	56	34,4	42	35,3	
Do lar	34	20,9	28	24,1	
Outras	73	44,8	47	40,5	
Diagnostico de admissão					0,147
Doenças do aparelho circulatório (I00-I99)	53	32,5	44	37,9	
Doenças do aparelho circulatório (J00-J99)	28	17,2	29	25,0	
Algumas doenças infecciosas e parasitárias (A00-B99)	18	11,0	14	12,0	
Doenças do aparelho geniturinário (N00-N99)	26	16,0	12	10,3	
Outros	38	23,3	17	14,7	
Internação em leito de alta dependência					0,719
Não	106	65,0	73	62,9	
Sim	57	35,0	43	37,1	

Notas:

* O valor de p refere-se ao teste t de student

^a Para as variáveis categóricas foi usado o teste Qui-Quadrado

APÊNDICE 5- Cálculo da proporção de ajuste segundo a prescrição

Código	Grupo ATC	Princípio ativo	Número de vezes que o medicamento foi suspeito	Número de vezes que o medicamento foi prescrito a um paciente	Proporção
A	Aparelho digestivo e metabolismo		13	193	6,7
	Agentes relacionados a desordens ácidas	Omeprazol	2	53	3,8
	Agentes para distúrbios da função gastrointestinal	Metoclopramida	1	31	3,2
	Antieméticos e Antinauseantes	Ondansetrona	1	17	5,9
	Laxativos	Óleo Mineral e Lactulose	2	36	5,6
	Medicamentos usados no diabetes	Insulina NPH e Insulina R	7	56	12,5
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos		8	95	8,4
	Medicamentos antitrombóticos	Heparina	5	46	10,9
	Substitutos do sangue e soluções de perfusão	Soro fisiológico, Soro Glicosado, Fosfato de potássio	3	49	6,1
C	Aparelho cardiovascular		15	148	10,1
	Diuréticos	Furosemida	1	27	3,7
	Agentes betabloqueadores	Atenolol	4	21	19,0
	Agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina	Enalapril, Captopril, Losartan	3	51	5,9
	Agentes modificadores do perfil lipídico	Sinvastatina, Atorvastatina	7	49	14,3

Código	Grupo ATC	Princípio ativo	Número de vezes que o medicamento foi suspeito	Número de vezes que o medicamento foi prescrito a um paciente	Proporção
H	Preparações hormonais sistêmicas, excluindo hormônios sexuais e insulinas		3	29	10,3
	Hormônios e análogos pituitário e hipotalâmicos	Terlipressina	1	2	50,0
	Corticosteroides para uso sistêmico	Prednisona, Metilprednisolona	2	27	7,4
J	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico		6	38	15,8
	Antibacterianos para uso sistêmico	Levofloxacin, Oxacilina, Piperacilina+Tazobactam, Trimetoprima+Sulfametoxazol	5	37	13,5
	Antivirais de uso sistêmico	Raltegravir	1	1	100,0
M	Sistema músculo-esquelético		1	1	100,0
	Relaxante muscular	Baclofeno	1	1	100,0
N	Sistema nervoso		13	131	9,9
	Analgésicos	Morfina, Dipirona, Codeína, Tramadol, Metadona	11	119	9,2
	Antiepiléticos	Gabapentina	1	2	50,0
	Psicolépticos	Diazepam	1	10	10,0
R	Sistema respiratório		4	20	20,0
	Agentes contra padecimentos obstrutivos das vias respiratórias	Fenoterol	2	16	12,5
	Preparados para tosse e resfriados	Codeína	2	4	50,0
TOTAL			63*	655	

ANEXO 1- Classificação de gravidade dos eventos (OPAS, 2011)

CLASSIFICAÇÃO	OBSERVAÇÃO
LEVE	Manifestações clínicas pouco significativas ou de baixa intensidade, que não requerem nenhuma medida terapêutica importante ou que não justificam a suspensão do tratamento.
MODERADA	Manifestações clínicas importantes, sem ameaça imediata à vida do paciente, mas que requerem medidas terapêuticas ou suspensão do tratamento.
GRAVE	Evento que ameace a vida, resulte em morte, em incapacidade significativa ou permanente, em anomalia congênita ou processo maligno ou em hospitalização ou prolongue uma hospitalização já existente.

ANEXO 2- Parecer 1002259

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: BUSCA ATIVA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM CLÍNICA MÉDICA

Pesquisador: DIANA CAROLINA CORTES SALAZAR

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 41091115.1.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública USP/SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.002.259

Data da Relatoria: 24/04/2015

Apresentação do Projeto:

PROJETO ANALISADO ANTERIORMENTE PELO COEP ESTANDO EM AGUARDANDO DE RESPOSTA ÀS PENDÊNCIAS.

Objetivo da Pesquisa:

BUSCA ATIVA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM CLÍNICA MÉDICA NO HU DA USP

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

NDN

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisadora comunica que trata-se de projeto vinculado à rotina de vigilância de fármacos existente no HU. Esclarece ainda que esta vigilância conta com a supervisão de farmaceutica responsável dom próprio hospital. Informa que os indicadores já existem e são validados. Reformulou data de início do projeto para 13/3/15.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

SEM PROBLEMAS

Recomendações:

ndn

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 1.002.259

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Satisfeitas as pendências, projeto pode ser aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Parecer acatado.

SAO PAULO, 27 de Março de 2015

Assinado por:
Claudio Leone
(Coordenador)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

ANEXO 3- Parecer 1027746 **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BUSCA ATIVA DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM CLÍNICA MÉDICA

Pesquisador: DIANA CAROLINA CORTES SALAZAR

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41091115.1.3001.0076

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública USP/SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.027.746

Data da Relatoria: 17/04/2015

Apresentação do Projeto:

Estudo prospectivo de coorte constituído de duas fases. Na primeira fase, será feita uma revisão da literatura para definir uma proposta de rastreadores que logo será ajustada por equipe multiprofissional ligada à Farmacovigilância e à Clínica Médica do Hospital Universitário, na segunda, os rastreadores selecionados serão aplicados na busca ativa de eventos adversos a medicamentos nos prontuários de pacientes internados naquele setor.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Identificar eventos adversos a medicamentos no serviço da Clínica Médica a partir de rastreadores.

Objetivo Secundário:

1. Identificar na literatura os eventos adversos a medicamentos mais frequentes na Clínica Médica e as diferentes propostas de rastreadores existentes para sua identificação. 2. Fazer uma proposta de rastreadores segundo a revisão da literatura e ajustá-la ao ambiente clínico para a obtenção de uma lista final de rastreadores. 3. Avaliar a viabilidade do desenvolvimento da busca

Endereço: Av. Profº Lineu Prestes, 2565

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-000

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)3091-9457

Fax: (11)3091-9452

E-mail: cep@hu.usp.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - HU/USP

Continuação do Parecer: 1.027.746

ativa de eventos adversos a medicamentos realizando uma revisão prospectiva de prontuários médicos no setor de Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. 4. Estimar a frequência e gravidade dos eventos adversos a medicamentos identificados. 5. Estudar os fatores associados ao desenvolvimento de eventos adversos a medicamentos encontrados, que forneçam uma base para a proposta de intervenções que visem minimizar o dano nos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa apresenta riscos mínimos, pois não haverá um contato direto com os pacientes sendo apenas utilizados os dados presentes nos prontuários.

Benefícios:

Espera-se que a avaliação da viabilidade da utilização de rastreadores na detecção, monitoramento e análise dos eventos adversos a medicamentos permita prevenir ou minimizar o dano nos pacientes, além de aperfeiçoar cada vez mais o método, melhorando a sua sensibilidade e especificidade.

Contribuindo desta forma com o melhoramento contínuo da segurança ao Paciente, segundo as diretrizes do Programa Nacional de Segurança ao Paciente e o Núcleo de Segurança ao Paciente conformado pelo Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De grande interesse da instituição

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Endereço: Av. Profº Lineu Prestes, 2565

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3091-9457

Fax: (11)3091-9452

E-mail: cep@hu.usp.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - HU/USP

Continuação do Parecer: 1.027.746

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Apresentado na reunião do Colegiado de hoje, e mantido o parecer de APROVADO do analista.

SAO PAULO, 17 de Abril de 2015

Assinado por:
Mauricio Seckler
(Coordenador)

Endereço: Av. Profº Lineu Prestes, 2565

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-9457

Fax: (11)3091-9452

E-mail: cep@hu.usp.br

ANEXO 4- Currículo Lattes resumido da orientanda

Diana Carolina Cortés Salazar

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/0066149407448124>

Última atualização do currículo em 25/11/2015

Resumo informado pelo autor

Bolsista do CNPq. Possui graduação em Farmácia - Universidad Nacional de Colombia - Bogotá (2010). Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com ênfase em Saúde Pública

(Texto informado pelo autor)

Dados pessoais

Nome Diana Carolina Cortés Salazar

Nascimento 09/03/1986 - Bogotá - Colômbia

CPF 236.984.458-35

Formação acadêmica/titulação

2014 Mestrado em Saúde Pública.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil

2006 - 2010 Graduação em Farmácia.
Universidad Nacional de Colombia - Bogotá, UNAL/Bogotá, Bogotá, Colômbia
Título: Estudio caso-enfermedad de la neutropenia febril en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología, Año de obtención: 2010
Orientador: Jorge Augusto Díaz Rojas

Formação complementar

2013 - 2013 Curso de curta duração em TERAPIA NUTRICIONAL TOTAL PARA PROFESIONALES CLIN. (Carga horária: 38h).
ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NUTRICIÓN CLÍNICA, ACNC, Colômbia

Atuação profissional

1. Universidade de São Paulo - USP

Vínculo
Institucional

2014 - Atual Vínculo: Estudante, Enquadramento funcional: Estudante mestrado, Carga horária: 40, Regime: Dedicção exclusiva

Atividades

03/2014 - Atual Pesquisa e Desenvolvimento, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Prática de Saúde Pública

Linhas de pesquisa:
Política e gestão em saúde

2. Hospital Universitario San Ignacio - HUSI

ANEXO 5- Currículo Lattes resumido da orientadora

Nicolina Silvana Romano Lieber

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/522055003986485>

Última atualização do currículo em 24/07/2016

Farmacêutica-Bioquímica pela Universidade de São Paulo (1981). Apresenta Especialização (1986), Mestrado (1990) e Doutorado (1996) em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo. Livre-docente em Vigilância Sanitária pela Universidade de São Paulo (2009). É docente da Universidade de São Paulo desde 1986, atuando na Faculdade de Saúde Pública desde 1998. Atua na linha de pesquisa "Política, gestão e saúde" com ênfase em política de medicamentos e política de assistência farmacêutica, vigilância sanitária de medicamentos, estudos de utilização de medicamentos e farmacovigilância. Foi membro titular do Comitê Executivo da Comissão de Farmacologia da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (Resolução SS 107 - 09/11/12) até 2014. Representante da Faculdade de Saúde Pública - USP no Comitê de Implantação do Programa Estadual de Segurança do Paciente - SP (Resolução SS 12 - 13/01/14). Membro do Grupo Executivo do Laboratório Interdisciplinar de Proteção à Saúde e Vigilâncias. *(Texto informado pelo autor)*

Identificação

Nome

Nicolina Silvana Romano Lieber

Nome em citações bibliográficas

ROMANO-LIEBER NS; ROMANO NS; LIEBER, NSR; LIEBER, NICOLINA SILVANA ROMANO; ROMANO-LIEBER, NICOLINA SILVANA

Endereço

Endereço Profissional

Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Prática de Saúde Pública.
Av. Dr. Arnaldo, 715
Cerqueira César
01246904 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30617768
Fax: (11) 30617835
URL da Homepage: <http://www.fsp.usp.br>

Formação acadêmica/titulação

1991 - 1996

Doutorado em Saúde Pública (Conceito CAPES 6).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Fatores de risco para arboviroses em famílias de área de reserva ecológica no Vale do Ribeira, SP, Ano de obtenção: 1996.
Orientador: Lygia Busch Iversson.
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.

1987 - 1990

Mestrado em Saúde Pública (Conceito CAPES 6).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: O uso do teste imunoenzimático na vigilância epidemiológica de arboviroses, Ano de Obtenção: 1990.
Orientador: Lygia Busch Iversson.
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.