UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Farmacovigilância: monitorização intensiva
de vancomicina em pacientes hospitalizados**

Maira Umezaki de Queiroz Netto

Ribeirão Preto

2010

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Farmacovigilância: monitorização intensiva
de vancomicina em pacientes hospitalizados**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de Mestre
em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientada: Maira Umezaki de Queiroz Netto

Orientador: Prof. Dr. Leonardo R. L. Pereira

Ribeirão Preto

2010

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.

Netto, Maira Umezaki de Queiroz

Farmacovigilância: monitorização intensiva de vancomicina em pacientes hospitalizados. Ribeirão Preto, 2010.

80 p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências

Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração:

Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Pereira, Leonardo Régis Leira.

1. Farmacovigilância. 2. Monitorização intensiva. 3. Vancomicina.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Maira Umezaki de Queiroz Netto

Título do trabalho: Farmacovigilância: monitorização intensiva de vancomicina em pacientes hospitalizados

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientador: Prof. Dr. Leonardo R. L.
Pereira

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTO

Começo agradecendo a DEUS, por ter permitido e promovido a realização deste trabalho sem nunca me abandonar, por maiores que tenham sido as dificuldades, colocando vários anjos no meu caminho para que eu pudesse chegar até o fim.

Agradeço à minha família pelo amor, educação e por terem sempre acreditado, incentivado e apoiado incondicionalmente todos os meus projetos. Ao meu pai, Ronan, por me ensinar a sonhar e, com seu exemplo, provar que é possível realizar qualquer sonho desde que se tenha muita força de vontade, dedicação e um pouco de tranquilidade; à minha mãe, Hitomi, por me ensinar a ter disciplina, fé e persistência; e à minha irmã, Iara, por me dar sempre o melhor de mim mesma.

Agradeço ao meu marido, Marcio, pelo amor, compreensão, paciência, dedicação e, principalmente, por ter se responsabilizado por grande parte de nossos projetos para que eu pudesse me dedicar mais a este trabalho.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Leonardo, pela oportunidade, confiança, apoio e por todo o ensinamento que me permitiu muito mais do que a especialização nesta área tão importante e não menos fascinante, permitiu a formação de uma profissional mais preparada e amadurecida.

Agradeço a cada um dos integrantes do CPAFF, Centro de Pesquisa em Assistência Farmacêutica e Farmácia Clínica, um verdadeiro grupo de pesquisa que me ensinou a importância do trabalho em equipe. Em especial, agradeço à Andrea, que durante a realização deste projeto se tornou muito mais do que uma amiga, pelo acolhimento, incentivo, palavras, ouvidos, favores, caronas, enfim, por ser este anjo na minha vida. Ao Camilo, que além da contribuição científica na realização deste estudo, é para mim exemplo de que esforço, dedicação e, principalmente, humildade

e humanidade nos levam cada vez mais à frente, e ao André, pelo apoio, amizade e também pelos momentos de descontração.

Agradeço à Helaine, grande idealizadora deste projeto, a todos do Gerenciamento de Risco e de todos do HCFMRP-USP, que permitiram e contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço aos meus amigos de Patrocínio, que sempre me deram muita força, por compreenderem minha ausência neste período.

Por fim, agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, pelo apoio financeiro concedido para a realização do projeto e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, pela bolsa de mestrado.

RESUMO

NETTO, M. U. Q. **Farmacovigilância: monitorização intensiva de vancomicina em pacientes hospitalizados**. 2010. 80f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Os eventos adversos, devido à grande ocorrência, são considerados um importante problema de saúde pública além de elevarem os custos com a saúde. Dessa forma, existe a necessidade de um sistema eficiente de farmacovigilância para preveni-los sendo a monitorização intensiva uma excelente estratégia para se alcançar este objetivo, pois permite a identificação e o conhecimento dos eventos adversos, além de medir sua incidência e melhorar as notificações voluntárias. Por esta razão, o presente estudo propôs a avaliação deste método em eventos adversos relacionados ao antimicrobiano vancomicina. As informações coletadas, provenientes dos bancos de dados e dos prontuários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), são referentes aos pacientes internados no hospital em tratamento com vancomicina no período de 01/09/2008 a 31/08/2009. Identificou-se 1719 tratamentos de 1302 usuários. Destes tratamentos, 521 foram excluídos por serem profiláticos. A idade média dos 1198 pacientes monitorados foi de 39,33 ($\pm$ 27,66) anos e 58,68% pertenciam ao gênero masculino. Os diagnósticos infecciosos prevalentes para o tratamento com vancomicina foram pneumonia (18,95%), sepse (11,19%) e infecção relacionada a cateter (10,27%) com período médio de duração do tratamento de 11,47 ($\pm$ 7,79) dias geralmente na dose de 2000 mg ao dia (35,98%). Foram identificados indicadores de eventos adversos em 85,81% dos tratamentos, sendo a incidência de eventos adversos de 7,18%. A incidência de reações adversas (RAM) foi de 5,93% e de erros de medicação 2,57%. A causalidade das RAM foi prevalentemente provável (49,29%) e a gravidade moderada (54,93%). As RAM foram essencialmente do tipo B (81,69%) e os erros de medicação relativos à prescrição (87,10%). A comparação entre os grupos controle e estudo não apresentou diferenças significativas, demonstrando a necessidade de monitorização de todos os parâmetros relacionados a eventos adversos com a vancomicina. Dessa forma, fica evidente a importância da monitorização intensiva e da presença dos farmacêuticos clínicos na equipe de saúde para melhorar a eficiência da farmacovigilância, como demonstrado por este estudo. Diante dos resultados, conclui-se que o método de monitorização intensiva utilizando base de dados e prontuários, além da participação de um farmacêutico clínico, promove o conhecimento, a avaliação e a compreensão dos eventos adversos presentes em uma instituição, permitindo a esquematização de estratégias para a sua prevenção.

Palavras-chave: farmacovigilância, monitorização intensiva, vancomicina.

ABSTRACT

NETTO, M. U. Q. **Pharmacovigilance: intensive monitoring of vancomycin in hospitalized patients.** 2010. 80f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Adverse events, due to the high occurrence, are considered an important public health problem in addition to driving up health care costs. There is therefore a need for an efficient system of pharmacovigilance to prevent them being the intensive monitoring an excellent strategy for achieving this goal because it allows the identification and knowledge of the adverse events, in addition to measuring its incidence and improve spontaneous reports. For this reason, the present study evaluated this method in adverse events related to antibiotic vancomycin. The informations collected from databases and records of the Hospital of the Medical School of Ribeirão Preto-SP (USP-HCFMRP), refers to hospital patients treated with vancomycin for the period 01/09/2008 to 31/08/2009. We evaluated 1719 treatments in 1302 users, of which 521 were excluded because they were prophylactic. The average age of 1198 patients was 39.33 years (± 27.66) and 58.68% were males. Prevalent infectious diagnoses for treatment with vancomycin were pneumonia (18.95%), sepsis (11.19%) and catheter-related infection (10.27%) with mean duration of treatment of 11.47 days (± 7.79) usually at a dose of 2000 mg daily (35.98%). We identified indicators of adverse events in 85.81% of treatments, and the incidence of adverse events was 7.18%. The adverse drug reactions (ADR) incidence was 5.93% and 2.57% of medication errors. The causality of ADR was probable (49.29%) and severity was moderate (54.93%). The ADR were mainly of type B (81.69%) and medication errors related to prescription (87.10%). Comparisons between the study and control groups showed no significant differences, demonstrating the need for monitoring of all parameters related to adverse events with vancomycin. Thus, it is clear the importance of the intensive monitoring and the presence of clinical pharmacists in the health team to improve the efficiency of pharmacovigilance, as demonstrated by this study. Before the results, we conclude that the method of intensive monitoring using the database and records, plus the involvement of a clinical pharmacist, promotes knowledge, assessment and understanding of adverse events presents in an institution, enabling the layout of strategies to prevention.

Keywords: pharmacovigilance, intensive monitoring, vancomycin.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. RELAÇÃO ENTRE EVENTO ADVERSO, REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO (RAM) E ERRO DE MEDICAÇÃO SEGUNDO ARONSON E FERNER (2005).....	7
FIGURA 2. ESTRUTURA MOLECULAR DA VANCOMICINA.....	11
FIGURA 3. FLUXOGRAMA METODOLÓGICO.....	21
FIGURA 4. DISTRIBUIÇÃO DOS TRATAMENTOS COM VANCOMICINA OFERECIDOS PELO HCFMRP-USP NO PERÍODO DE 01 DE SETEMBRO DE 2008 A 31 DE AGOSTO DE 2009. CCIH: COMISSÃO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR.	23
FIGURA 5. FORMAÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO E CONTROLE DOS USUÁRIOS DE VANCOMICINA INTERNADO NO HCFMRP-USP NO PERÍODO DE 01 DE SETEMBRO DE 2008 A 31 DE AGOSTO DE 2009.....	29

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. PERFIL SOCIO-DEMOGRÁFICO DOS USUÁRIOS DE VANCOMICINA DO HCFMRP-USP NO PERÍODO DE 01 DE SETEMBRO DE 2008 A 31 DE AGOSTO DE 2009	24
TABELA 2. DIAGNÓSTICOS INFECCIOSOS PREVALENTES NAS PRESCRIÇÕES DE VANCOMICINA DO HCFMRP-USP NO PERÍODO DE 01 DE SETEMBRO DE 2008 A 31 DE AGOSTO DE 2009	25
TABELA 3. DOSE DIÁRIA DOS USUÁRIOS DE VANCOMICINA DO HCFMRP-USP NO PERÍODO DE 01 DE SETEMBRO DE 2008 A 31 DE AGOSTO DE 2009	26
TABELA 4. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS PREVALENTES NAS PRESCRIÇÕES DE VANCOMICINA DO HCFMRP-USP NO PERÍODO DE 01 DE SETEMBRO DE 2008 A 31 DE AGOSTO DE 2009	30
TABELA 5. COMPARAÇÃO ESTATÍSTICA ENTRE OS GRUPOS CONTROLE (AUSÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS) E ESTUDO (PRESENÇA DE EVENTOS ADVERSOS) DOS USUÁRIOS DE VANCOMICINA INTERNADO NO HCFMRP-USP NO PERÍODO DE 01 DE SETEMBRO DE 2008 A 31 DE AGOSTO DE 2009.....	33
TABELA 6. COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS CONTROLE (AUSÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS) E ESTUDO (PRESENÇA DE EVENTOS ADVERSOS) DOS USUÁRIOS DE VANCOMICINA INTERNADO NO HCFMRP-USP NO PERÍODO DE 01 DE SETEMBRO DE 2008 A 31 DE AGOSTO DE 2009.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical Classification
ATHOS	Apoio a Atenção Hospitalar
ART	Adverse Reaction Terminology
CEMSQHC	Comitê Europeu de Especialistas em Administração de Segurança e Qualidade em Cuidados com Saúde
CCIH	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CUCA	Comissão de Uso e Controle de Antimicrobianos
DRESS	Rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos
FDA	Food and Drug Administration
FMEA	Failure Mode and Effect Analysis
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
RAM	Reação Adversa a Medicamento
SINFAV	Sistema Nacional de Farmacovigilância
UE	Unidade de Emergência
UFARM	Unidade de Farmacovigilância

SUMÁRIO

RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
LISTA DE FIGURAS	IX
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XI
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	1
1.1. HISTÓRICO E CONCEITOS DA FARMACOVIGILÂNCIA	2
1.2. EVENTOS ADVERSOS, REAÇÕES ADVERSAS E ERROS DE MEDICAÇÃO	6
1.3. NOTIFICAÇÃO VOLUNTÁRIA VERSUS MONITORIZAÇÃO INTENSIVA	7
1.4. O ANTIMICROBIANO VANCOMICINA	9
2. OBJETIVOS	14
2.1. OBJETIVO GERAL	15
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	16
3.1. LOCAL DO ESTUDO	17
3.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO	17
3.3. PROTOCOLO EXPERIMENTAL	17
3.4. INTERPRETAÇÃO DOS DADOS	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
4.1. PROJETO PILOTO	23
4.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO	23
4.3. PERFIL FARMACOEPIDEMIOLÓGICO	23
4.4. EVENTOS ADVERSOS	28
4.5. COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS CONTROLE E ESTUDO	32
4.6. MONITORIZAÇÃO INTENSIVA	34
5. CONCLUSÕES	42
6. REFERÊNCIAS	44
7. ANEXOS	58
ANEXO A	59
ANEXO B	60
ANEXO C	61
ANEXO D	63
ANEXO E	64
ANEXO F	65
ANEXO G	66
ANEXO H	67

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

1.1. Histórico e Conceitos da Farmacovigilância

A identificação de eventos adversos sempre foi considerada na criação de normas pelo Estado, seja para assegurar a qualidade dos medicamentos ou para proteger a saúde da população (ROZENFELD, 1998).

Ainda na Antigüidade, o Código de Hammurabi da Babilônia (2200 aC) condenava os médicos que causassem a morte de pacientes a perderem as mãos (ROZENFELD, 1998); Hipócrates (460-570 aC) introduziu na medicina o conceito “Primeiro, não prejudique” (DAINESI, 2005) e Galeno (131-201 dC) advertia sobre os perigos das prescrições mal escritas e obscuras. Em 1224, o Imperador de Hohenstaufen, Frederico II, implantou a inspeção dos compostos preparados nas farmácias e declarou o sacrifício dos fornecedores que levassem algum consumidor a morte (RIGO; NISHIYAMA, 2005).

Durante o Renascimento, surgiram as farmacopéias (DAVIES, 1987) e, na mesma época, no Brasil, foi estabelecida a distribuição privativa de fármacos pelos boticários apenas em estabelecimentos habilitados (ZUBIOLI, 1992).

Em meados do século XVII, um medicamento, o antimônio, foi proscrito pela primeira vez devido a sua toxicidade, pelos Membros da Faculdade de Medicina de Paris (ROZENFELD, 1998). Em 1848, nos Estados Unidos, após a importação de quinina adulterada pelo Exército, foi criado o primeiro estatuto de controle da qualidade dos fármacos (RIGO; NISHIYAMA, 2005).

No início do século XX, a *American Medical Association* promoveu o surgimento do *American Food, Drug and Inseticide Administration*, que mais tarde originou a agência norte-americana de regulamentação - *Food and Drug Administration* (FDA) (SWANN, 1998) que, apesar de se constituir em um órgão de controle de grande influência, não pôde evitar, em 1937, várias mortes causadas pelo dietilenoglicol contido no xarope de sulfanilamida, cujos efeitos tóxicos já estavam documentados (MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006). Em decorrência disso, o Congresso dos Estados Unidos aprovou o *Food, Drug and Cosmetic Act*, proibindo a comercialização de novos fármacos sem a autorização do FDA, concedida mediante comprovação da segurança pelo fabricante (SWANN, 1998). Esta atitude influenciou outros países, entre eles o Brasil, onde foram elaboradas as primeiras regulamentações para garantir a qualidade dos medicamentos (ROZENFELD, 1998).

Ainda no século XX, uma jovem apresentou uma reação adversa (RAM) grave que a levou à morte, provavelmente por fibrilação ventricular causada pelo clorofórmio usado como anestésico (ROUTLEDGE, 1998). Devido ao relato deste caso, a revista *The Lancet* solicitou aos médicos que notificassem as mortes relacionadas à anestesia, o que determinou o surgimento da farmacovigilância como atividade institucional (DIAS et al., 2005b).

A farmacovigilância é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (2004a) como a ciência relacionada à detecção, avaliação, compreensão e prevenção das RAM ou qualquer outro problema referente aos medicamentos. Dessa forma, é a parte da Farmacoepidemiologia que estuda os riscos dos efeitos do uso, agudo ou crônico, do tratamento farmacológico no conjunto da população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos (LAPORTE; TOGNONI, 1993), sendo responsável pela relação risco-benefício dos fármacos. A Farmacovigilância contempla também aspectos ligados à segurança da automedicação e às falhas técnicas de fabricação dos produtos farmacêuticos ou de suas embalagens (LORENZI, 1999). Os instrumentos utilizados na investigação podem ser clínicos, epidemiológicos, experimentais ou diagnósticos (BÉGAUD; ARIAS, 1997).

Ao longo da história são evidentes os esforços para diminuir a incidência de eventos adversos, no entanto, em 1961, houve o incidente da talidomida que causou o nascimento de vários bebês com focomelia (COÊLHO; ARRAIS; GOMES, 1999). Este fato marcou tragicamente o início de uma nova era na qual os mecanismos de regulamentação e monitoramento da farmacovigilância foram diversificados e expandidos (RIGO; NISHIYAMA, 2005). Muitos países criaram agências para tratar da segurança no uso dos medicamentos e praticamente em toda a Europa foram desenvolvidos regulamentos específicos (LEE; HERZSTEIN, 1986).

Na área hospitalar, o FDA começou a coletar os registros de RAM e a patrocinar programas de monitorização de fármacos a partir de 1960 (DAVIES, 1987). Atualmente, a *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations* requer que cada hospital, individualmente, tenha um programa de monitoramento de RAM e de avaliação do uso de medicamentos (STROM, 1994).

Os Estados Unidos aprovaram, em 1962, a emenda Kefauver-Harris reforçando os requisitos do FDA para comprovar a segurança dos fármacos mediante a exigência de apresentação pelos fabricantes, de extensos estudos pré-

clínicos, clínicos, farmacológicos e toxicológicos (STROM, 1994). Entretanto, estes estudos incluem um número restrito de pacientes, são desenvolvidos por um curto período de tempo (LAPORTE; CAPELLÀ, 1994) e excluem idosos, gestantes (SIMON, 2002) e crianças, dificultando a identificação de RAM nestes pacientes (WILSON; THABANE; HOLBROOK, 2003).

Do mesmo modo, com o objetivo de aumentar a eficiência na identificação de RAM, a OMS conduziu a criação do Programa Internacional de Vigilância de Reações Adversas, cujo escopo foi expandido no decorrer do tempo para acolher o crescimento da farmacovigilância (OMS, 2002). Atualmente, o programa constitui uma rede de Centros Nacionais de Farmacovigilância e um Centro Colaborador, *The Uppsala Monitoring Center*, que mantém o banco de dados internacional de RAM (OLSSON, 1998).

Estes centros são conectados pelo Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, propiciando o acúmulo de notificações em maior escala, o intercâmbio de informações em tempo hábil e o desenvolvimento de estudos colaborativos entre países (WILHOLM et al., 1994). Além disso, os progressos metodológicos na área da epidemiologia e da informática permitiram a redução do tempo entre a introdução de um novo fármaco no mercado e a identificação de problemas não evidenciados pelos ensaios clínicos (FAICH, 1996).

No Brasil, as primeiras tentativas de desenvolvimento da farmacovigilância ocorreram na década de 1970 com a criação da Vigilância Sanitária pelo Ministério da Saúde e da legislação geral que obriga os profissionais de saúde e as indústrias produtoras de medicamentos a notificarem os efeitos nocivos dos produtos no mercado (OPAS, 2002).

Em abril de 1995, a *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) organizou uma reunião, com o apoio da OMS e da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), na qual foi proposto um Sistema Nacional de Farmacovigilância que, no entanto, não foi adiante na época (OPAS, 2002).

Outro referencial importante para o desenvolvimento da farmacovigilância no Brasil foi a aprovação da Política Nacional de Medicamentos em 1998, com o propósito de “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais” (BRASIL, 2001).

No final de 1999, o Ministério da Saúde criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com a missão de proteger e promover a saúde, garantindo a segurança sanitária dos produtos e serviços. Em função disso, contemplou em sua estrutura organizacional a Unidade de Farmacovigilância (UFARM) com a responsabilidade de formular e estruturar as ações de farmacovigilância no país (SOUZA et al., 2002).

Deste modo, a partir de 2000, a UFARM possibilitou o início de um sistema de farmacovigilância através do estímulo à notificação voluntária pela disponibilização de formulários com esta finalidade na internet (DIAS, 2005a), e da instituição do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), que permitiu a admissão do Brasil pela OMS como o 62º país membro oficial do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (ANVISA, 2008a). O CNMM é responsável por processar as notificações recebidas e enviá-las ao programa que, com as informações dos demais países, realiza publicações periódicas de alerta ou de novas RAM e ainda promove a troca constante de informações com outros centros participantes (NISHIYAMA et al., 2002).

O CNMM, com a intenção de criar um fluxo nacional de notificações de RAM, implementou o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV) (ARRAIS, 2002), cuja estratégia inicial foi o Projeto Hospitais Sentinela. O propósito deste projeto foi constituir uma rede de hospitais preparados para notificar RAM e queixas técnicas de produtos de saúde, insumos, medicamentos, saneantes, conjuntos para diagnósticos laboratoriais e equipamentos médico-hospitalares (ANVISA, 2008b), a fim de monitorar a qualidade e o perfil de segurança na atenção terciária, além de promover o uso racional destes produtos. (OPAS, 2002).

Dando continuidade às ações do SINFAV, em 2005, a ANVISA lançou o projeto piloto Farmácias Notificadoras com a finalidade de ampliar as fontes de notificação de RAM e queixas técnicas de medicamentos, estimulando o desenvolvimento de ações de saúde em farmácias e drogarias (ANVISA, 2008c).

Diante de tanto empenho para a implantação e expansão das fontes notificadoras de RAM e outros problemas relacionados aos medicamentos, não apenas no Brasil, mas em âmbito mundial, fica evidente a importância das notificações para o êxito de um sistema de farmacovigilância.

1.2. Eventos Adversos, Reações Adversas e Erros de Medicação

Atualmente, vários termos são utilizados para distinguir os incidentes com medicamentos. Em adição, as definições destes termos não são precisamente claras, sendo consideradas até mesmo vagas por alguns autores (ARONSON; FERNER, 2005; YU; NATION; DOOLEY, 2005; RISSATO; ROMANO-LIEBER; LIEBER, 2008). Tal fato gera divergências nos resultados de publicações, além de confusão entre os profissionais de saúde (ROMANO-LIEBER; LIEBER, 2008), dentre estes os notificadores, o que pode prejudicar inclusive o propósito da farmacovigilância.

A OMS (2002) define evento adverso como “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com este tratamento”. Por outro lado, o Comitê Europeu de Especialistas em Administração de Segurança e Qualidade em Cuidados com Saúde (CEMSQHC) o define como “qualquer dano ocorrido durante a terapia medicamentosa e resultante tanto do cuidado apropriado como do cuidado inadequado ou aquém do ótimo” (CEMSQHC, 2010).

RAM é definida pela OMS (1972) como “uma resposta nociva e não intencional ao uso de um medicamento que ocorre em doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificação da função fisiológica”.

Os erros de medicação, de acordo com a *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (2009), são “qualquer evento evitável 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 consumidor. Esses incidentes podem estar relacionados com a prática profissional, com os procedimentos ou com os sistemas, incluindo falhas na prescrição, comunicação, etiquetagem, envasamento, denominação, preparação, dispensação, distribuição, administração, educação, seguimento e utilização”.

Deste modo, pelo ponto de vista da ocorrência, as RAM e os erros de medicação podem ser considerados eventos adversos (LOURO; ROMANO-LIEBER; RIBEIRO, 2007), como demonstra o diagrama ilustrado na Figura 1, estabelecido por Aronson e Ferner (2005) com a finalidade de esclarecer a relação entre os termos.

Os eventos adversos podem ser considerados um dos principais fatores associados à morbidade e mortalidade, além de representarem um sério risco à

saúde do paciente e aumentarem os custos nos serviços de saúde. No entanto, com o conhecimento necessário e ações bem planejadas é possível prevenir os erros e os danos melhorando a qualidade da assistência prestada ao cuidado à saúde (KAWANO et al., 2006).

Figura 1. Relação entre evento adverso, reação adversa a medicamento (RAM) e erro de medicação segundo Aronson e Ferner (2005).

1.3. Notificação Voluntária versus Monitorização Intensiva

A notificação voluntária ou espontânea é a prática mais comumente utilizada pela farmacovigilância, principalmente por seu melhor potencial custo-efetivo (WILHOLM et al., 1994), porém esta deve ser continuamente estimulada (DIAS et al., 2005a). Este método consiste na coleta e comunicação de um sinal (ANVISA, 2008d) que é definido pela OMS (2004b) como uma “possível relação causal, entre uma RAM e um medicamento, desconhecida ou incompletamente documentada anteriormente”. A causalidade da notificação deve ser avaliada com a aplicação de algoritmos desenvolvidos para essa finalidade e dependendo da consistência da hipótese, da gravidade da RAM observada, do volume de notificações e do número potencial de pessoas afetadas, são tomadas as decisões e as medidas cabíveis (COÊLHO; ARRAIS; GOMES, 1999).

Apesar da importância para a segurança dos pacientes, a notificação voluntária de eventos adversos raramente excede 10% (GREEN et al., 2001). Além disso, apresenta eficácia limitada pela dificuldade no estabelecimento da causalidade (FIGUEIRA et al., 1997), pois geralmente as RAM são notificadas sem associação causal a algum medicamento (SHAKIR, 2007), havendo necessidade de complementação por rigorosos estudos epidemiológicos, como ensaios clínicos, estudos de coorte e caso-controle (LAPORTE; CAPELLÀ, 1993).

Outra desvantagem do método é a subnotificação, que pode levar a falsos resultados negativos, concluindo que um risco real está ausente (HÄRMARK; GROOTHEEST, 2008). Esta subnotificação é uma característica comum da farmacovigilância em todo o mundo, mesmo nos países com desenvolvidos sistemas de notificação (CARLINI; NAPPO, 2003) ou naqueles em que esta medida é obrigatória (LORENZI, 1999). Isto se deve à dificuldade de conscientização dos profissionais de saúde sobre a importância da notificação voluntária (SIMON, 2002) o que torna comum a utilização de intervenções promocionais ou mesmo remuneração dos agentes envolvidos para modificar esta realidade (BRACHI et al., 2005). Outro problema observado quando se adota a notificação voluntária, é que os profissionais notificadores podem selecionar algumas RAM para notificar, gerando notificação seletiva das suspeitas de risco, o que transmite uma falsa impressão da inexistência de alguns riscos reais (HÄRMARK; GROOTHEEST, 2008).

Alguns autores, porém, consideram que a subnotificação e a notificação seletiva são vantajosas, pois adotando essas práticas apenas os casos mais severos e inesperados serão notificados, facilitando a detecção de novos sinais de RAM (HÄRMARK; GROOTHEEST, 2008).

Além da notificação voluntária, pode-se desenvolver um serviço de farmacovigilância utilizando-se outro método, conhecido como monitorização intensiva ou busca ativa, que contribui para aumentar a eficiência das notificações voluntárias, permitindo a detecção precoce de novos sinais (HÄRMARK et al., 2006), a familiarização dos profissionais de saúde com a identificação de RAM e a colaboração para a racionalização da utilização dos medicamentos e dos custos com a saúde (PFAFFENBACK; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002).

A monitorização intensiva é um estudo de coorte observacional não intervencional, que se diferencia da notificação voluntária por monitorar apenas medicamentos selecionados durante certo período de tempo. Por seu caráter não

intervencional, fornece dados clínicos reais e não é afetado pelo tipo de critério de seleção e exclusão característico dos estudos clínicos (HÄRMARK; GROOTHEEST, 2008).

Este método proporciona o acesso a dados completos e confiáveis dos eventos adversos relacionados aos pacientes e pode ser realizado através de revisão de prontuário ou entrevista com o paciente e/ou profissionais de saúde. Além disso, permite que o monitoramento seja realizado por meio de uma base de dados para a coleta de informações sobre os pacientes, as prescrições e os eventos adversos (MAZZEO et al., 2005). Quando se utiliza uma dessas estratégias, a monitorização intensiva possibilita a estimativa de incidência e a quantificação do risco de certos eventos adversos (HÄRMARK; GROOTHEEST, 2008).

Entretanto, uma limitação de tal metodologia é a não identificação de eventos adversos que não são relatados aos médicos, sendo, por conseguinte, as taxas de eventos notificados menores que as taxas reais de incidência. Isto geralmente ocorre em estudos baseados em dados de prontuários médicos (HÄRMARK; GROOTHEEST, 2008).

Perante os fatores relatados, percebe-se a maior facilidade de implantação da monitorização intensiva no ambiente hospitalar, onde a presença de profissionais com experiência em farmacologia clínica estabelece uma ligação entre as ciências básica e a clínica, favorecendo a racionalização da terapêutica (PFAFFENBACK; CARVALHO; BERGSTEN-MENDES, 2002).

Além disso, os eventos adversos são freqüentes em pacientes hospitalizados, o que leva a um aumento no tempo de internação, podendo elevar a morbidade e a mortalidade dos pacientes e, conseqüentemente, ampliar os custos tanto para os hospitais como para a sociedade (KRÄHENBÜHL-MELCHER et al., 2007). Estes problemas relatados anteriormente são considerados igualmente relevantes no contexto dos hospitais brasileiros (CAMARGO; FERREIRA; HEINECK, 2006).

1.4. O Antimicrobiano Vancomicina

A monitorização intensiva, como exposto anteriormente, monitora apenas medicamentos selecionados por certo período de tempo, dessa forma, optou-se no presente estudo pela escolha da classe dos antimicrobianos, pois estes medicamentos estão entre os mais prescritos no setor hospitalar (MAZZEO et al.,

2005), portanto, comumente envolvidos com RAM (JOSE; RAO, 2006). Além disso, o uso excessivo e inadequado destes fármacos contribui para o desenvolvimento de resistência microbiana, o que eleva consideravelmente o risco de RAM, a morbimortalidade e os custos com a saúde (MEDEIROS et al., 2007).

Outro fator que contribui para o aumento da possibilidade de ocorrência de RAM com esta classe de medicamentos é a utilização nem sempre adequada, sobretudo quando se trata de pacientes debilitados que recebem terapias farmacológicas múltiplas (VALLEJOS, 2007).

Alguns estudos indicam os medicamentos antimicrobianos, principalmente os antibióticos, como os principais causadores de RAM (ARULMANI; RAJENDRAN; SURESH, 2007; GONZÁLEZ; ARANGO; EINARSON, 2006; SHIN et. al., 2009). No próprio hospital onde foi realizado o presente estudo, um Hospital da Rede Sentinela da ANVISA localizado em Ribeirão Preto-SP, também apresentou, segundo levantamento das notificações recebidas no período de 2002 a 2009 pelo Serviço de Gerenciamento de Risco, maior número de notificações deste grupo de medicamentos.

Nos hospitais de alta complexidade, é dispensada uma variedade enorme de antimicrobianos, dentre os quais, os antibióticos glicopeptídeos. Estes medicamentos, descobertos logo após a penicilina, agem como inibidores da síntese de peptideoglicanos nos primeiros estágios da biossíntese, ligando-se com forte afinidade e grande especificidade à terminação dos precursores de peptideoglicanos expostos para a face externa da membrana, prevenindo o acesso das transpeptidases e transglicosilases responsáveis pela reticulação destes precursores (REYNOLDS, 1989). Os principais representantes desta classe são vancomicina e teicoplanina, com atividade antimicrobiana similar.

A vancomicina foi introduzida na década de 1950, mas seu uso permaneceu sigiloso até meados da década de 1970 por causa dos relatos de impurezas dos primeiros lotes produzidos. Seu espectro de ação limita-se às bactérias gram-positivas e alguns anaeróbios, portanto, é indicada principalmente no tratamento de infecções graves por *Staphylococcus aureus* ou por outras bactérias gram-positivas, quando há relatos de insucesso terapêutico com outros fármacos devido à resistência ou intolerância do paciente, e colites causadas por *Clostridium difficile* (VAN BAMBEKE, 2004; MICROMEDEX, 2010). A estrutura molecular da vancomicina está representada na Figura 2.

Figura 2. Estrutura molecular da vancomicina

Embora a vancomicina tenha atividade contra vários organismos gram-positivos, seu uso é preferido apenas em casos de presença de *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina. Deste modo, é usado para tratar infecções em que se presume a ocorrência destes organismos como causa principal, tais como aquelas relacionadas a cateter intravenoso central, tecidos moles, infecções derivadas de hemodiálise, bacteremia, endocardite bacteriana aguda e pneumonia. Porém o uso difundido do tratamento empírico com antimicrobianos, em especial de vancomicina, tem provocado diversos eventos adversos (CUNHA, 2008). Dessa forma, é consenso entre os pesquisadores da área de farmacovigilância que o uso de vancomicina deva ser monitorado (MELO; RIBEIRO, 2009).

No princípio de sua utilização, a vancomicina foi associada a um grande número de RAM, incluindo toxicidade relacionada à infusão, nefrotoxicidade e

possibilidade de ototoxicidade. Entretanto, após intensas investigações, estes eventos foram associados às impurezas daquelas primeiras formulações (RYBACK et al., 2009).

Contudo, a vancomicina continuou sendo extensivamente estudada, o que possibilitou a confirmação de seu baixo potencial para causar nefrotoxicidade e ototoxicidade em concentrações terapêuticas (15 mg/kg a cada 12 horas). Porém, o risco destes eventos pode ser aumentado quando há associação com outros medicamentos nefrotóxicos ou quando são utilizadas doses superiores às indicadas (RYBACK et al., 2009).

Em decorrência disso, a necessidade de monitoramento e de ajustes nas concentrações plasmáticas de vancomicina foi objeto de intenso debate durante anos por ser o método mais preciso para verificar a efetividade do fármaco, apesar de não apresentar relação causal com a toxicidade do mesmo. Atualmente, recomenda-se o monitoramento para pacientes que estiverem recebendo outros medicamentos com potencial de causar nefrotoxicidade, apresentem função renal instável ou estejam recebendo tratamentos farmacológicos prolongados e necessitem manter a concentração plasmática do fármaco mais elevada devido ao seu baixo potencial de penetração tecidual em infecções complicadas como bacteremia, endocardites, osteomielites, meningites e pneumonia nosocomial por *Staphylococcus aureus* (RYBACK et al., 2009).

O uso excessivo da vancomicina devido à eficiência no tratamento de infecções estafilocócicas resultou em falhas clínicas desse medicamento em diversas infecções, deixando claras as evidências de resistência intermediada por vancomicina e resistência heterogênea, inclusive em algumas cepas de *Staphylococcus aureus* (STEVENS, 2006). Em 1996, cepas com suscetibilidade reduzida, foram isoladas pela primeira vez, sendo posteriormente descritos outros isolamentos em diversos locais, inclusive no Brasil (LUTZ et al., 2003).

Deste modo, após anos de experiência clínica, os eventos adversos com vancomicina tornaram-se bem conhecidos. Além da nefrotoxicidade e ototoxicidade discutidos anteriormente, a vancomicina provoca reações de hipersensibilidade, como erupções, febre, calafrios e raramente anafilaxia, dermatites esfoliativas, síndrome de Stevens-Johnson, necroses epidermais e vasculites, podendo ocorrer em cerca de 5% dos pacientes (MICROMEDEX, 2010). Por outro lado, a síndrome DRESS (rash com eosinofilia e sintomas sistêmicos), caracterizada por febre alta,

edema facial, erupções maculopapular, linfadenopatia generalizada, eosinofilia e mononucleoses – como linfocitoses, é uma reação extremamente rara, porém bastante severa, tendo sido notificados apenas cinco casos no mundo (GHISLAIN; ROUJEAN, 2002; VAUTHEY, 2008).

Outra reação conhecida é a síndrome do pescoço vermelho, caracterizada por eritema, rubor e erupções na face e na parte superior do tronco podendo, algumas vezes, ocorrer hipotensão devido à liberação de histamina relacionada à rápida infusão do medicamento. Esta RAM, decorrente de um erro de medicação, possui incidência estimada entre 3,7 a 47%, geralmente em pacientes com menos de 40 anos (HEALY et al., 1990; MICROMEDEX, 2010).

Diante do exposto, fica claramente evidenciada a necessidade e a relevância de um serviço de farmacovigilância eficiente para controlar e prevenir os eventos adversos ocasionados pela vancomicina, sendo a monitorização intensiva uma estratégia essencial para alcançar este objetivo, uma vez que esta atividade possibilita melhora na qualidade das notificações voluntárias e das informações sobre eventos adversos.

Entretanto, a utilização deste instrumento requer metodologia e recursos humanos específicos, razão pela qual, este trabalho propõe a realização e análise de um projeto de monitorização intensiva de eventos adversos relacionados ao uso do antimicrobiano vancomicina num hospital de ensino credenciado à Rede Sentinela da ANVISA.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar, utilizando modelo experimental de monitorização intensiva, os possíveis eventos adversos relacionados à utilização da vancomicina no serviço de Gerenciamento de Risco de um Hospital de Ensino credenciado à Rede Sentinela da ANVISA.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar os pacientes em tratamento com vancomicina internados no local do estudo e seu perfil farmacoepidemiológico;
- Monitorar o sistema de prescrição eletrônica para identificar os indicadores de eventos adversos nos pacientes selecionados;
- Confirmar a ocorrência de eventos adversos nos tratamentos em que foram identificados os indicadores destes eventos, acessando prontuários médicos e banco de dados;
- Discriminar os tipos eventos adversos utilizando as fichas de investigação elaboradas para esta finalidade;
- Determinar a causalidade e a gravidade das RAM aplicando algoritmos validados;
- Classificar as possíveis RAM e os erros de medicação.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Local do Estudo

O projeto foi realizado no Serviço de Gerenciamento de Risco (Departamento de Assessoria Técnica, Centro Integrado da Qualidade) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

O HCFMRP-USP, localizado em Ribeirão Preto - SP e considerado referência para atendimentos complexos, é um hospital terciário que atende usuários de aproximadamente 100 municípios da região, além de pacientes provenientes de outros estados e países. Para isso, dispõe de três unidades, sendo duas situadas no Campus da Universidade de São Paulo em Ribeirão Preto-SP (HC-Campus e Hemocentro), e uma situada na área central da cidade denominada Unidade de Emergência (UE). O hospital é composto por 851 leitos, sendo 717 gerais, 23 particulares, 36 Hospital-Dia, 75 UTI e 82 de observação. Além disso, possuem 333 consultórios e salas de atendimentos, 35 salas cirúrgicas, duas salas de parto e uma de pré-parto.

3.2. População do Estudo

A população foi constituída por todos os pacientes internados no HCFMRP-USP que utilizaram vancomicina no período situado entre 01 de setembro de 2008 a 31 de agosto de 2009. Os pacientes incluídos no estudo que não apresentaram eventos adversos foram considerados grupo controle, em contrapartida aqueles em que se observou a presença de eventos adversos constituiu o grupo de estudo. Em adição, os pacientes que utilizaram vancomicina apenas para fins profiláticos foram excluídos do estudo.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCFMRP-USP na 268ª Reunião Ordinária com Processo nº 5462/2008 (ANEXO A).

3.3. Protocolo Experimental

A coleta dos dados foi realizada nos sistemas eletrônicos de informação (bancos de dados) do HCFMRP-USP, como o da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), o de prescrição eletrônica e o de Apoio a Atenção Hospitalar (ATHOS), além de consultas aos prontuários médicos.

A identificação e seleção dos pacientes internados que utilizaram vancomicina no período do estudo foi realizado através do sistema da CCIH, que disponibiliza as fichas de todos os tratamentos com antimicrobianos ocorridos no hospital, contendo informações como o número do prontuário, nome do paciente, o diagnóstico para o qual o tratamento foi indicado, período recomendado para o tratamento, exames solicitados, insuficiências fisiológicas, unidade de internação e avaliação do tratamento realizada pela equipe médica da Comissão de Uso e Controle de Antimicrobianos (CUCA), que trabalha junto à CCIH para promover o uso racional de antimicrobianos no hospital.

No presente estudo, denominou-se tratamento o período total de utilização de vancomicina para tratar determinado diagnóstico infeccioso. Sob este ponto de vista, os pacientes que utilizaram o medicamento para tratar mais de um diagnóstico infeccioso apresentaram mais de um tratamento e, para não se perder os dados referentes a tratamentos distintos de um mesmo paciente, foram considerados para a análise dos resultados todos os tratamentos com vancomicina oferecidos no hospital durante o período do estudo.

A utilização de vancomicina foi monitorada através do sistema de prescrição eletrônica, que disponibiliza as prescrições diárias, contendo todos os medicamentos prescritos, para cada um dos pacientes internados em uma das unidades do HCFMRP-USP. A análise das prescrições eletrônicas permitiu verificar a presença de alguns indicadores de eventos adversos, tais como:

- suspensão do tratamento;
- substituição da vancomicina por outro antimicrobiano;
- alteração de dose ou posologia prescrita;
- prescrição de corticosteróides e/ou anti-histamínicos, utilizados em casos de hipersensibilidade.

O sistema de prescrição eletrônica apresenta ainda outros dados referentes aos pacientes (nome completo, idade, gênero e etnia) e aos medicamentos prescritos (dose, posologia, via de administração, modo de preparo, dieta e cuidados), os quais também foram coletados.

Quando identificada a presença de indicadores de eventos adversos nas prescrições eletrônicas, a confirmação da ocorrência destes eventos, bem como o motivo que levou a essa prescrição foram analisadas junto aos prontuários médicos desses pacientes. Com a finalidade de organizar a coleta de dados e reduzir a

possibilidade de ocorrência de erros foi utilizado um fluxograma padrão elaborado pelo Gerenciamento de Risco do HCFMRP-USP, sendo este baseado na metodologia do *Failure Mode and Effect Analysis* (FMEA) (ANEXO B). A partir deste fluxograma foi elaborado o formulário de investigação de RAM (ANEXOS C) utilizado no presente estudo.

A metodologia FMEA tem como objetivo avaliar e minimizar riscos por meio da observação das possíveis falhas e implantação de ações para aumentar a confiabilidade. É utilizada na área industrial desde a década de 1970, sendo atualmente empregada com sucesso na área da saúde para prevenir riscos (BONFANT *et. al.* 2010).

Dessa forma, as RAM identificadas foram classificadas de acordo com a causalidade através da aplicação do algoritmo de Naranjo *et al.* (1981), teste composto por dez perguntas, cujas respostas são fechadas com três opções (sim, não ou desconhecido) com a finalidade de buscar informações sobre as RAM (ANEXO D). Para cada resposta são atribuídos pontos, sendo que através da somatória torna-se possível classificar as RAM em categorias de probabilidade: definida, provável, possível, condicional ou duvidosa (ANEXO E). Além disso, as RAM foram classificadas de acordo com a gravidade: leve, moderada, grave e fatal (ANEXO F), e o tipo: A, B, C, D, E e F (ANEXO G). Os erros de medicação foram classificados em erros de prescrição e administração.

Durante a investigação de eventos adversos, foi consultado o sistema ATHOS, que contém informações sobre resultados de exames laboratoriais, como hemocultura, importante para a avaliação de eventos adversos com antimicrobianos, principalmente no caso de suspeita de inefetividade terapêutica do medicamento.

As informações obtidas de cada paciente foram registradas em uma ficha de triagem de eventos adversos (ANEXO H). Vale salientar que os pacientes identificados foram alocados no grupo de estudo ou controle de acordo com a detecção da presença ou ausência de eventos adversos, respectivamente.

Na Figura 3 está representado o fluxograma metodológico realizado no presente estudo.

3.4. Interpretação dos Dados

Os dados coletados foram padronizados de acordo com as recomendações da OMS: *Anatomical Therapeutical Chemical Classification* (ATC) para os medicamentos, *Adverse Reaction Terminology* (ART) para as reações adversas, e de Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) para as doenças (OMS, 1972).

A descrição dos resultados ocorreu com auxílio dos programas EPI INFO versão 3.5.1 de 13 de agosto de 2008 e Excel, sendo a análise estatística realizada através do programa SPSS® for Windows (SPSS Inc., versão 11.5.0, 2002). Para a comparação entre dois grupos foi utilizado o teste *t* de *Student* e o nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

CCIH: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

Figura 3. Fluxograma metodológico.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Projeto Piloto

O estudo teve início com a realização de um projeto piloto entre 01 de julho e 31 de agosto de 2008, com a finalidade de adequar as fichas elaboradas ao propósito definido para o projeto. Vale salientar que os resultados encontrados nesta etapa do estudo não foram considerados na análise final dos resultados.

4.2. População do estudo

A população analisada foi de 1302 usuários de vancomicina internados no HCFMRP-USP durante o período do estudo, para os quais ocorreram 1719 tratamentos, sendo uma média de 1,93 tratamento por paciente.

Entre os 1719 tratamentos observados para a vancomicina, 521 foram realizados para fins profiláticos e, portanto, excluídos de acordo com os critérios do estudo. Dessa forma, 1198 (69,69%) tratamentos foram considerados para análise dos resultados, como representado na Figura 4.

Figura 4. Distribuição dos tratamentos com vancomicina oferecidos pelo HCFMRP-USP no período de 01 de setembro de 2008 a 31 de agosto de 2009. CCIH: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar.

4.3. Perfil farmacoepidemiológico

Os pacientes em tratamento não profilático monitorados no estudo apresentaram idade média de 39,33 anos ($\pm 27,66$), com variação entre 0 e 95 anos, havendo prevalência do gênero masculino (58,68%). O perfil socio-demográfico destes indivíduos pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1. Perfil socio-demográfico dos usuários de vancomicina do HCFMRP-USP no período de 01 de setembro de 2008 a 31 de agosto de 2009

Idade	Mediana (anos)	Média $\pm$ DP (anos)
	45	39,33 $\pm$ 27,66
Faixa etária (anos)	Frequência	
	(n)	(%)
0-19	357	29,80
20-39	185	15,44
40-59	304	25,38
≥ 60	352	29,38
Total	1198	100
Gênero		
Feminino	495	41,32
Masculino	703	58,68
Total	1198	100

DP: Desvio-padrão.

A média de idade observada em alguns estudos com vancomicina foi de 49, 49 (± 29) e 58 (± 21) anos, conforme descrito por Júnior et al. (2007), Melo, Sasaki e Grinbaum (2007) e Melo e Ribeiro (2009), respectivamente. Estas idades médias apresentam-se superiores à encontrada no presente estudo (Tabela 1), o que pode ser explicado pela inclusão de neonatos, crianças e jovens, diferentemente dos estudos citados anteriormente que não avaliaram a população dessa faixa etária. Por outro lado, a proporção da população com mais de 60 anos (29,38%) no presente estudo, apresentou-se semelhante ao trabalho publicado por Junior et al. (2007) que foi de 32,9%.

A prevalência do gênero masculino (58,68%) assemelha-se aos resultados apresentados em outras publicações 56,6%, 57,7%, 59,2% e 62,0%, descritas por Junior et al. (2007), Culleré et al. (2009), Roustit et al. (2010) e Romano-Lieber e Ribeiro (2007), respectivamente.

Os diagnósticos infecciosos mais frequentes (56,42%) para o tratamento com vancomicina estão descritos na Tabela 2 e são semelhantes aos dados encontrados na literatura, que incluem, principalmente, pneumonia e infecções relacionadas a ferimentos (SONG, 2008).

Tabela 2. Diagnósticos infecciosos prevalentes nas prescrições de vancomicina do HCFMRP-USP no período de 01 de setembro de 2008 a 31 de agosto de 2009

Diagnóstico infeccioso	CID 10	Frequência	
		(n)	(%)
Pneumonia	J189	227	18,95
Sepse	A419	134	11,19
Infecção relacionada a cateter	T814	123	10,27
Infecção ferida operatória	T793	58	4,84
Celulite	L039	47	3,92
Pneumonia e seps	J189 / A419	31	2,59
Meningite	G039	30	2,50
Endocardite	I339	26	2,17
Outros	-	522	43,57
Total	-	1171	100

CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

Outros dois trabalhos brasileiros também encontraram prevalência de diagnósticos infecciosos de pneumonia, seps, infecção relacionada a cateter, infecção de ferida operatória e meningite (MELO; SASAKI; GRINBAUM, 2007; MELO; RIBEIRO, 2009).

No entanto, apesar da utilização freqüente de vancomicina em infecções relacionadas a cateter causadas principalmente por *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina, como demonstram os dados citados anteriormente (Tabela 2), evidências indicam que, em consequência da redução da atividade do medicamento contra este organismo, bem como de deficiências em termos de penetração nos tecidos, a terapia freqüentemente resulta em insucesso microbiológico e clínico. Em função disso, a efetividade de terapias alternativas requer uma investigação urgente e ensaios clínicos randomizados (DERESINSKI, 2009).

No caso do diagnóstico de bacteremia por *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina, encontrado em 11 (0,92%) dos tratamentos analisados neste estudo, a vancomicina, embora seja terapia de primeira escolha, está tendo sua efetividade questionada (WELSH, 2010).

Alguns autores sugerem que a publicação de diretrizes, educação em saúde e a participação de farmacêutico clínico podem melhorar não apenas a qualidade das indicações de vancomicina, mas também o regime de dosagem do medicamento (MELO; SASAKI; GRINBAUM, 2007) e a efetividade do tratamento.

O período de tratamento com vancomicina observado no presente estudo foi bastante variável, sendo de 1 a 70 dias, diferente do encontrado por Louro, Romano-Lieber e Ribeiro (2007), que se situa entre 2 e 37 dias. Entretanto, a média do tempo de utilização do medicamento, situada em 11,47 dias ($\pm 7,79$) no presente estudo, não apresentou diferença significativa em relação à de 14,3 dias verificada por Junior et al. (2007).

As doses diárias utilizadas pelos pacientes deste estudo estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3. Dose diária dos usuários de vancomicina do HCFMRP-USP no período de 01 de setembro de 2008 a 31 de agosto de 2009

Dose (mg/dia)	Frequência	
	(n)	(%)
<1000	369	30,80
1000-1999	350	29,22
2000	431	35,98
>2000	48	4,00
Total	1198	100

A dose usual de vancomicina recomendada para adultos é de 2000mg ao dia, dividida em duas ou quatro administrações (CUNHA, 2008). No estudo realizado por Melo, Sasaki e Grinbaum (2007), a frequência desta dosagem foi de 56,8%, enquanto que Melo e Ribeiro (2009) encontraram a dosagem recomendada em 50,0% dos pacientes, frequências superiores a verificada neste trabalho (35,98%).

A elevada frequência (60,02%) de doses inferiores à recomendação de 2000mg ao dia observada no presente estudo pode ser explicada pelas consideráveis proporções de neonatos e crianças (29,80%), idosos (29,38%) e portadores de insuficiência renal (24,12%), que foram incluídos no estudo, pois

sabe-se que para estes pacientes são requeridas doses inferiores, além de um intervalo maior entre as administrações (RYBACK et al., 2009).

Deve-se considerar ainda que o início do tratamento com vancomicina na dose de 2000 mg não é recomendado para todos os pacientes adultos, bem como doses mais elevadas podem ser utilizadas em ocasiões específicas, como em pacientes acima do peso médio de 70 kg ou com diagnóstico de infecções complicadas, como endocardite, meningite e pneumonia causadas por *Staphylococcus aureus*. Alguns esquemas de tratamentos sugerem que subdoses podem funcionar (MCCLUGGAGE et al., 2010), porém autores relatam que esta técnica pode contribuir para resistência e/ou inefetividade do tratamento (INGRAM et al., 2008).

Os crescentes relatos de insucessos no tratamento com vancomicina levaram à publicação de novas orientações que defendem a utilização de doses mais elevadas (VANDECASTEELE; DE VRIESE, 2010), no entanto, estudo recente sugere que a elevação das taxas de nefrotoxicidade está associada com a administração de doses elevadas do medicamento (INGRAM et al., 2008). Alguns autores recomendam aos médicos resistentes em prescrever a dose de acordo com as diretrizes da prática clínica que utilizem um fármaco alternativo, pois a dosagem inadequada aumenta a probabilidade de seleção heteroresistente de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (HAZLEWOOD et al., 2010).

Por estas razões, a otimização da terapia com vancomicina utilizando a monitorização terapêutica do medicamento é amplamente recomendada. No entanto, a interpretação das concentrações plasmáticas e a utilização de base de dados tem sido objeto de debate (MARTIN et al., 2010).

Estas questões relativas à dosagem ideal de vancomicina e suas conseqüências levaram ao delineamento de um estudo, nos Estados Unidos, para promover a implementação de um nomograma deste medicamento em um sistema de prescrição eletrônica o que elevou a proporção de pacientes com regime de dosagem inicial ideal (MCCLUGGAGE et al., 2010).

Outro ponto a ser discutido em relação à dosagem de vancomicina é a controvérsia existente sobre a sua recomendação em recém-nascidos, nos quais o volume de distribuição é maior e o clearance menor, levando à possibilidade de um aumento da meia-vida do medicamento (DEHORITY, 2010). No caso das crianças, a dose empírica recomendada (40 mg/kg/dia) não alcança de forma consistente a

meta farmacodinâmica de concentração inibitória mínima para infecções invasivas de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina, sendo demonstrado por Frymoyer et al. (2010) que a dose de 60 mg/kg/dia pode alcançar este objetivo com maior segurança.

4.4. Eventos adversos

A presença dos indicadores de eventos adversos foi verificada em 1028 (85,81%) tratamentos com vancomicina, tendo sido identificadas no total 1487 ocorrências, cujas proporções estão demonstradas na Figura 5.

Dos 1028 tratamentos que apresentaram indicadores de eventos adversos, 27 (2,25%) não puderam ser investigados, pois durante todo o período do estudo os prontuários dos pacientes que passaram por estes tratamentos não estiveram disponíveis, sendo estes tratamentos excluídos da análise dos resultados, como descrito na Figura 5.

Apesar da elevada incidência dos indicadores, os eventos adversos foram confirmados em 86 tratamentos. Dessa forma, a incidência destes eventos no presente estudo foi de 7,18%, resultado semelhante (6,5%) ao encontrado por Paladino et al. (2007). Entretanto Culleré et al. (2009) observaram, após a realização de estudo multicêntrico, valores situados em 10,3%, porém este resultado não foi específico para a vancomicina. Uma revisão bibliográfica publicada por Mendes et al. (2005), utilizando apenas estudos retrospectivos realizados em prontuários, encontrou variação situada entre 2,9 e 16,6%. Segundo os mesmos autores, a variação dos resultados pode ser explicada devido às diferenças encontradas na qualidade do cuidado, no conteúdo dos prontuários e no comportamento dos pesquisadores (MENDES et al., 2005).

A incidência de RAM no presente estudo foi de 5,93%, também semelhante à de 4,0% observada por Mazzeo et al. (2005) numa investigação sobre a ocorrência de eventos adversos com antibióticos na Itália.

No presente estudo, as RAM foram classificadas como sendo do tipo B em 81,69% dos tratamentos e do tipo C em 18,31% não havendo ocorrência de RAM dos tipos A, D, E ou F. Vale salientar que as principais RAM encontradas no presente estudos estão representadas na Tabela 4.

Figura 5. Formação dos grupos de estudo e controle dos usuários de vancomicina internado no HCFMRP-USP no período de 01 de setembro de 2008 a 31 de agosto de 2009

As RAM do tipo B são aquelas inesperadas, não relacionadas à dose do medicamento, não decorrendo de um efeito farmacológico e apresentam alta mortalidade. Já as RAM do tipo C estão relacionadas à dose e ao tempo de uso do fármaco sendo, portanto, decorrentes do efeito cumulativo no organismo (FIGUEIREDO et al., 2005).

De acordo com dados da literatura, as reações alérgicas a medicamentos, consideradas RAM do tipo B, representam um terço das RAM e têm sido causa

importante de morbidade e mortalidade, sendo consideradas relevante problema de saúde pública. Os principais problemas relacionados a estas reações decorrem de fatores como a imprevisibilidade, inexistência de modelo animal para seu estudo e variação do metabolismo de um fármaco entre os indivíduos (NAGAO-DIAS et al., 2004). Além disso, Silvaes et al. (2008), em um estudo retrospectivo descritivo, evidenciaram que os principais responsáveis por farmacodermia são os antibióticos.

Tabela 4. Reações adversas a medicamentos prevalentes nas prescrições de vancomicina do HCFMRP-USP no período de 01 de setembro de 2008 a 31 de agosto de 2009

RAM	ART	Frequência	
		(n)	(%)
Prurido	01000024	11	15,49
Farmacodermia	01001249	9	12,68
Rash cutâneo	01000028	9	12,68
Outras	-	42	59,15
Total	-	71	100

RAM: Reação Adversa a Medicamento; ART: *Adverse Reaction Terminology*

A hipersensibilidade induzida especificamente pela vancomicina ocorre freqüentemente em crianças (5,0 a 14,0%) e em adultos (1,6 a 35,0%), no entanto o número de casos relatados na literatura é limitado. Atualmente, estão sendo utilizados métodos diagnósticos para evitar estas reações antes da administração do medicamento, porém os testes cutâneos tendem a mostrar resultados falsos negativos (KUPSTATITE et al., 2010).

A causalidade das RAM também foi determinada no presente estudo, através do algoritmo de Naranjo, sendo 49,29% destas RAM classificadas como prováveis, 46,48% possíveis, 1,41% definidas e 1,41% duvidosas.

De acordo com a definição de Karch e Lasagna (1975), as RAM definidas são confirmadas pela melhora ao suspender o medicamento e pelo reaparecimento ao se repetir a exposição. As RAM prováveis não podem ser explicadas pelas características conhecidas do estado clínico do paciente enquanto que as RAM possíveis podem ter sido produzidas pelo estado clínico do paciente ou outras

terapêuticas concomitantes. Por outro lado, as RAM duvidosas não seguem nenhum dos critérios anteriores.

A prevalência de RAM prováveis e possíveis pode ser explicada pela presença de outros medicamentos nas prescrições analisadas, o que dificulta o estabelecimento de uma relação causal mais precisa, por exemplo, as RAM classificadas como possíveis podem ter sido produzidas pelo estado clínico do paciente ou até mesmo por outras terapêuticas (FONTELES, 2009).

Os resultados encontrados no presente estudo são semelhantes ao descrito em um estudo multicêntrico em que 50,5% dos eventos adversos foram classificados como prováveis, 28,5% como possíveis e apenas 1,0% como definido (CULLERÉ et al., 2009).

Além da classificação da causalidade, as RAM identificadas no presente estudo foram classificadas de acordo com a gravidade, apresentando-se como moderada em 54,93% dos tratamentos, grave em 42,25% e leve em 2,82%, não sendo identificada nenhuma RAM fatal.

As RAM leves não requerem tratamentos específicos nem a suspensão do medicamento, enquanto que as graves e as moderadas exigem uma modificação na terapêutica medicamentosa, tratamento específico, além de poderem causar o prolongamento da hospitalização (NARANJO; BUSTO, 1991). No último caso, estudos farmacoeconômicos seriam importantes para demonstrar a elevação que estas RAM podem acarretar nos custos com a saúde (FONTELES, 2009).

A respeito dos erros de medicação, a incidência foi de 2,57%, porém deve-se levar em consideração que nem todas as etapas do uso do medicamento foram analisadas, sendo esta uma das limitações do estudo que pode estar relacionada a subestimação do resultado em questão. Processos como etiquetagem, envasamento, denominação, preparação, dispensação e distribuição não foram diretamente acompanhados.

Atualmente, existe um agravante para os erros de medicação no que diz respeito aos antimicrobianos, pois os pacientes hospitalizados são idosos, severamente doentes e imunocomprometidos, o que predispõe a ocorrência de infecções requerendo, freqüentemente, o uso destas terapias. A elevação na utilização destes medicamentos torna comuns erros de prescrição, como tratamento de colonização, terapia empírica subótima, terapia combinada inadequada, erros de dose e duração do tratamento. Os fatores que influenciam estas prescrições e a

conseqüente diminuição da efetividade da terapia antimicrobiana são as inadequadas considerações sobre o potencial de resistência antimicrobiana, penetração tecidual, interação medicamentosa, efeitos colaterais e custos (HARIHARAN et al., 2009).

Visando reduzir a utilização e erros de prescrição com vancomicina, Di Pentima e Chan (2010) promoveram a implementação de um Programa de Manejo Integrado de Antimicrobianos usando avaliação em tempo real, *feedback* aos médicos e otimização do sistema clínico de informática, alcançando os objetivos do projeto e melhorando a qualidade dos cuidados e a segurança dos pacientes.

No presente estudo, os erros de medicação relacionados à prescrição representaram 87,10% dos encontrados, sendo mais comum o erro de dosagem (74,19%). Alguns autores afirmam que a dose tende a ser o erro de prescrição mais comum, seguido pela escolha inadequada do medicamento, alergia conhecida do paciente, frequência de administração incorreta e interação medicamentosa (LOURO; ROMANO-LIEBER; RIBEIRO, 2007).

Os demais erros de medicação observados no presente estudo estavam relacionados à administração (12,90%), todos eles devido à rápida infusão do medicamento que, no caso da vancomicina, leva à denominada Síndrome do Pescoço Vermelho, a mais conhecida reação de hipersensibilidade induzida por este fármaco. Este fenômeno pode ser erroneamente atribuído à alergia e geralmente desaparece dentro de 20 minutos, mas às vezes persiste por várias horas. Para prevenir esta reação, a vancomicina deve ser infundida lentamente, a uma taxa não superior a 10 mg por minuto, diluídos em 5-10 mL de água para injeção, podendo ser utilizados anti-histamínicos orais para a prevenção (KUPSTATITE et al., 2010).

4.5. Comparação entre os grupos controle e estudo

Os grupos de estudo e controle não apresentaram diferença estatística significativa em relação aos parâmetros idade, período de tratamento e dose como demonstra a Tabela 5.

A comparação entre os parâmetros gênero e insuficiência renal está representado na Tabela 6. Embora não seja estatística e apresentem pouca diferença, indicam uma tendência de que as mulheres sejam mais susceptíveis aos eventos adversos. Na mesma tabela pode-se observar que os pacientes com

insuficiência renal apresentaram menor incidência de eventos adversos, provavelmente devido aos cuidados prévios com as doses, sabendo-se da condição de saúde pré-existente nesses indivíduos.

Tabela 5. Comparação estatística entre os grupos controle (ausência de eventos adversos) e estudo (presença de eventos adversos) dos usuários de vancomicina internado no HCFMRP-USP no período de 01 de setembro de 2008 a 31 de agosto de 2009

Parâmetros	Grupo de estudo	Grupo controle	Valor de p
Idade média $\pm$ DP (anos)	38,10 $\pm$ 26,82	39,74 $\pm$ 27,69	0,598
Período de tratamento $\pm$ DP (dias)	12,13 $\pm$ 9,18	11,33 $\pm$ 11,61	0,357
Dose média $\pm$ DP (mg /dia)	1277,13 $\pm$ 995,21	1239,58 $\pm$ 884,40	0,735

Em relação aos diagnósticos infecciosos, os resultados observados foram semelhantes entre os dois grupos, com exceção de infecção de ferida operatória, que apresentou maior proporção de pacientes que desenvolveram eventos adversos quando comparados aqueles que constituíram o grupo controle.

Diante da grande semelhança entre os grupos, existe a necessidade da monitorização dos eventos adversos relacionados à vancomicina na população em geral, pois diante dos resultados encontrados no presente estudo não se pode prever antecipadamente quais pacientes tendem a apresentar maior incidência, pertencendo ao um determinado grupo de risco. Dessa forma, devido à ampla variedade de parâmetros a serem investigados para a identificação dos eventos adversos, fica evidente a importância de um serviço eficiente de farmacovigilância, principalmente com a monitorização intensiva.

Tabela 6. Comparação entre os grupos controle (ausência de eventos adversos) e estudo (presença de eventos adversos) dos usuários de vancomicina internado no HCFMRP-USP no período de 01 de setembro de 2008 a 31 de agosto de 2009

Parâmetros	Grupo de estudo		Grupo controle	
	Frequência		Frequência	
	(n)	(%)	(n)	(%)
Gênero				
Feminino	42	48,84	441	40,65
Masculino	44	51,16	644	59,35
Diagnóstico infeccioso				
Pneumonia	14	16,28	211	19,45
Sepse	10	11,63	120	11,06
Infecção de ferida operatória	9	10,47	49	4,52
Insuficiência renal	12	13,95	272	25,07

4.6. Monitorização intensiva

Os eventos adversos, conforme discussão apresentada anteriormente, constituem um importante problema de saúde pública devido a sua elevada ocorrência, acarretando gastos adicionais e desnecessários para o sistema de saúde (LOURO; ROMANO-LIEBER; RIBEIRO, 2007). Dessa forma, existe a necessidade de identificá-los a fim de conhecer suas características e incidências, e assim evitá-los ao intervir no processo de utilização dos medicamentos.

A implementação de programas de farmacovigilância é fundamental para esta finalidade, uma vez que pode ajudar na avaliação da segurança de terapias medicamentosas, na medição das taxas de incidência dos eventos adversos ao longo do tempo e também na educação dos profissionais de saúde (RAMIREZ et al., 2010).

De acordo com seus objetivos, a farmacovigilância pode ser basicamente caracterizada como sendo passiva ou ativa. A farmacovigilância passiva, desempenhada pela notificação voluntária, é aquela em que os profissionais de saúde e os pacientes são solicitados a relatar as RAM às autoridades reguladoras e

a indústria farmacêutica é obrigada a notificar as RAM clinicamente graves (WISE et al., 2009).

A notificação voluntária apresenta inconvenientes bem reconhecidos, como a subnotificação, vieses, dados incompletos, informações limitadas da população exposta, além de não fornecem informações quantitativas sobre a frequência ou risco relativo dos eventos adversos (BROWM et al., 2009). Entretanto, uma revisão realizada por Aagaard e Hansen (2009) observou que apenas estudos descritivos de relato de caso e de notificação voluntária forneceram informações sobre eventos adversos novos, não detectados anteriormente. Destaca-se, dessa forma, a importância destes sistemas, que devem ser incentivados, além de terem as informações de suas bases de dados constantemente submetidas a análises sistemáticas.

Dada a importância do sistema de notificação voluntária, Ortega et al. (2008) propuseram a integração do sistema de notificação ao sistema eletrônico de informação hospitalar onde realizaram o estudo, verificando a efetividade desta ação para o aumento do número de notificações devido à entrada automática de dados no formulário.

Atualmente, as bases de dados de notificação voluntária podem ser analisadas através de novas abordagens estatísticas, como a mineração de dados, o que é cada vez mais aplicado pelas entidades reguladoras, centros de farmacovigilância e indústrias farmacêuticas para detectar novos sinais potenciais de eventos adversos (BAILEY et al., 2010).

A mineração de dados detecta combinações de eventos adversos com frequências desproporcionalmente maiores em algumas bases computadorizadas. Quando utilizados em conjunto com os tradicionais métodos qualitativos, têm elevado potencial de melhorar a eficiência da detecção de sinais, sem comprometer o julgamento médico. Apesar disso, uma das preocupações é a geração de um grande número de alertas os quais devem ser investigados mais aprofundadamente para determinar se o sinal realmente existe, comprometendo a eficiência do processo (ALMENOFF et al., 2006). Assim, a detecção de sinais através de análises sequenciais não é um substituto para estudos confirmatórios e não pretende fornecer uma relação causal; a importância clínica de todos os sinais deve ser avaliada para que estes sejam validados utilizando-se métodos adequados (BROWM et al., 2009).

A farmacovigilância ativa consiste na identificação de potenciais problemas de segurança pela coleta regular e sistemática de informações clínicas, realizada de diversas maneiras, sobre uma população específica de pacientes em condições clínicas normais de uso do medicamento (WISE et al., 2009). Estes métodos ativos são um importante complemento para os métodos passivos pelo potencial de investigar rapidamente a exposição ao medicamento e experiência em grandes, bem definidas e diversas populações (Brown et al., 2007).

A revisão de bases de dados é uma maneira de acesso útil e fácil para determinar uma grande proporção dos eventos adversos causados por medicamentos em hospitais (GARCÍA et al., 2010).

A metodologia ativa de monitorização intensiva apresentada no presente estudo, utilizando as bases de dados e os prontuários médicos do hospital, identificou eventos adversos para a vancomicina com frequências semelhantes às relatadas na literatura, demonstrando sua utilidade para a identificação, análise e compreensão dos eventos adversos em pacientes hospitalizados.

O conhecimento dos eventos adversos presentes em uma instituição é essencial para o delineamento de estratégias para evitar aqueles já descritos na literatura, como é o caso apresentado neste trabalho, e prevenir a ocorrência dos mesmos a fim de melhorar a qualidade do atendimento ao paciente e reduzir os riscos e os custos com a saúde (LOURO; ROMANO-LIEBER; RIBEIRO, 2007; KUNAC et al., 2009).

A fim de prevenir a ocorrência de eventos adversos, Culleré et al. propuseram, em estudo multicêntrico, a criação de um sistema de alerta, principalmente na prescrição, validação farmacêutica e acompanhamento farmacoterapêutico para ajudar a identificar os eventos. Foi realizado o monitoramento diário de alguns parâmetros laboratoriais específicos, o aumento da observação na prescrição de determinados medicamentos e a melhora da monitorização farmacoterapêutica de pacientes com maior tendência a desencadear eventos. Estimou-se que, com a aplicação destas medidas os eventos adversos evitáveis diminuiriam em 71,4%, melhorando a segurança do paciente e a qualidade de assistência prestada durante a internação (CULLERÉ et al., 2009).

Segundo Louro, Romano-Lieber e Ribeiro (2007) a implementação de programas de monitorização de eventos adversos no contexto hospitalar é uma medida importante para a prevenção dos mesmos, pois incentivam sua vigilância e

facilitam a documentação, além de promover a notificação voluntária, tão importante para a geração de novos sinais, como já discutido anteriormente. Dessa forma, gera mecanismos para o uso seguro de medicamentos e estimula o processo de educação dos profissionais da área de saúde em reconhecer potenciais eventos adversos.

Lieu et al. (2007), com o objetivo de desenvolver e avaliar um novo sistema de vigilância em tempo real após a introdução de novas vacinas, combinaram arquivos de dados dinâmicos, totalização dos dados e métodos de análise seqüencial obtendo uma abordagem útil e altamente adaptável para a detecção precoce de eventos adversos.

Outros autores demonstraram, na França, que a intervenção de um assistente de pesquisa clínica aumentou a notificação voluntária de eventos adversos pelos profissionais de saúde, sendo notificado um maior número de RAM sérias, inclusive algumas não detectadas anteriormente. Comprovou ainda que a coleta de eventos adversos na promoção do diálogo entre os profissionais de farmacologia clínica e os outros profissionais de saúde (GONY et al., 2010).

Vallejos (2007) também evidenciou, na Colômbia, que as RAM podem ser detectadas precocemente se um seguimento específico de pacientes é realizado para tal finalidade.

Por outro lado, Jankovic et al. (2004), provaram que um método semi-intensivo de monitorização de eventos adversos em hospitais, utilizando os serviços de uma enfermeira do departamento de farmacologia clínica, tem uma melhor relação custo-benefício do que um método intensivo em que o farmacêutico clínico visita diariamente todos os pacientes.

De qualquer forma, é evidente a importância do papel desempenhado pelos farmacêuticos clínicos para a implementação de estratégias para a monitorização, controle e prevenção de eventos adversos, além de sua contribuição para o uso racional dos medicamentos. No caso específico dos antimicrobianos, como a vancomicina analisada neste estudo, o farmacêutico clínico tem ainda o papel de equilibrar a necessidade e o uso através de educação, controle do receituário hospitalar, restrição, consultas necessárias e controle de testes laboratoriais de susceptibilidade (HARIHARAN et al., 2009).

Contudo, os resultados do estudo publicado por Toklu e Uysal (2008), sobre conhecimento e atitudes de farmacêuticos em relação à farmacovigilância, mostram

que estes profissionais possuem pouco conhecimento sobre esta área. Há uma necessidade urgente de programas educacionais para treiná-los neste sentido (TOKLU; UYSAL, 2008). Apesar disso, Van-Grootheest, Groote e Jong-van den Berg (2003), constataram que os farmacêuticos e os médicos são capazes e parecem estar dispostos a contribuir com um sistema de monitorização intensiva.

A monitorização intensiva pode ser retrospectiva ou prospectiva. A retrospectiva, dada a pouca documentação de eventos adversos em prontuários médicos, dificulta a análise de causalidade de RAM (FONTELES et al., 2009) e tende a subestimar a incidência dos eventos (RAMIREZ et al., 2010). O presente trabalho utiliza este tipo de metodologia, portanto, os resultados de causalidade de RAM e incidência de eventos adversos podem ser superiores aos apresentados.

Esta realidade foi comprovada por Kopp et al. (2006) que, utilizando observação direta, encontraram maior incidência de eventos adversos potenciais e reais evitáveis e um aumento da proporção de eventos potenciais em função dos reais quando comparado a estudos que utilizaram prontuários e solicitação de notificação.

Por outro lado, a metodologia retrospectiva foi empregada na maioria dos estudos que realizaram amplos diagnósticos sobre a ocorrência de eventos adversos em hospitais e foram a base do desenvolvimento de estratégias de gestão da segurança dos pacientes em diversos países (MENDES et al., 2008).

A monitorização intensiva prospectiva possui duas vantagens em relação à retrospectiva: informação de qualidade sobre um evento adverso e identificação precoce de um evento potencial antes que este agrave o estado clínico do paciente (RAMIREZ et al., 2010). Entretanto, requerem recursos humanos e econômicos consideráveis tornando difícil a sua utilização na rotina de monitorização e notificação de eventos adversos (GARCÍA et al., 2010).

O uso da tecnologia da informação tem revolucionado a identificação de eventos adversos, a análise e a comunicação de dados (JOSE; JIMMY; RAO, 2008). Nas últimas décadas, a disponibilidade de grandes bases informatizadas de dados clínicos ligadas aos prontuários eletrônicos tem sido útil na implementação de programas para a detecção de eventos adversos e para ajudar os clínicos a reagirem apropriadamente e com rapidez. Comparados a dados clínicos experimentais, os prontuários eletrônicos contêm dados da prática clínica sobre populações maiores e maior tempo de seguimento. Além disso, em contraste com a

notificação voluntária, não sofrem subnotificação e vieses, facilitando uma identificação mais rápida de sinais (TRIFIRO et al., 2009).

Os métodos utilizados para análise dos prontuários eletrônicos diferem enormemente, porque devem ser adaptados às características específicas de cada hospital ou para o ambiente clínico para o qual o programa é desenvolvido. No entanto, podem ser classificados como programas prospectivos que fazem uma varredura por palavras (RAMIREZ et al., 2010). A mineração de dados pode ser um destes métodos, no entanto, quando este processo é realizado, precisa-se tomar uma decisão sobre o que será abordado, medicamento ou evento adverso. Quando o primeiro é abordado, um conjunto específico destes é monitorado para sua associação com todos os possíveis eventos e vice-versa (TRIFIRO et al., 2009).

Ainda neste sentido, o FDA criou uma rede eletrônica, denominada *Sentinel*, que opera não apenas em provedores de prontuários eletrônicos, mas também em bancos de dados de planos de saúde e outras fontes para monitorar a aprovação de medicamentos (ROSATI, 2009; BROWM et al., 2009).

A vigilância ativa dos planos de saúde das populações pode aumentar a notificação voluntária de eventos adversos além de reduzir o tempo de detecção de sinais. No entanto, o acompanhamento prospectivo freqüente requer novas capacidades de extração de informações de sistemas de dados de saúde, para agregar informações de várias fontes e analisá-las de maneira a evitar os problemas associados com repetidos testes estatísticos sobre os mesmos dados (BROWM et al., 2009).

Um sistema informatizado de monitorização de exames laboratoriais também pode ser uma ferramenta importante para a uma detecção precoce e automatizada de eventos adversos (DORMANN et al., 2004; VALLEJOS, 2007). Ramirez et al. (2010) desenvolveram um programa baseado nestes sinais cuja implementação foi útil na detecção e avaliação de eventos adversos sérios específicos associados com o aumento da mortalidade e a duração da hospitalização. Além disso, o programa permitiu a detecção de eventos adversos sérios não detectados por outros métodos utilizados pela farmacovigilância e estimularam a notificação voluntária.

O monitoramento dos exames clínicos laboratoriais não foi objetivo do presente estudo, o que pode ter interferido na subestimação da ocorrência de eventos adversos. Dessa forma, a inclusão desta fonte de dados na análise deste estudo aumentaria a eficiência na implementação da monitorização intensiva.

O presente estudo apresentou ainda outras limitações. Os eventos adversos não foram abordados de maneira geral, por exemplo, não foi dada ênfase aos problemas relacionados aos medicamentos e às interações medicamentosas. Para se ter real noção da influência destes eventos na prática clínica seria conveniente delinear um estudo mais abrangente com foco em todos os parâmetros envolvidos na ocorrência dos mesmos.

Além disso, também não foi realizado um acompanhamento em longo prazo, portanto, as RAM que se apresentam após longo período da utilização do medicamento, como a ototoxicidade no caso da vancomicina, não puderam ser verificadas.

Os erros de medicação mais especificamente, têm recebido, nos últimos anos, considerável atenção, pois são causas de mortalidade, morbidade e aumento dos custos com cuidados de saúde (BENKIRANE et al., 2009). Além disso, as estratégias para reduzir eventos adversos causados por erros de medicação, como protocolos baseados em evidências, educação da equipe de saúde e tecnologia, são mais facilmente planejadas do que aquelas para reduzir RAM (HAMMANN et al., 2010). Posto isso, inúmeras pesquisas estão em andamento para continuar a fornecer mais estratégias (PATEL; KANE-GILL, 2010).

A ação interdisciplinar dos profissionais e a participação de farmacêuticos também são uma estratégia importante e fundamental, pois esse profissional atua na prevenção e interceptação do erro, prevenindo os eventos adversos (CASSIANI et al., 2005). Foi comprovado que a presença do farmacêutico como membro da equipe de saúde está associada a uma taxa substancialmente menor de eventos adversos causados por erros de medicação (LEAPE et al., 1999). Dessa forma, a intervenção farmacêutica, ao reduzir o número de eventos adversos, melhora a qualidade assistencial e diminui custos hospitalares (NUNES et al., 2008).

Nunes et al. (2008) também evidenciam que as intervenções farmacêuticas são ferramentas efetivas para a prevenção de eventos adversos, reforçando a importância da assistência farmacêutica para a qualidade da assistência hospitalar (NUNES et al., 2008).

Como discutido anteriormente, os métodos ativos de farmacovigilância são necessários para receber precocemente informações sobre a segurança de um medicamento; a notificação voluntária tem-se demonstrado uma ferramenta útil na geração de sinais, mas o número relativamente baixo de notificações a torna menos

útil em identificar as características dos pacientes e fatores de risco que contribuem para a ocorrência de um evento adverso em determinado indivíduo. Deste modo, a farmacogenética poderia desempenhar um papel importante na identificação de fatores de risco individuais para a ocorrência de determinados eventos. Outra maneira de descrever os pacientes em risco de desenvolver um evento adverso seria usá-los como fonte de informação, o que ainda seria coerente com o crescente envolvimento dos mesmos na segurança dos medicamentos. Soma-se a estes o fato de a farmacovigilância ser uma ciência, portanto, é essencial o desenvolvimento de novos métodos pelas universidades para fortalecê-la (HÄRMARK; VAN GROOTHEEST, 2008).

Concluindo, a monitorização intensiva de bases de dados e de prontuários médicos por farmacêuticos clínicos em hospitais contribui significativamente para a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos, além de complementar e estimular o sistema de notificação voluntária, sendo, portanto, fundamental para um serviço eficiente de farmacovigilância. Este sistema pode ser realizado através de diversas metodologias, mais ou menos eficientes, dependendo dos recursos humanos, econômicos e estruturais disponíveis na instituição em que se deseja implementá-lo. A participação do farmacêutico clínico na equipe de saúde é essencial para a monitorização, controle e prevenção de eventos adversos, seja na sua identificação, seja na educação e conscientização dos demais profissionais de saúde. Dada a importância deste profissional na ocorrência dos eventos adversos e, conseqüentemente, para a qualidade do cuidado e dos gastos com saúde, dever-se-ia investir mais na sua formação e treinamento clínico.

5. CONCLUSÕES

- Os pacientes em tratamento com vancomicina internados foram homens (58,68%) com idade média de 39,33 ($\pm$ 27,66) anos. Os diagnósticos infecciosos prevalentes para a utilização de vancomicina foram pneumonia (18,95%), sepse (11,19%) e infecção relacionada a cateter (10,27%) com período médio de tratamento de 11,47 ($\pm$ 7,79) dias na dose de 2000 mg ao dia (35,98%).

- Os indicadores de eventos adversos foram identificados em 1028 (85,81%) tratamentos com vancomicina, sendo observadas 1487 ocorrências. Os episódios de eventos adversos foram confirmados em 86 tratamentos com vancomicina, sendo observada incidência de 7,18%. Os eventos adversos confirmados foram RAM, com incidência de 5,93%, e erros de medicação, com incidência de 2,57%.

- A causalidade das RAM, determinada pelo algoritmo de Naranjo, foi classificada como provável em 49,29% dos casos, possíveis em 46,48% e definida em apenas 1,41%. Enquanto que a gravidade destas RAM foi classificada como moderada (54,93%), grave (42,25%) e leve (2,82%). As RAM identificadas foram essencialmente do tipo B (81,69%) e entre os erros de medicação prevaleceram os de prescrição (87,10%).

- A comparação entre os grupos controle e estudo não apresentou diferenças significativas, demonstrando a necessidade de monitorização de todos os parâmetros relacionados a eventos adversos com a vancomicina. Dessa forma, fica evidente a importância da monitorização intensiva e da presença dos farmacêuticos clínicos na equipe de saúde para melhorar a eficiência da farmacovigilância, como demonstrado por este estudo.

- Diante dos resultados apresentados neste trabalho, conclui-se que um método ativo de farmacovigilância como o de monitorização intensiva, da maneira como foi proposto neste trabalho, promove o conhecimento, a avaliação e a compreensão dos eventos adversos presentes em uma instituição, além de demonstrar sua incidência, permitindo a esquematização de estratégias para a prevenção a fim de reduzir os danos causados pelos eventos adversos, principalmente no que diz respeito à qualidade do cuidado e dos custos com a saúde.

6. REFERÊNCIAS

AAGAARD, L.; HANSEN, E. H. Information about ADRs explored by pharmacovigilance approaches: a qualitative review of studies on antibiotics, SSRIs and NSAIDs. **BMC Clinical Pharmacology**, London, v. 9, n. 4, 2009.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacovigilância**. Programa Internacional de Monitorização/OMS. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/programa.htm>>. Acesso em: 12 mar. 2008a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Hospitais sentinelas**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/oficinas/mapa/index.htm>> Acesso em: 12 mar. 2008b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Projeto farmácias notificadoras**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/farmacias_notificadoras.htm> Acesso em: 12 mar. 2008c.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Notificações**. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta.htm#6>>. Acesso em: 12 mar. 2008d.

ALMENOFF, J. S.; LACROIX, K. K.; YUEN, N. A.; FRAM, D.; DUMOUCHEL, W. Comparative performance of two quantitative safety signalling methods implications for use in a pharmacovigilance department. **Drug Safety**, Private Bag, v. 29, n. 10, p. 875-887, 2006.

ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Clarification of Terminology in Drug Safety. **Drug Safety**, Private Bag, v. 28, n. 10, p. 851-870, 2005.

ARRAIS, P. S. D. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p. 1478-1479, 2002.

ARULMANI, R.; RAJENDRAN, S. D.; SURESH, B. Adverse drug reaction monitoring in a secondary care hospital in South India. **BJ Clin Pharmacol**, New Hartford, v. 62, n. 2, p. 210-216, 2007.

BAILEY, S.; SINGH, A.; AZADIAN, R.; HUBER P.; BLUM, M. Prospective data mining of six products in the US FDA adverse event reporting system disposition of events identified and impact on product safety profiles. **Drug Safety**, Private Bag, v. 33, n. 2, p. 139-146, 2010.

BÉGAUD, B.; ARIAS, L. H. M. **Diccionario de farmacoepidemiologia**. Barcelona: Masson, 1997. 61 p.

BENKIRANE, R. R.; ABOUQAL, R.; HAIMEUR, C. C.; S ECH CHERIF EL KETTANI S. S.; AZZOUZI, A. A. et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in intensive care units: a prospective multicenter study. **Journal of Patient Safety**, Philadelphia, v. 5, n. 1, p. 16-22, 2009.

BONFANT, G.; FARINA, M.; NEBIOLO, P. E.; BELFANTI, P.; PATERNOSTER, G.; GABRIELLI, D. et al. Clinical risk analysis with failure mode and effect analysis (FMEA) model in a dialysis unit. **Journal of Nephrology**, Milano, v. 23, p. 111-118, 2010.

BRACCHI, R. C. G.; HOUGHTON, J.; WOODS, F. J., THOMAS, S.; SIMON, A. S.; ROUTLEDGE, P. A. A distance-learning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improve dreorting of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 60, n. 2, p. 221–223, 2005.

BRASIL. Portaria GM/MS 3916, de 30 de outubro de 1998. **Política Nacional de Medicamentos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BROWN, J. S.; KULLDORFF, M.; CHAN, K. A.; DAVIS, R. L.; GRAHAM, D.; PETTUS, P. T. et al. Early detection of adverse drug events within population-based health networks: application of sequential testing methods. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, Bognor Regis, v. 16, p. 1275-1284, 2007.

BROWN, J. S.; KULLDORFF, M.; PETRONIS, K. R.; REYNOLDS, R.; CHAN, K. A.; DAVIS, R. L. et al. Early adverse drug event signal detection within population-based health networks using sequential methods: key methodologic considerations. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, Bognor Regis, v. 18, p. 226-234, 2009.

CAMARGO, A. L.; FERREIRA, M. B. C.; HEINECK, I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Heidelberg, v. 62, p. 143-149, 2006.

CARLINI, E. L. A.; NAPPO, S. A. A farmacovigilância dos medicamentos psicoativos no Brasil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 200-205, 2003.

CASSIANI, S. H. B.; TEIXEIRA, T. C. A.; OPITZ, S. P.; LINHARES, J. C. O sistema de medicação nos hospitais e sua avaliação por um grupo de profissionais. **Revista da Escola de Enfermagem - USP**, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 280-287, 2005.

COÊLHO, H. L.; ARRAIS, P. S. D.; GOMES, A. P. Sistema de farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 631-640, 1999.

COMMITTEE OF EXPERTS ON MANAGEMENT OF SAFETY AND QUALITY IN HEALTH CARE (CEMSQHC) – Expert Group on Safe Medication Practices. **Glossary of terms related to patient and medication safety**. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf>. Acesso em: 12 maio 2010.

CULLERÉ, C. B.; TORNER, M. Q. G.; RUIZ, J. A.; CREUS, M. T.; MARTÍN, M. B.; SUNYER, M. C. Detección de acontecimientos adversos producidos por medicamentos durante la estancia hospitalaria. **Farmacia Hospitalaria**, Barcelona, v. 33, n. 6, p. 312-323, 2009.

CUNHA, B. A. Vancomycin revisited: a reappraisal of clinical use. **Critical Care Clinical**, Philadelphia, v. 24, p. 393-420, 2008.

DAINESI, S. M. Farmacovigilância: cada vez mais, um dever de todos. **Clinics**, São Paulo, v. 60, n. 4, p. 267-270, 2005.

DAVIES, D. M. **Textbook of adverse drug reactions**. Oxford: Oxford University Press, 1987.

DEHORITY, W. Use of vancomycin in pediatrics. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia, v. 29, n. 5, p. 462-464, 2010.

DERESINSKI, S. Antibiotic therapy of vascular catheter-related bloodstream infections: is vancomycin the optimal choice for *Staphylococcus aureus* infections? **International Journal of Antimicrobial Agents**, Maryland Heights, v. 34, p. s43–s46, 2009. Suplement.

DIAS, M. F.; SOUZA, N. R.; BITTENCOURT, M. O.; NOGUEIRA, M. S. Fontes de notificação em farmacovigilância. **Revista Fármacos e Medicamentos**, São Paulo, v. 34, n. 6, 2005a.

DIAS, M. F.; SOUZA, N. R.; FIGUEIREDO, P. M.; LACERDA, E.; CARVALHO, J. P.; COSTA, A. A. et al. A farmacovigilância na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim Sobravime**. 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/boletim_sobravime.pdf> Acesso em: 29 jan. 2008b.

DI PENTIMA, M. C.; CHAN, S. Impact of antimicrobial stewardship program on vancomycin use in a pediatric teaching hospital. **Pediatric Infectious Disease Journal**, 2010. In press.

DORMANN, H.; CRIEGEE-RIECK, M.; NEUBERT, A.; EGGER, T.; LEVY, M. E.; HAHN, G. et al. Implementation of a computer-assisted monitoring system for the detection of adverse drug reactions in gastroenterology. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, New York, v. 19, p. 303–309, 2004.

FAICH, G. A. US adverse drug reaction surveillance 1989 – 1994. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, Bognor Regis, v. 5, p. 393-398, 1996.

FIGUEIRAS, A.; TATO, F.; TAKKOUCHE, B.; GESTAL-OTERO, J. J. An algorithm for the design of epidemiologic studies applied to drug surveillance. **Europe Journal of Clinical Pharmacology**, Santiago de Compostela, v. 51, p. 445-448, 1997.

FONTELES, M. M. F.; FRANCELIN, E. V.; SANTOS, L. K. X.; SILVA, K. M.; SIQUEIRA, R.; VIANA, G. S. B. et al. Reações adversas causadas por fármacos que atuam no sistema nervoso: análise de registros de um centro de farmacovigilância do Brasil. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 36, n. 4, p. 137-144, 2009.

FRYMOYER, A.; HERSH, A. L.; CORALIC, Z.; BENET, L. Z.; GUGLIELMO, B. J. Prediction of vancomycin pharmacodynamics in children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a Monte Carlo simulation. **Clinical Therapeutics**, New York, v. 32, n. 3, p. 534-542, 2010.

GARCÍA, A. S.; BARRERA, J. C.; PAVÓN, M. J. V.; MÁRQUEZ, E. R.; MIGUEL, S. C.; RODRÍGUEZ, I. V. et al. Detection of adverse drug reactions through the minimum basic data set. **Pharmacy World & Science**, New York, v. 32, n. 3, p. 322-328, 2010.

GHISLAIN, P. D.; ROUJEAN, J. C. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. **Dermatology Online Journal**, Califórnia, v. 8, n. 5, 2002.

GONY, M.; BADIE, K.; SOMMET, A.; JACQUOT, J.; BAUDRIN, D. GAUTHIER, P. et al. Improving adverse drug reaction reporting in hospitals results of the french pharmacovigilance in Midi-Pyrénées Region (PharmacoMIP) Network 2-Year Pilot Study. **Drug Safety**, Private Bag, v. 33, n. 5, p. 409-416, 2010.

GONZÁLEZ, J. C., ARANGO, V. E., EINARSON, T. R. Contribution of Latin America to Pharmacovigilance. **Annals of Pharmacotherapy**, Cincinnati, v. 40, p. 1394-1398, 2006.

GREEN, C. F.; MOTTRAM, D. R.; ROWE, P. H.; PIRMOHAMED, M. Attitudes and knowledge of hospital pharmacists to adverse drug reaction reporting. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 51, n. 1, p. 81-86, 2001.

HAMMANN, F.; GUTMANN, H.; VOGT, N.; HELMA, C.; DREWE, J. Prediction of adverse drug reactions using decision tree modeling. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, Alexandria, v. 8, p. 52-59, 2010.

HARIHARAN, S.; PILLAI, G.; MCINTOSH, D.; BHANJI, Z.; CULMER, L.; HARPER-MCINTOSH, K. Prescribing patterns and utilization of antimicrobial drugs in a tertiary care teaching hospital of a Caribbean developing country. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, Strasbourg Cedex, v. 23, p. 609-615, 2009.

HÄRMARK, L.; VAN GROOTHEEST, A. C. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Heidelberg, v. 64, p. 743-752, 2008.

HÄRMARK, L.; KABEL, J. S.; PUIJENBROEK, E. P.; GROOTHEEST, A. C. Web-Based Intensive Monitoring, a new patient based tool for early signal detection. **Drug Safety**, Private Bag, v. 29, n. 10, p. 911-1010, 2006.

HAZLEWOOD, K. A.; BROUSE, S. D.; PITCHER, W. D.; HALL, R. G. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? **The American Journal of Medicine**, Tucson, v. 123, p. 182.e1-182.e7, 2010.

HEALY, D. P.; SAHAI, J. V.; FULLEER, S. H.; POLK R. E. Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 34, p. 550-554, 1990.

INGRAM, P. R.; LYE, D. C.; TAMBYAH, P. A.; GOH, W. P.; TAM, V. H.; FISHER, D. A. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in

outpatient parenteral antibiotic therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v. 62, p. 168-171, 2008.

JANKOVIC, S. M.; MILOVANOVIC, D. R.; NEDOVIC, D.; PETROVIC, S. Semi-intensive versus intensive monitoring of adverse drug reactions in a hospital. **Drug Safety**, Private Bag, v. 27, n. 9, p. 687-688, 2004.

JOSE, J.; JIMMY, B.; RAO, P. G. M. A Computerized database for adverse drug reactions strengthening a hospital-based pharmacovigilance programme in India. **Drug Safety**, Private Bag, v. 31, n. 12, p. 1063-1067, 2008.

JOSE, J.; RAO, P. G. M. Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. **Pharmacological Research**, Private Bag, v. 54, p. 226–233, 2006.

JUNIOR, M. S.; CORREA, L.; MARRA, A. R.; CAMARGO F. L. A.; PEREIRA, C. A. P. Analysis of vancomycin use and associated risk factors in a university teaching hospital: a prospective cohort study. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 7, n. 88, 2007.

KAWANO, D. F.; PEREIRA, L. R. L.; UETA, J. M.; FREITAS, O. Acidentes com medicamentos: como minimizá-los? **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 487-495, out./dez. 2006.

KOPP, B. J.; ERSTAD, B. L.; ALLEN, M. E.; THEODOROU, A. A.; PRIESTLEY, G. Medication errors and adverse drug events in an intensive care unit: Direct observation approach for detection. **Critical Care Medicine**, Mount Prospect, v. 34, n. 2, p. 415-425, 2006.

KRÄHENBÜHL-MELCHER, A.; SCHLIENGER, R.; LAMPERT, M.; HASCHKE, M.; DREWE, J.; KRÄHENBÜHL S. Drug-related problems in hospital. A review of the recent literature. **Drug safety**, Private Bag, v. 30, n. 5, p. 379-407, 2007.

KUNAC, D. L.; KENNEDY, J.; AUSTIN, N.; REITH, D. Incidence, preventability, and impact of Adverse Drug Events (ADEs) and potential ADEs in hospitalized children in New Zealand: a prospective observational cohort study. **Paediatric Drugs**, New York, v. 11, n. 2, p. 153-160, 2009.

KUPSTAITE, R.; BARANAUSKAITE, A.; PILECKYTE, M.; SVEIKATA, A.; KADUSEVICIUS, E.; MUCKIENE, G. Severe vancomycin-induced anaphylactic reaction. **Medicina (Kaunas)**, Kaunas, v. 46, n. 1, p. 30-33, 2010.

LAPORTE, J. R.; CAPELLÀ, D. El sistema español de farmacovigilância. **Medicina Clínica**, Barcelona, v. 103, n. 9, p. 335-336, 1994.

LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. **Principios de epidemiología del medicamento**. 2. ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993. p.1-24.

LEAPE, L. L.; CULLEN, D. J.; CLAPP, M. D.; BURDICK, E.; DEMONACO, H. J.; ERICKSON, J. I. et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 282, n. 3, p. 267-270, 1999.

LEE, P. R.; HERZSTEIN, J. International drug regulation. **Annual Review of Public Health**, Palo Alto, v. 7, p. 217-235, 1986.

LIEU, T. A.; KULLDORFF, M.; DAVIS, R. L.; LEWIS, E. M.; WEINTRAUB, E.; YIH, K. et al. Real-time vaccine safety surveillance for the early detection of adverse events. **Medical Care**, Indianapolis, v. 45, n. 10, p. 89-95, 2007. Suplement 2.

LORENZI, M. C. Farmacovigilância: conceito moderno de uma antiga necessidade. **Arquivos de Otorrinolaringologia**. 1999. Disponível em: <http://www.arquivosdeorl.org.br/conteudo/acervo_port.asp?id=88#>. Acesso em: 23 jan. 2008.

LOURO, E.; ROMANO-LIEBER, N. S.; RIBEIRO, E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 41, n. 6, p.1042-1048, 2007.

LUTZ, L.; MACHADO, A.; KUPLICH, N.; BARTH, A. L. Clinical failure of vancomycin treatment of *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary care hospital in Southern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Disease**, Bahia, v. 7, p. 224-228, 2003.

MARTIN, J. H.; NORRIS, R.; BARRAS, M.; ROBERTS, J.; MORRIS, R.; DOOGUE, M. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **The Clinical Biochemist Reviews**, Western Australia, v. 31, 2010.

MAZZEO, F.; CAPUANO, A.; AVOLIO, A.; FILIPPELLI, A.; ROSSI, F. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. **Pharmacological Research**, London, v. 51, p. 269–274, 2005.

MCCLUGGAGE, L.; LEE, K.; POTTER, T.; DUGGER, R.; PAKYZ, A. Implementation and evaluation of vancomycin nomogram guidelines in a computerized prescriber-order-entry system. **American Journal of Health-System Pharmacy**, Bethesda, v. 67, p. 70-75, 2010.

MEDEIROS, E. A. S.; STEMPLIUK, V. A.; SANTI, L. Q.; SALLAS, J. **Medidas de prevenção e controle da resistência microbiana e programa de uso racional de antimicrobianos em serviços de saúde**. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, 2007. 180 p.

MELO, D. O.; RIBEIRO, E. Vancomycin use in a Brazilian teaching hospital: comparison with the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Guidelines (HICPAC). **Brazilian Journal of Infect Disease**, Salvador, v. 13, n. 3, p. 161-164, 2009.

MELO, D. O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 475-485, 2006.

MELO, D. O.; SASAKI, M.; GRINBAUM, R. S. Vancomycin use in a hospital with high prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Comparison with Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Guidelines (HICPAC). **Brazilian Journal of Infectious Disease**, Salvador, v. 11, n. 1, p. 53-56, 2007.

MENDES, W.; TRAVASSOS, C.; MARTINS, M.; MARQUES, P. M. Adaptação dos instrumentos de avaliação de eventos adversos para uso em hospitais brasileiros. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 55-66, 2008.

MENDES, W.; TRAVASSOS, C.; MARTINS, M.; NORONHA, J. C. Revisão dos estudos de avaliação da ocorrência de eventos adversos em hospitais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 8, n. 4, p. 393-406, 2005.

MICROMEDEX. **Vancomycin**. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/1/PFPUI/wr1ap9G2kxXLz5/ND_PG/PRIH/CS/E8D40/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/352FE7/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/177c/ContentSetId/30/SearchTerm/VANCO/SearchOption/BeginWith>. Acesso em: 12 mar. 2008.

NAGAO-DIAS, A. T.; BARROS-NUNES, P.; COELHO, H. L. L.; SOLÉ, D. Reações alérgicas a medicamentos. **Jornal de Pediatria**, São Paulo, v. 80, n. 4, p. 259-266, 2004.

NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELLERS, E. M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology Therapeutics**, New York, v. 30, n. 2, p. 239-245, 1981.

NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION. **Definition of medication errors**. Disponível em: <<http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>>. Acesso em: 15 jun. 2009.

NISHIYAMA, P.; BONETTI, M. F. S.; BÖHM, A. C. F.; MARGONATO, F. B. Experiência de farmacovigilância no Hospital Universitário Regional de Maringá, Estado do Paraná. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 4, n. 3, p. 749-755, 2002.

NUNES, P. H. C.; PEREIRA, B. M. G.; NOMINATO, J. C. S.; ALBUQUERQUE, E. M.; SILVA, L. F. N.; CASTRO, I. R. S. Intervenção farmacêutica e prevenção de eventos adversos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 691-699, 2008.

OLSSON, S. The role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. **Drug Safety**, Private Bag, v. 19, n. 1, p. 1-10, 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Vigilância farmacológica internacional**: función de los centros nacionales. Genebra, 1972. 498 p. (Serie de Informes Técnicos).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Safety monitoring of medicinal products**: the importance of pharmacovigilance. Genebra, 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **La farmacovigilancia**: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos: perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. Genebra, 2004a.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Pharmacovigilance**: first training workshop to introduce monitoring of safety and efficacy of antiretrovirals in Africa. Genebra, 2004b.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Termo de referência para reunião do grupo de trabalho:** interface entre atenção farmacêutica e farmacovigilância. Brasília, 2002.

ORTEGA, A.; AGUINAGALDE, A.; LACASA, C.; AQUERRETA, I.; FERNÁNDEZ-BENÍTEZ, M.; FERNÁNDEZ, L. M. Efficacy of an adverse drug reaction electronic reporting system integrated into a hospital information system. **The Annals of Pharmacotherapy**, Cincinnati, v. 42, n. 10, p. 1491-1496, 2008.

PALADINO, J. A.; SUNDERLIN, J. L.; ADELMAN, M. H.; SINGER, M. E.; SCHENTAG, J. J. Observations on vancomycin use in U.S. hospitals. **American Journal of Health System Pharmacy**, Bethesda, v. 64, n. 15, p. 1633-1641, 2007.

PATEL, G. P.; KANE-GILL, S. L. Medication error analysis: a systematic approach. **Current Drug Safety**, Sharjah, v. 5, n. 1, p. 2-5, 2010.

PAFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, B. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 237-241, 2002.

RAMIREZ, E.; CARCAS, A. J.; BOROBIA, A. M.; LEI, S. H.; PIÑANA, E.; FUDIO, S. et al. Pharmacovigilance program from laboratory signals for the detection and reporting of serious adverse drug reactions in hospitalized patients. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, Alexandria, v. 87, n. 1, p. 74-86, 2010.

REYNOLDS, P. E. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, Heidelberg, v. 8, p. 943-950, 1989.

RIGO, K. G. P.; NISHIYAMA, P. A evolução da farmacovigilância no Brasil. **Acta Scientiarum. Health Science**, Maringá, v. 27, n. 2, p. 131-135, 2005.

RISSATO, M. A. R.; ROMANO-LIEBER, N. S.; LIEBER, R. R. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 9, p. 1965-1975, 2008.

ROSATI, K. Using electronic health information for pharmacovigilance: the promise and the pitfalls. **Journal of Health and Life Sciences Law**, Washington, v. 2, n. 4, p. 173-239, 2009.

ROUTLEDGE, P. 150 years of pharmacovigilance. **The Lancet**, London, v. 351, p. 1200-1201, 1998.

ROUSTIT, M.; FRANÇOIS, P.; SELLIER, E.; ROCH, N.; VITTOZ, J. P.; FORONI, L. et al. Evaluation of glycopeptide prescription and therapeutic drug monitoring at a university hospital. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Abingdon, v. 42, p. 177-184, 2010.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 237-263, 1998.

RYBACK, M.; LOMAESTRO, B.; ROTSCHAFER, J. C.; MOELLERING JR, R.; CRAIG, W.; BILLETER, M. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. **American Journal of Health-System Pharmacy**, Bethesda, v. 64, p. 82-98, 2009.

SHAKIR, S. A. W. Thoughts on signal detection in pharmacovigilance. **Drug Safety**, Private Bag, v. 30, n. 7, p. 603-606, 2007.

SHIN, Y. S. S.; LEE, Y. W.; CHOI, Y. H.; PARK, B.; JEE, Y. K.; CHOI, S. K. C. et al. Spontaneous reporting of adverse drug events by Korea Regional Pharmacovigilance Centers. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, Bognor Regis, v. 18, p. 910-915, 2009.

SILVARES, M. R. C.; ABBADE, L. P. F.; LAVEZZO, M.; GONÇALVES, T. M.; ABBADE, J. F. Reações cutâneas desencadeadas por drogas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 83, n. 3, p. 227-232, 2008.

SIMON, L. S. Pharmacovigilance: towards a better understanding of the benefit to risk ratio. **Annals of the Rheumatic Diseases**. 2002. Disponível em: <http://ard.bmj.com/cgi/content/full/61/suppl_2/ii88?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&author1=L+S+Simon&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>. Acesso em: 12 mar. 2008.

SONG, J. H. What's new on the antimicrobial horizon? **International Journal of Antimicrobial Agents**, Maryland Heights, v. 32, p. 207-213, 2008. Suplement 4.

SOUZA, N. R.; DIAS, M. F.; LACERDA, E.; FIGUEIREDO, P. M.; LEITE, F. Q.; VILA, C. J. et al. Farmacovigilância e a veiculação de informação. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA HOSPITALAR, 4.; CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA, 1., Rio de Janeiro, 2002.

STEVENS, D. L. The role of vancomycin in the treatment paradigm. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 42, p. 551-557, 2006. Suplemment 1.

STROM, B. L. What is pharmacoepidemiology. In: STROM, B. L. **Pharmacoepidemiology**. Chichester, 1994. p. 3-13.

SWANN, J. P. **History of FDA. U.S. Food and Drug Administration**. 1998. Disponível em: <<http://www.fda.gov/oc/history/historyoffda/fulltext.html>>. Acesso em: 12 mar. 2008.

TOKLU, H. Z.; UYSAL, M. K. The knowledge and attitude of the Turkish community pharmacists toward pharmacovigilance in the Kadikoy district of Istanbul. **Pharmacy World and Science**, Zuidlaren, v. 30, p. 556-562, 2008.

TRIFIRÒ, G.; PARIENTE, A.; COLOMBA, P. M.; KORS, J. A.; POLIMENI, G.; MIREMONT-SALAMÉ, G. et al. Data mining on electronic health record databases for signal detection in pharmacovigilance: which events to monitor? **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, Bognor Regis, v. 18, p. 1176-1184, 2009.

VALLEJOS, A. Reacciones adversas por antibióticos em uma unidad de cuidado intensivo pediátrico y neonatal em Bogotá. **Biomédica**, Bogotá, v. 27, p. 66-75, 2007.

VAN BAMBEKE, F. Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives. **Current Opinion in Pharmacology**, London, v. 4, p. 471-478, 2004.

VANDECASTEELE, S. J.; DE VRIESE, A. S. Recent changes in vancomycin use in renal failure. **Kidney International**, New York, v. 77, p. 760-764, 2010.

VAN GROOTHEEST, A. C.; GROOTE, J. K.; JONG-VAN DEN BERG L. T. Intensive monitoring of new drugs based on first prescription signals from pharmacists: a pilot

study. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, Bognor Regis, v. 12, n. 6, p. 475-481, 2003.

VAUTHEY, L.; UÇKAY, I.; ABRASSART, S.; BERNARD, L.; ASSAL, M.; FERRY, T. et al. Vancomycin-induced DRESS syndrome in a female patient. **Pharmacology**, Basel, v. 82, p.138-141, 2008.

WELSH, K. J.; ABBOTT, A. N.; LEWIS, E. M.; GARDINER, J. M.; KRUZEL, M. C.; LEWIS, C. T. et al. Armitige, L. Y. Clinical characteristics, outcomes, and microbiologic features associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in pediatric patients treated with vancomycin. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 48, n. 3, p. 894–899, 2010.

WILHOLM, B. E.; OLSSON, S.; MOORE, N.; WOOD, S. Spontaneous reporting systems outside the United States. In: STROM, B. L. **Pharmacoepidemiology**. Philadelphia: Wiley, 1994. p. 138-155.

WILSON, A. M.; THABANE, L.; HOLBROOK, A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Hamilton, v. 57, n. 2, p. 127-134, 2003.

WISE, L.; PARKINSON, J.; RAINE, J.; BRECKENRIDGE, A. New approaches to drug safety: a pharmacovigilance tool kit. **Nature Reviews Drug Discovery**, London, v. 8, p. 779-782, 2009.

YU, K. H.; NATION, R. L.; DOOLEY, M. J. Multiplicity of medication safety terms, definitions and functional meanings: when is enough enough? **Quality and Safety in Health Care**, London, v. 14, p. 358-363, 2005.

ZUBIOLI, A. **Profissão farmacêutica. E Agora?** Curitiba: Editora Lovise, 1992.

7. ANEXOS

ANEXO A

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, 25 de junho de 2008

Ofício nº 2235/2008
CEP/SPC

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“AVALIAÇÃO DO IMPACTO CLÍNICO E ECONÔMICO DE UM SISTEMA DE MONITORIZAÇÃO INTENSIVA EM UM SERVIÇO DE FARMACOVIGILÂNCIA DE UM HOSPITAL-ESCOLA DE RIBEIRÃO PRETO-SP”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 268ª Reunião Ordinária realizada em 23/06/2008 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 5462/2008.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA
Coordenador do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

HELAINÉ CARNEIRO CAPUCHO

PROF. DR. LEONARDO RÉGIS LEIRA PEREIRA (Orientador)

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP

ANEXO C

FORMULÁRIO DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO

Referência: Ficha de Triagem ____/200__

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____ Nº Prontuário: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Peso: _____ Altura: _____

2. HISTÓRIA CLÍNICA RELEVANTE

Hipótese diagnóstica: _____

☐ Doenças: _____

☐ Alergias: _____

☐ Hospitalizado – Tempo: _____ ☐ Gestante – Tempo: _____

☐ Disfunção Hepática ☐ Disfunção Renal

3. DESCRIÇÃO DA REAÇÃO ADVERSA

Início da reação: __/__/____ Término da reação: __/__/____

- É o primeiro caso de RAM a este medicamento? Sim ☐ Não ☐

- A RAM estava prevista em bula? Sim ☐ Não ☐

- A dose, a via e a frequência de administração são adequadas à idade, ao peso e à doença do paciente? Sim ☐ Não ☐

- A estocagem do medicamento foi realizada segundo as orientações do fabricante?

Sim ☐ Não ☐

- O medicamento foi preparado conforme as informações do fabricante (diluyente, volume, concentração, temperatura)? Sim ☐ Não ☐

- Foi realizado monitoramento terapêutico do medicamento ou outros exames laboratoriais?

Sim ☐ Não ☐ Quais? _____

VL encontrado: _____ VL/ref _____ Data: __/__/____

- O evento pode ser em decorrência de interação ou incompatibilidade com outros produtos concomitantes? Sim ☐ Não ☐ Quais? _____

- O evento está relacionado com qualquer outro problema relacionado ao medicamento?

Sim ☐ Não ☐ Qual? _____

- O paciente apresenta história de hipersensibilidade ou prévia RAM a este medicamento?

Sim ☐ Não ☐

4. SEVERIDADE DO EFEITO ADVERSO

- ☐ Óbito Causa *mortis*: _____ Data: __/__/__
- ☐ Risco de vida ☐ Anomalia congênita
- ☐ Invalidez temporária ☐ Invalidez permanente
- ☐ Outros _____

5. CONDUTA

- ☐ Hospitalização Nº de dias _____
- ☐ Ampliação da hospitalização Nº de dias _____
- ☐ Continuidade do medicamento
- ☐ Alteração da posologia. Qual? _____
- ☐ Tratamento específico. Qual? _____

1. ANTIBIOGRAMA

- ☐ Existe antibiograma? ☐ Não ☐ Sim . Tipo de cultura: _____
- ☐ A cepa é sensível? ☐ Não ☐ Sim.
- Sensível a _____

ANEXO D

Classificação da Causalidade				
Questões	Sim	Não	Desconhecido	Soma
1. Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+ 1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	+ 2	- 1	0	
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	+ 1	0	0	
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	+ 2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	- 1	+2	0	
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	- 1	+1	0	
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	+ 1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	+ 1	0	0	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+ 1	0	0	
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+ 1	0	0	
Somatório	Causalidade			
9 ou +	Definida			
5 a 8	Provável			
1 a 4	Possível			
0 ou -	Duvidosa			

NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELIERS, E.M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A.; JANECEK, E.; DOMECCQ, C.; GREENBLETT, D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin. Pharmacol Ther.**, v.30, n.2, p.239-245, 1981.

ANEXO E

Classificação de RAM de acordo com a causalidade	
Causalidade	Características
Definida	Reação com razoável seqüência cronológica a partir da administração do medicamento ou obtenção de níveis séricos ou tissulares e resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito. É confirmada pela melhora ao se suspender o medicamento e pelo reaparecimento ao se repetir a exposição.
Provável	Reação com razoável seqüência cronológica a partir da administração do medicamento ou obtenção de níveis séricos ou tissulares e resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito. Não pode ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas do estado clínico do paciente.
Possível	Reação com razoável seqüência cronológica a partir da administração do medicamento ou obtenção de níveis séricos ou tissulares e resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito podendo, entretanto, ter sido produzida pelo estado clínico do paciente ou outras terapêuticas concomitantes.
Condicional	Reação com razoável seqüência cronológica a partir da administração do medicamento ou obtenção de níveis séricos ou tissulares e não resposta padrão conhecida para o medicamento suspeito não podendo, entretanto ser razoavelmente explicada pelas características conhecidas.
Duvidosa	Qualquer reação que não segue os critérios acima.

KARCH, F.E.; LASAGNA, L. Adverse drug reactions. A critical review. **JAMA**, v.234, n.12, p.1236-41, 1975.

ANEXO F

Classificação de RAM de acordo com a gravidade	
Gravidade	Características
Leve	Não requer tratamentos específicos ou antídotos e não é necessária a suspensão do medicamento.
Moderada	Exige modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do medicamento agressor. Pode prolongar a hospitalização e exigir tratamento específico.
Grave	Potencialmente fatal, requer a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa, requer hospitalização ou prolonga a estadia de pacientes já internados.
Letal	Contribui direta ou indiretamente para a morte do paciente.

NARANJO, C.A.; BUSTO, U. Reações Adversas às Drogas. In: KALANT, H.; ROSCHLAU, W.H.E. **Princípios de Farmacologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.537-542.

ANEXO G

Classificação das RAM de acordo com o tipo			
Tipo de reação	Mnemônio	Características	
A	Relacionado à dose	Aumento	Comum, relacionada a um efeito farmacológico, esperada, baixa mortalidade.
B	Não relacionado à dose	Bizarro	Incomum, não relacionada a um efeito farmacológico, inesperada, alta mortalidade.
C	Relacionado à dose e ao tempo de uso	Crônico	Incomum, relacionada ao efeito cumulativo do fármaco.
D	Relacionado ao tempo de uso	Atraso	Incomum, normalmente relacionado à dose, ocorre ou aparece algum tempo após o uso do medicamento.
E	Abstinência	Fim do uso	Incomum, ocorre logo após a suspensão do medicamento.
F	Falha inesperada da terapia	Falha	Comum, relacionado à dose/qualidade dos produtos, freqüentemente causado por interação de medicamentos.

FIGUEIREDO, P.M.; COSTA, A.A.; CRUZ, F.C.S.; MELO, J.R.R.; NOGUEIRA, M.S.; GÓES, T.P.A. Reações Adversas a Medicamentos. **Revista Fármacos e Medicamentos**. São Paulo, v.34, n.VI, p.32-39, 2005.

ANEXO H
TRIAGEM DE EVENTOS ADVERSOS COM VANCOMICINA ____/200__

Paciente: _____ Registro: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____ Diagnóstico de Base: _____

Diagnóstico Infeccioso / procedimento: _____ Insuficiência: _____

Dose: _____ Período: _____ Posologia: _____ Unidade Internação: _____

	Data	Alteração	Tipo de Alteração	Monitorização Intensiva	
				Confirma Evento adverso	Tipo de evento adverso
1	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
2	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
3	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
4	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
5	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
6	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
7	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
8	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
9	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
10	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
11	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
12	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
13	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
14	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
15	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
16	__/__/200__	S ☐ N ☐	1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	S ☐ N ☐	☐ RAM ☐ Erro medicação
		Tipos de alteração			
1		Suspensão do medicamento			
2		Substituição do medicamento			
3		Alteração da dose/posologia do medicamento			
4		Prescrição de dexclorfeniramina, hidrocortizona e ranitidina			