UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM

TATHIANA SILVA DE SOUZA MARTINS

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: COORTE DE
PACIENTES ORTOPÉDICOS

SÃO PAULO
2015

TATHIANA SILVA DE SOUZA MARTINS

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: COORTE DE
PACIENTES ORTOPÉDICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto (PROESA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Silvia Regina Secoli

VERSÃO CORRIGIDA

O ORIGINAL ENCONTRA-SE DISPONÍVEL NA ESCOLA DE ENFERMAGEM DA
USP.

SÃO PAULO
2015

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.

Assinatura: _____ Data 08/09/2015

Catálogo na Publicação (CIP)

Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”

Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Martins, Tathiana Silva de Souza

Reações adversas a medicamentos: coorte de pacientes ortopédicos / Tathiana Silva de Souza Martins. São Paulo, 2015.
115 p.

Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Silvia Regina Secoli

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

1. Uso de medicamentos. 2. Reações adversas a medicamentos. 3. Antibacterianos. 4. Farmacovigilância. 5. Enfermagem. I. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Tathiana Silva de Souza Martins

Título: Reações adversas a medicamentos: coorte de pacientes ortopédicos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto (PROESA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 08/09/2015

Banca Examinadora

Prof. Dr. Albert-jesus Figueiras Suñe Instituição: ICF/Barcelona

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr^a Katia Grillo Padilha Instituição: EEUSP

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr^a Maria de Fatima Fernandes Vattimo Instituição: EEUSP

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr^a Nicolina Silvana Romano Lieber Instituição: FSP-USP

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr^a Suely Rozenfeld Instituição: ENSP - FIOCRUZ

Julgamento: _____ Assinatura: _____

*Dedico esta tese aos meus pais **Edmundo Martins Junior e Eliane Silva de Souza Martins**, que com uma vida de dedicação, amor e trabalho me possibilitaram a oportunidade de realizar meus sonhos e conquistas. Serei grata para sempre, pelo apoio e incentivo. A vocês dedico todas as minhas vitórias.*

AGRADECIMENTOS

*A **Deus**, pelo dom da vida e por me dar forças nos momentos de fraqueza e desânimo, guiando-me por esta longa jornada.*

*À **Profa Dra Silvia Regina Secoli** pela orientação e por acreditar no trabalho que seria desenvolvido ao longo destes anos, e principalmente pelos laços de amizade que se formaram entre nós.*

*Ao **professor Dr. Albert Figueras** por depositar sua confiança em mim ao longo da pesquisa.*

*À minha chefe e amiga **Lucia de Fátima Neves da Silva**, pelo importante apoio durante todas as etapas desta jornada, pelo incentivo, carinho e amor que me ensinou a ter pela área de farmacovigilância.*

*Às residentes de enfermagem do **Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia** que me ajudaram na coleta de dados. Meninas, sem vocês seria impossível chegar até aqui. Gostaria de agradecer em especial a **Belisa Marcelino, Letícia Domenis, Lulysmar Targino e Natália Bispo**.*

*Às enfermeiras e amigas **Keila Cristina e Luana Reis**, pela parceria e ajuda em uma das etapas mais difíceis desta pesquisa.*

*À minha amiga **Ana Claudia de Souza Mangueira!!!!** Parceira de todas as horas e irmã que a vida me deu de presente. Querida amiga, obrigada por me ouvir e me dar conselhos em muitos momentos difíceis.*

*À minha amiga **Tamara Tórmena**, por ter aberto a porta da sua casa em São Paulo para abrigar uma carioca desconhecida!!!! Amiga, sem você eu não teria chegado até aqui!!!!*

*À minha orientadora do mestrado, hoje amiga e “mãe” **Profa Dra Zenith Rosa Silvino** pelo incentivo, ensinamentos e parceria na minha trajetória de pesquisadora. Te amo muito!!!!*

*Aos amigos do **Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia**, pelas palavras de incentivo e confiança no meu trabalho. Em especial agradeço ao **Henry França, Rodolfo Damasceno, Raquel de Souza Dantas, Fernanda Jardim e Kênia Rocha Leite**.*

*Aos amigos que fiz no **Colégio Pedro II**. Em especial agradeço ao **Agnello Quintella, Marianna Furtado de Mendonça e Michelli Rainha**, que me deram força para fazer parte do doutorado fora do Brasil.*

*Aos amigos que fiz ao longo desses quatro anos de doutorado. Em especial **Mariana Alvina e Karla Albuquerque**, que muitas vezes me ajudaram não só no que contemplava as coisas acadêmicas, mas me abrigando em suas residências.*

*Aos **meus amados pais!!!!!!** Agradeço a vocês por tudo... sou quem eu sou e estou aonde estou porque vocês existem na minha vida.*

*Você não sabe o quanto eu caminhei
Pra chegar até aqui
Percorri milhas e milhas antes de dormir
Eu não cochilei
Os mais belos montes escalei
Nas noites escuras de frio chorei
Meu caminho só meu pai pode mudar*

(Tony Garrido)

Martins, TSS. Reações adversas a medicamentos: coorte de pacientes ortopédicos [Tese]. São Paulo (SP): Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2015.

RESUMO

Introdução: Reação Adversa a Medicamento (RAM) é qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas. Atualmente, representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade na área da saúde. **Objetivo:** Analisar as reações adversas a medicamentos e fatores associados em pacientes ortopédicos tratados com antibióticos. **Método:** Coorte prospectiva conduzida com 273 pacientes ortopédicos internados no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, Rio de Janeiro, Brasil. A coleta de dados ocorreu nos anos de 2012 e 2013, por meio de instrumento composto por variáveis demográficas-clínicas e terapia medicamentosa. Para identificação das RAMs realizou-se o monitoramento ativo, composto de: entrevista, análise de prontuários e exames laboratoriais. As RAMs consideradas graves foram analisadas por meio do formulário do Instituto Catalão de Farmacologia, Espanha. Na análise dos dados utilizaram-se os testes Mann-Whitney, Qui-Quadrado, exato de Fisher e regressão logística, com significância de $p \leq 0,05$. **Resultados:** A incidência de RAM foi de 41%. O grupo com RAM apresentou maior média de idade (43,3; DP 10,9), tempo de internação (72,7; DP 40,9) e número de medicamentos concomitantes (13,2; DP 4,1). Os fatores associados foram número de medicamentos, uso de antimicrobiano (OR 2,44; IC 1,394–4,270) e carbapenêmicos (OR 2,38; IC 1,167– 4,872). Identificaram-se 466 RAM, cuja maioria (67,1%) foi classificada como leve. No grupo de pacientes com RAMs graves identificaram-se leucopenia (46,6%), insuficiência renal aguda (40%) e hepatite medicamentosa (26,6%). Os antibióticos foram os principais medicamentos suspeitos de causar as RAMs graves (76,4%), sendo os mais frequentes (23,5%) formados pela tríade: amicacina + vancomicina + piperacilina com tazobactam. **Conclusão:** A incidência de RAM é maior quando se incorpora ao serviço de farmacovigilância a técnica de monitoramento contínuo dos pacientes hospitalizados e se utiliza a análise de exames laboratoriais como preditores para suspeitas de RAMs potencialmente graves.

Palavras-chave: Uso de medicamentos, Reação adversa a medicamentos, Farmacoepidemiologia, Antibacterianos, Farmacovigilância, Enfermagem.

Martins, TSS. Adverse drug reactions: cohort of orthopedic patients [Thesis]. São Paulo (SP): School of Nursing, University of São Paulo; 2015.

ABSTRACT

Introduction: Adverse Drug Reaction (ADR) is any noxious, undesired or unintended response which occurs in the use of normal dosages of drugs for prophylaxis, diagnosis, treatments or for modifying physiologic functions. Nowadays, ADR represents one of the main causes of morbidity and mortality in the health service area. **Objective:** To analyze the occurrence of adverse reaction to drugs and factors related to orthopedic patients treated with antibiotics. **Method:** The prospective cohort study was conducted in 273 orthopedic patients hospitalized at the Brazilian Institute of Traumatology and Orthopedics in Rio de Janeiro. The data collection was made during the years 2012 and 2013, using instruments composed by demographic-clinical variables and drug therapies. With the purpose of identifying occurrences of ADRs, during active monitoring, interviews were conducted, medical charts and exams were analyzed. In addition, the occurrence of ADRs considered harmful was analyzed by using a form provided by the Catalan Institute of Pharmacology, Spain. In the study of the data collected, was made use of Mann-Whitney tests, Chi-Squared test, Fisher's exact test and logist regression, with $p\text{-value} \leq 0,05$. **Results:** The occurrence of ADRs was of 41%. This group was composed by individuals with major age range (43,3, SD 10,9), major time spent hospitalized (72,7; SD 40,9), and quantity of concurrent drugs used (13,2; SD 4,1). Also, the related factors were the number of drugs, the usage of Antimicobacterial agents (OR 2,44, CI 1,394-4,270) and Carbapenemases (OR 2,38; CI 1,167 – 4,872). During the study, there were identified 466 ADRs, and the majority (67,1%) was classified as low-grade. Additionally, in the group of patients with harm adverse reactions, it was possible to identify leukopenia (46,6%), acute kidney failure (40%) and drug-induced hepatitis (26,6%). The antibiotics were the main drugs suspected to be the cause of potentially harmful ADRs (76,4%), being the most frequent (23,5%) formed by the triad: amikacin + vancomycin + piperacillin-tazobactam. **Conclusion:** The occurrence of ADRs is higher when the practice of continuous monitoring of hospitalized patients is incorporated to the pharmacovigilance service, and the analyzes of lab exams are used as predictors for the suspicion of potentially harmful ADRs.

Keywords: Drug utilization, Adverse drug reactions, Pharmacoepidemiology, Anti-bacterial agents, Pharmacovigilance, Nursing.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Algoritmo de Naranjo e colaboradores.....	24
Quadro 2 -	Faixa de valores obtidos a partir da aplicação dos critérios para definição da relação causal de Naranjo e colaboradores.....	24
Quadro 3 -	Algoritmo de Karch & Lasagna.....	25
Quadro 4 –	Classificação das Reações Adversas a Medicamentos segundo critério de causalidade.....	26
Quadro 5 -	Classificação das Reações Adversas a Medicamentos segundo critério de gravidade	26
Quadro 6 –	Fatores de risco associados ao desenvolvimento de Reação Adversa a Medicamentos.....	30
Quadro 7 –	Variáveis independentes. Rio de Janeiro, 2012-13.....	47
Quadro 8 -	Grupos da classificação Anatômico -Terapêutico- Químico- Farmacológico (nível 1).....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Etapas seguidas na coleta de dados no presente estudo. Rio de Janeiro, 2012-13.....	44
Figura 2 -	Medicamentos utilizados por pacientes ortopédicos segundo a classificação ATC. Rio de Janeiro, 2012-13.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição dos pacientes ortopédicos segundo os medicamentos utilizados classificados de acordo com a ATC e nome genérico. Rio de Janeiro, 2012-13.....	55
Tabela 2 -	Distribuição dos grupos de pacientes ortopédicos com e sem suspeita de RAM segundo características demográficas e clínicas. Rio de Janeiro, 2012-13.....	59
Tabela 3 -	Distribuição dos grupos de pacientes ortopédicos com e sem suspeita de RAM com comorbidades segundo as doenças. Rio de Janeiro, 2012-13.....	60
Tabela 4 -	Distribuição dos grupos de pacientes ortopédicos com e sem suspeita de RAM segundo variáveis quantitativas. Rio de Janeiro, 2012-13.....	61
Tabela 5 -	Distribuição dos grupos de pacientes ortopédicos com e sem suspeita de RAM segundo a terapêutica medicamentosa. Rio de Janeiro, 2012-13	62
Tabela 6 -	Distribuição dos grupos de pacientes ortopédicos com e sem suspeita de RAM segundo o número de antibióticos usados. Rio de Janeiro, 2012-13.....	63
Tabela 7 -	Distribuição das suspeitas de RAM experimentadas pelos pacientes ortopédicos segundo o sistema acometido. Rio de Janeiro, 2012-13.....	64
Tabela 8 -	Distribuição das suspeitas de RAM experimentadas pelos pacientes ortopédicos segundo o sistema acometido e a gravidade. Rio de Janeiro, 2012-13.....	65
Tabela 9 -	Descrição dos pacientes ortopédicos e respectivos medicamentos suspeitos de ocasionar leucopenia. Rio de Janeiro, 2012-13	66
Tabela 10 -	Descrição dos pacientes ortopédicos e respectivos medicamentos suspeitos de ocasionar insuficiência renal aguda. Rio de Janeiro, 2012-13	67
Tabela 11 -	Descrição dos pacientes ortopédicos e respectivos medicamentos suspeitos de ocasionar a hepatite medicamentosa. Rio de Janeiro, 2012-13	68
Tabela 12 -	Descrição dos pacientes ortopédicos e respectivos medicamentos suspeitos de ocasionar elevação de marcadores de função renal. Rio de Janeiro, 2012-13.....	69
Tabela 13 -	Descrição do paciente ortopédico e respectivo medicamento suspeito de ocasionar elevação de enzima pancreática. Rio de Janeiro, 2012-13	70
Tabela 14 -	Descrição dos pacientes ortopédicos e respectivos medicamentos suspeitos de ocasionar elevação de enzima hepática. Rio de Janeiro, 2012-13	70
Tabela 15 -	Descrição dos pacientes ortopédicos e respectivos medicamentos suspeitos de ocasionar disgeusia. Rio de Janeiro, 2012-13	72
Tabela 16 -	Modelo de regressão logística para suspeita de RAM nos pacientes ortopédicos. Rio de Janeiro, 2012-13	73

LISTA DE SIGLAS

ATB	- Antibióticos
INTO	- Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
IHI	- Institute Health Improvement
EAM	- Evento Adverso a Medicamento
RAM	- Reação Adversa a Medicamento
SUS	- Sistema Único de Saúde
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGP	- Transaminase Glutâmica Pirúvica
TGO	- Transaminase Glutâmica Oxalacética
FAL	- Fosfatase Alcalina
GGT	- Gama Glutamil Transpeptidase
ATC	- Anatomical Therapeutic Chemical
OMS	- Organização Mundial da Saúde
DP	- Desvio Padrão
OR	- Odds Ratio
IC	- Intervalo de Confiança
IRA	- Insuficiência Renal Aguda

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	SERVIÇO DE FARMACOVIGILÂNCIA NO INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA (INTO).....	17
1.2	REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	20
1.2.1	Tipos, métodos, algoritmos e rastreadores	20
1.2.2	Epidemiologia e consequências clínicas.....	28
2	OBJETIVOS.....	35
2.1	GERAL.....	35
2.2	ESPECÍFICOS.....	35
3	MÉTODO.....	39
3.1	TIPO DE ESTUDO.....	39
3.2	LOCAL DO ESTUDO.....	39
3.3	DEFINIÇÕES OPERACIONAIS.....	40
3.4	CASUÍSTICA.....	41
3.5	COLETA DE DADOS.....	42
3.5.1	Aspectos éticos.....	42
3.5.2	Operacionalização	43
3.5.3	Instrumento.....	44
3.6	DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	46
3.7	ANÁLISE DOS DADOS	47
3.7.1	Análise dos medicamentos	47
3.7.2	Descrição das Reações Adversas a Medicamentos	48
3.7.3	Análise estatística	49
4	RESULTADOS	53
4.1	CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES	53
4.2	PERFIL DA TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA	54
4.3	ANÁLISE DOS GRUPOS COM E SEM REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO	59
4.4	ANÁLISE DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAMs)	63
4.4.1	Análise de subgrupo: suspeita de Reação Adversa a Medicamento grave	65
4.4.2	Análise de subgrupo: alteração de exames laboratoriais como Reação Adversa a Medicamento	68
4.4.3	Análise de subgrupo: disgeusia	71
5	DISCUSSÃO.....	77
6	CONCLUSÃO.....	89
	REFERÊNCIAS.....	93
	APÊNDICES.....	107
	ANEXOS	113

1 Introdução

---

1 INTRODUÇÃO

1.1 SERVIÇO DE FARMACOVIGILÂNCIA NO INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA (INTO)

Medicamentos são ferramentas poderosas para tratar doenças, pois curam, prolongam a vida e retardam o surgimento de complicações associadas a doenças, facilitando o convívio entre o indivíduo e sua enfermidade. Assim, é possível considerar o uso racional e seguro dos medicamentos como tecnologia altamente custo-efetiva, uma vez que pode influenciar, de modo substantivo, a utilização do restante do cuidado prestado. Por outro lado, podem aumentar os custos da atenção à saúde se utilizados inadequadamente e/ou levar à ocorrência de Reações Adversas a Medicamentos ⁽¹⁾.

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), os hospitais gastam de 15% a 20% de seus orçamentos para lidar com as complicações oriundas do uso inadequado de medicamentos ⁽²⁾.

No Brasil, a preocupação com o binômio segurança e qualidade da assistência em saúde, motivou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a implementar, no ano de 2002, o projeto dos Hospitais Sentinelas e Colaboradores. Esse projeto é constituído por uma rede nacional de hospitais (públicos e privados), de grande porte e de alta complexidade, mobilizados para a notificação de eventos adversos relacionados a produtos de saúde. A rede dos hospitais sentinelas e colaboradores atuam no gerenciamento de riscos da instituição ⁽³⁾.

O Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO) é um colaborador da rede sentinela e detentor da certificação máxima de qualidade para hospitais e clínicas médicas, concedida pela *Joint Commission International* (JCI) desde 2006. Possui um Serviço denominado Gerência de Risco (GRISC), que é o responsável pelas áreas de farmacovigilância, tecnovigilância, hemovigilância, vigilância de saneantes e processos assistenciais. O INTO realiza atividades permanentes de

avaliação de tecnologias em saúde (ATS), qualidade hospitalar, segurança do paciente e estudos de utilização de medicamentos.

Mesmo após a criação dos hospitais sentinelas a ANVISA continuava preocupada com a qualidade e segurança da assistência prestada nos serviços de saúde. Assim, no intuito de garantir a segurança a todos os pacientes que precisassem dos serviços de saúde, independente de público ou privado, a ANVISA cria, no ano de 2013, a Resolução da Diretoria Colegiada de número 36 (RDC 36/2013), que institui as ações para a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde ⁽⁴⁾.

A RDC36/2013 determina que os serviços de saúde se estruturem para a formação de um Núcleo de Segurança do Paciente (NSP), que irá desenvolver um Plano de Segurança do Paciente (PSP), tendo como princípios norteadores a melhoria contínua dos processos de cuidado e do uso de tecnologias da saúde, a disseminação da cultura de segurança, a articulação e a integração dos processos de gestão de risco e a garantia das boas práticas de funcionamento do serviço de saúde ⁽⁴⁾.

No ano de 2010, a autora passou a integrar a equipe de farmacovigilância da GRISC do INTO. Nesta época, os eventos adversos relacionados a medicamentos (EAM) começaram a ser vistos pela Instituição, também, como um problema de saúde pública, pois estavam aumentando o tempo de internação dos pacientes e os gastos do hospital, além de corroborarem diretamente, para a demora na realização de novas cirurgias. Sabe-se que a grande ocorrência de EAM acarreta gastos adicionais para o sistema de saúde e que para intervir no processo de uso de medicamentos é preciso conhecer sua real incidência e classificação ⁽⁵⁾.

Considera-se EAM qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento ⁽⁶⁾.

No INTO as notificações que envolvem erro de medicação, queixa-técnica, inefetividade terapêutica e reação adversa a medicamento são consideradas EAM.

Durante o binômio 2010-11, o serviço de farmacovigilância do INTO identificou, por meio das notificações espontâneas (processo passivo) e do monitoramento (processo ativo), 613 EAM. Destes um foi devido a inefetividade terapêutica, 76 queixa-técnica, 86 erro de medicação, 158 quase falha de erro de medicação e 293 reações adversas a medicamentos (RAMs). Destas, 60% estavam relacionadas ao uso de antibióticos (ATB) de diferentes classes terapêuticas.

Antibióticos são substâncias químicas, definidas ou não, produzidas por microrganismos vivos, com a propriedade de inibir o crescimento de microrganismos patogênicos ou, eventualmente, destruí-los ⁽⁷⁾. Quando disponibilizados no mercado possuem informações sobre eficácia e segurança provenientes de ensaios clínicos, condição experimental em que todas as variáveis são controladas. Todavia, a identificação de RAMs raras, aquelas de baixa frequência, só é possível quando os medicamentos são utilizados em distintas populações e com maior tempo de utilização - são os estudos de fase IV denominados pós-comercialização. Esses medicamentos representam na atualidade um dos principais grupos que mais causam RAMs ^(8,9,10).

O advento dos antibióticos teve impacto fundamental no suporte aos avanços da cirurgia moderna, através da redução do risco de infecção da ferida cirúrgica. No entanto, apesar da utilização correta da profilaxia em cirurgia, as infecções adquiridas no hospital constituem um evento adverso que afeta uma percentagem significativa dos pacientes internados. Assumem particular importância as infecções da ferida cirúrgica, levando ao impacto nas taxas de morbimortalidade e aumento considerável dos custos, ocasionado pelo maior tempo de internação, consumo acrescido de medicamentos e outros recursos diagnósticos e terapêuticos ⁽¹¹⁾.

No que tange ao tratamento das infecções dos ossos e articulações, tais como, osteomielite, artrite séptica, e infecções de prótese articular, sabe-se que é difícil e exige a administração de antibióticos por tempo prolongado ⁽¹²⁾.

Nas infecções ortopédicas os ATBs são amplamente utilizados e não possuem um sistema claro de “*endpoint*”, fato que pode levar ao aumento na incidência de RAMs e no tempo de internação (impacto negativo). Além disso, as

RAMs estiveram presentes em 48% das notificações envolvendo EAM nos últimos anos no INTO.

No INTO, dada às características das cirurgias, a exposição dos pacientes a quadros infecciosos é bastante expressiva, o que demanda o uso de ATB em larga escala, e muitos, por tempo prolongado. É portanto, fundamental a identificação das RAMs, como estratégia de segurança e da qualidade do cuidado em saúde.

1.2 REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

1.2.1 Tipos, métodos, algoritmos e rastreadores

A aceleração das ações de Farmacovigilância ocorreu a partir do desastre ocorrido na década de 1960, em decorrência da utilização da talidomida por gestantes, com finalidade sedativa, que ocasionou uma epidemia de focomelia⁽¹³⁾.

Atualmente, o monitoramento internacional pós-registro dos medicamentos tem sede no *Uppsala Monitoring Center* da Organização Mundial da Saúde (OMS). É para este centro que seguem as notificações de ocorrências de RAM originadas nos 122 países membros. Nos últimos cinco anos, Nova Zelândia, Estados Unidos, Suíça e Austrália têm se destacado quanto a número de notificações de RAM enviadas ao centro, que acumula desde sua criação, em 1968, até o momento, mais de cinco milhões de notificações⁽¹⁴⁾.

O Brasil integra o programa desde 2001, quando foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) e implantado o Sistema Nacional de Farmacovigilância. O CNMM está localizado na ANVISA, mais especificamente na Gerência de Farmacovigilância⁽¹⁵⁾.

Farmacovigilância é uma das áreas de atuação da ANVISA, realizando atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de evento adverso ou qualquer problema relacionado com medicamentos. Dentre os objetivos da farmacovigilância destacam-se: detectar as RAMs desconhecidas e as interações medicamentosas; detectar o aumento da frequência das RAMs conhecidas;

identificar os fatores de risco e os possíveis mecanismos de desenvolvimento de RAMs; estimar os aspectos quantitativos de análise benefício/ risco e disseminar a informação necessária para promover a prescrição e regulação dos medicamentos⁽³⁾.

A credibilidade de um programa de farmacovigilância é fundamental para a continuidade das ações. As notificações constituem o principal objeto de trabalho, sendo responsabilidade compartilhada entre instituições notificadoras, profissionais de saúde e usuários de medicamentos. É necessário salientar que o êxito de um sistema de farmacovigilância depende da notificação dos EAM pelos profissionais de saúde; por isso deve-se manter continuamente estímulo a essa prática⁽¹⁶⁾.

Na maioria dos hospitais a farmacovigilância se baseia na notificação, que visa à detecção das RAMs após comercialização. No entanto, este modelo possui uma limitação importante, pois apenas uma pequena parte de todas as RAMs são relatadas⁽¹⁷⁾.

A subnotificação está associada a fatores como: ignorância (acredita-se que apenas RAMs graves precisam ser notificadas), desconfiança, letargia, indiferença e insegurança⁽¹⁸⁾.

Na tentativa de preencher a lacuna da subnotificação, o programa de farmacovigilância também obtém os dados por meio do monitoramento. Trata-se de um método ativo, no qual são feitas revisões dos prontuários e entrevistas com pacientes e/ou prescritores. Tais etapas permitem obter informações demográficas sobre o paciente, indicações para seu tratamento, duração da terapia, doses e eventos clínicos⁽¹⁹⁾.

A atual definição considerada pela OMS para reação adversa a medicamento (RAM) é qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas. Não são consideradas RAMs, os efeitos que ocorrem depois do uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais⁽²⁰⁾.

A avaliação da causalidade faz parte do processo de diagnóstico de RAMs, estabelecendo a relação entre o medicamento e a reação suspeita. A dificuldade está em definir se um determinado quadro clínico foi induzido ou não pelo mesmo. O diagnóstico de RAMs é apenas um caso particular de diagnóstico diferencial, onde o fator implicado é uma substância que intencionalmente é utilizada para curar. Um dos elementos-chave para o entendimento das diferenças entre os diagnósticos de vários profissionais para um mesmo caso é a subjetividade presente na tomada de decisão acerca do diagnóstico e da terapêutica a se utilizar. A causalidade é mais simples de ser direcionada quando: a relação temporal entre uma RAM é estreita; ocorrem reações de hipersensibilidade; ou determinado órgão do corpo é frequentemente afetado⁽²¹⁾.

O padrão da doença, os resultados das investigações e a reexposição podem ajudar a atribuir causalidade da RAM a um medicamento suspeito⁽²²⁾.

A verificação da compatibilidade de tempo entre o aparecimento da reação e o uso do medicamento, da compatibilidade entre a natureza do evento e a farmacologia (incluindo o conhecimento da natureza e frequência da RAM), bem como da plausibilidade médica ou farmacológica (sinais e sintomas, exames de laboratório, anatomia patológica, mecanismo de ação, farmacocinética) são pontos vitais em uma avaliação da causalidade⁽²³⁾.

A necessidade de formular questões que auxiliassem e unificassem os critérios de diagnóstico de RAM deu origem a diversos algoritmos e tabelas de decisão que, quando adequadamente aplicados, permitem maior segurança no estabelecimento da relação causal. Essas sistematizações surgiram a partir da década de setenta e tornaram-se mais ou menos aceitas conforme sua aplicabilidade na rotina clínica, reprodutibilidade e facilidade de interpretação⁽²⁴⁾.

Atualmente, há uma grande variedade de algoritmos/escalas de avaliação de causalidade, cada um com suas próprias vantagens e limitações. Esses algoritmos incluem: Algoritmo de Karch & Lasagna; Algoritmo de Naranjo; Escala OMS de probabilidade; Escala quantitativa de imputação (Espanhola); Escala de Kramer; Escala de Jones; Sistema ABO Europeu e Sistema Bayesiano⁽²⁵⁾.

Embora tenha a melhor reprodutibilidade de julgamento clínico na classificação de RAMs, o julgamento clínico inter e intra-avaliador ainda desempenha um papel importante na identificação e classificação de potenciais RAMs por um algoritmo. Isso ocorre porque as respostas a algumas das perguntas do algoritmo podem ser afetadas pelo julgamento clínico, pois dependem de uma resposta sim / não para questões individuais, e isto nem sempre é fácil, por vezes, um "talvez" poderia ser mais apropriado. Assim, algoritmos permitem atribuir certo grau de objetividade à avaliação. Além disso, há um grande número de RAMs em diferentes sistemas do corpo, portanto, um único instrumento de avaliação padronizada pode não ser ideal para abranger tal diversidade⁽²⁶⁾.

A estimativa da probabilidade de um medicamento causar uma RAM, geralmente, é baseada na avaliação clínica. A falta de um método para estabelecer causalidade gera grande intra-variabilidade entre examinadores e avaliadores. Na busca de métodos mais simples para uso de não especialistas, criou-se uma escala de probabilidades com perguntas e respostas do tipo sim-não, baseadas nos critérios tradicionais de avaliação de reações adversas^(26, 27).

Os algoritmos de Naranjo e Karch & Lasagna, que utilizam critérios associados ao conhecimento das reações adversas já relatadas e disponíveis na literatura estão ilustrados nos Quadros 1 e 3.

Quadro 1 - Algoritmo de Naranjo e colaboradores

Critérios para a definição da relação causal	Sim	Não	Não sabe
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração da droga suspeita?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando a droga suspeita foi descontinuada ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando a droga é readministrada?	+2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não a droga) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
A droga foi detectada no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para a mesma droga ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0

Fonte: Naranjo et al, 1981 ⁽²⁶⁾.

Verifica-se no Quadro 2 que a somatória dos valores atribuídos a cada um dos itens do algoritmo permite estabelecer a relação de causalidade e, em consequência, classificar as reações adversas. Este algoritmo é o mais utilizado, embora seja menos prático, por exigir maior conhecimento farmacológico por parte do avaliador e/ou interesse em encontrar as informações necessárias. Com a disponibilidade atual de informações na internet ou em livros de farmacologia/toxicologia, não parece haver grande dificuldade à aplicação deste algoritmo ⁽²⁷⁾.

Quadro 2 - Faixa de valores obtidos a partir da aplicação dos critérios para definição da relação causal de Naranjo e colaboradores

Somatório	Categoria
Maior ou igual a 9	Definida
Entre 5 e 8	Provável
Entre 1 e 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa

Fonte: Naranjo et al, 1981 ⁽²⁶⁾

Quadro 3 - Algoritmo de Karch & Lasagna

Questionário	Seleção									
Intervalo de tempo apropriado entre o medicamento-evento	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Reação conhecida provocada pelo medicamento	-	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Evento razoavelmente explicado pelo estado clínico do paciente	-	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Promovido a suspensão do medicamento	-	-	-	-	-	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Reação melhorou com a suspensão do medicamento	-	-	-	-	-	-	Não	Sim	Sim	Sim
Re-administração do medicamento realizada	-	-	-	-	-	-	-	Não	Sim	Sim
Re-aparecimento da mesma reação com a re-administração	-	-	-	Sim	Não	-	-	-	Não	Sim
Definida										X
Provável				X		X		X		
Possível					X				X	
Condicional			X							
Não Relacionada	X	X					X			

Fonte: Karch e Lasagna, 1977 ⁽²⁷⁾

A OMS estabelece características para cada parâmetro e são chamadas categorias de causalidade WHO-UMC. Para classificar a relação usando um dos termos, os aspectos observados devem estar razoavelmente dentro dos critérios apresentados como pode ser observado no Quadro 4 ⁽¹⁴⁾.

Quadro 4 – Classificação das Reações Adversas a Medicamentos segundo critério de causalidade

Classificação Causalidade	Critérios
Certa/Definida	- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal plausível em relação à administração da intervenção; - Não pode ser explicado por doença ou outra intervenção, medicamento; - Resposta à interrupção ou retirada plausível (farmacologicamente, patologicamente); - Evento definido farmacologicamente ou fenomenologicamente (ex. uma desordem objetiva e específica ou um fenômeno farmacologicamente reconhecido); - Reexposição satisfatória, se necessário.
Provável	- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção; - Improvável que seja atribuído a uma doença ou outra intervenção, medicamento; - Resposta à interrupção ou retirada clinicamente razoável; - Reexposição não exigida.
Possível	- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial com relação temporal razoável em relação à administração da intervenção; - Pode também ser explicado por doença ou outras intervenções, medicamentos; - Informação sobre a retirada ou interrupção do tratamento pode estar faltando ou obscura.
Improvável/Duvidosa	- Evento ou alteração (anormal) em exame laboratorial que em relação ao momento de administração da intervenção faz uma relação improvável (mas não impossível); - Doença ou outros tratamentos subsidiam explicações plausíveis.

Fonte: World Health Organization, 2010 ⁽¹⁴⁾

Quanto à gravidade as RAMs podem ser classificadas segundo critérios estabelecidos pela OMS ⁽¹⁴⁾ em leve, moderada, grave e letal, conforme verificado no Quadro 5.

Quadro 5 - Classificação das Reações Adversas a Medicamentos segundo critério de gravidade

Classificação Gravidade	Critérios
Leve	Reação de pequena importância clínica e de curta duração, podendo requerer tratamento, não afetando substancialmente a vida do paciente
Moderada	Reação que altera as atividades usuais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem sequelas, podendo causar falta ao trabalho ou à escola e podendo exigir atendimento em serviços de saúde
Grave	Reação que ameaça diretamente a vida do paciente provoca hospitalização e pode causar sequelas permanentes
Letal	Reação que resulta em óbito

Fonte: World Health Organization, 2010 ⁽¹⁴⁾

No intuito de facilitar a identificação dos EAM através da revisão retrospectiva de prontuários nos hospitais o *Institute for Healthcare Improvement* (IHI) criou uma

metodologia com critérios para o rastreamento desses EAM. A metodologia proposta pelo IHI é baseada na revisão retrospectiva de prontuários, e orientada por critérios explícitos de rastreamento (administração de antídotos, alteração de exames laboratoriais, transferência para unidade de terapia intensiva e uso de outras terapêuticas) fornece boas indicações da natureza e da incidência dos EAM. No entanto, a disponibilidade de dados confiáveis e a qualidade das informações registradas nos prontuários podem comprometer a detecção do evento adverso ⁽²⁸⁾.

Estudo realizado em hospital de cuidados terciário no Rio de Janeiro objetivou estimar a frequência e caracterizar os EAM utilizando uma lista de rastreadores, como antídotos, análises laboratoriais com resultados anormais, suspensão brusca de medicamento e outros. Analisou-se retrospectivamente 128 prontuários e verificou-se em 70% a presença de pelo menos um rastreador. A incidência de EAM foi de 26,6%. Foram identificados um ou mais eventos em 15,6% dos pacientes. As classes de medicamentos mais envolvidos foram as que atuam sobre o aparelho cardiovascular e sobre o sistema nervoso, e os do trato digestivo e metabolismo. A maioria (82%) dos EAM contribuiu ou provocaram danos temporários ao paciente e demandaram intervenção ⁽²⁹⁾.

Apesar da análise laboratorial funcionar com um rastreador preditivo, muitas vezes, de RAMs graves, como por exemplo: Insuficiência Renal Aguda; Hepatite Medicamentosa; Leucopenia; Pancreatite e outras. Ao se analisar a lista de rastreadores do IHI ⁽²⁸⁾, no que tange os exames bioquímicos, não foram encontrados marcadores importantes e que poderiam predizer algumas das RAMs supra citadas.

Acredita-se, que no intuito de minimizar a incidência de RAMs um elenco maior de exames laboratoriais, pode ser incorporados, pelos profissionais de saúde, na identificação precisa e em tempo hábil das RAMs, principalmente aquelas com potencial de maior gravidade.

Estudo retrospectivo verificou que os exames laboratoriais poderiam identificar até dois terços de todas as RAMs. No entanto, apenas um terço do que poderia ter sido detectado usando exame laboratorial anormal foram reconhecidos pelos médicos assistentes ⁽³⁰⁾.

1.2.2 Epidemiologia e consequências clínicas

As incidências de RAMs em pacientes hospitalizados descritas na literatura variam de 2 a 20% ⁽³¹⁻³³⁾. Essa ampla variação pode ser atribuída à diferença dos cenários dos estudos e as diferentes maneiras utilizadas para detecção da RAM.

As RAMs representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade na área da saúde ⁽²⁹⁾. Sabe-se que só nos Estados Unidos (EUA) ocorram anualmente entre 44.000 e 98.000 mortes decorrente de erros médicos. Desse total, estima-se que 7.000 mortes ocorrem devido a RAMs ⁽³⁴⁾. No Sistema Farmacêutico Americano analisaram-se 39 estudos ao longo de quatro décadas, descobriu-se que em 1994, 106 mil pessoas morreram como resultado de RAMs e mais do que 2.000.000 sofreram efeitos secundários graves ⁽³⁵⁾.

Nos EUA, as RAMs são responsáveis por cerca de 5% das internações médicas agudas; afetam mais 5% dos pacientes após a admissão e causam a morte em mais de 100.000 doentes por ano. Esses números mostram um aumento que fariam das RAMs a quarta principal causa de morte nos EUA atrás da doença cardíaca, câncer e acidentes vasculares cerebrais ⁽³⁵⁾.

Em países desenvolvidos, os estudos apontam que 35% dos pacientes hospitalizados apresentam RAMs ⁽³⁶⁾ e que estas oneram os serviços de saúde, pois aumentam o tempo de internação em 2 a 4 dias ⁽³⁷⁾ e os custos. O impacto econômico está diretamente ligado à gravidade das RAMs, ou seja, pode variar de US\$ 0,06 a US\$ 144,8, dependendo do desfecho do evento ⁽³⁶⁾.

Entre os grupos farmacológicos mais comumente envolvidos nas suspeitas de RAMs descritos na literatura estão agentes cardiovasculares, antibióticos e medicamentos que agem no sistema nervoso ^(5,32, 38).

Antibióticos representam os medicamentos mais prescritos em hospitais e responsáveis por 20% a 50% dos gastos com medicamentos ⁽³⁹⁾. Dentre os medicamentos que causam RAMs, destaca-se a penicilina. Isso pode ser parcialmente explicado pela exposição prévia dos indivíduos a produtos que contenham penicilina, tais como alimentos provenientes de animais tratados e

vacinas contendo antimicrobianos ⁽⁴⁰⁾. No que tange as RAMs relacionadas aos ATB, a incidência descrita na literatura variou de 7 a 93,1 % ^(41,42).

Estudo determinou a frequência de RAMs em unidades de tratamento intensivos (UTI) e avaliou o seu efeito sobre o tempo de permanência, os autores estimaram que cada RAM apresentada pelo paciente estava relacionada a um aumento de 2,38 dias na UTI ⁽³⁵⁾.

No Brasil, os estudos sobre RAMs enfocam a prevalência, a classe de medicamentos associados ao evento e sinais/ sintomas relatados em prontuários ^(43,44), como gastrite hemorrágica aguda, flebite, doença hepática tóxica, e outros, compatíveis com o mecanismo de ação de fármacos, que deveriam estar no campo diagnóstico secundário da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) ⁽⁴⁵⁾.

Em 2002 a Unidade de Farmacovigilância da ANVISA registrou 629 notificações de RAMs validadas, tanto de medicamentos alopáticos quanto de fitoterápicos. No Brasil as notificações são realizadas por várias categorias de profissionais de saúde ⁽⁶⁾.

O Quadro 6 descreve os fatores de risco para o desenvolvimento da RAM, que incluem extremos de idade, sexo, polifarmácia, doenças, história prévia de alergia, fatores genéticos e hábitos sociais ⁽⁴⁶⁾.

Quadro 6 – Fatores de risco associados ao desenvolvimento de Reação Adversa a Medicamentos

Fator de risco para RAM	Descrição
Idade	Nos neonatos as alterações farmacodinâmicas podem levar a um aumento ou diminuição da sensibilidade a alguns medicamentos. Os mesmos apresentam massa muscular e tecido adiposo reduzido, quando comparados aos adultos, a água corporal é muito maior em neonatos (70% do peso corporal), afetando diretamente a distribuição de fármacos. A concentração das proteínas plasmáticas está diminuída nos recém-nascidos e, conseqüentemente ocorre uma diminuição na taxa de ligação de fármacos às proteínas. Os pacientes idosos apresentam uma maior suscetibilidade às RAMs por: dificuldade de obediência ao regime de tratamento (por esquecimento, incompreensão ou dependência física), terapia com múltiplos fármacos, aumento das reações de hipersensibilidade e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas.
Sexo	Mulheres apresentam incidência mais elevada de RAM em relação aos homens, pois têm uma alta taxa de exposição a medicamentos (por dismenorrea e complicações obstétricas) e são mais suscetíveis a RAMs, possivelmente pelo uso de contraceptivos, maior concentração de tecido adiposo e ainda devido a um determinante hormonal que possa afetar o metabolismo.
Polifarmácia	Existe uma relação direta entre o número de medicamentos usados e o risco de surgimento de reação adversa devido à ocorrência de interações medicamentosas e isto é agravado quando existe o uso concomitante de medicamentos prescritos com medicamentos de venda livre, automedicação, produtos naturais e remédios caseiros, o que dificulta a avaliação da reação.
Doenças	Disfunções renais e hepáticas podem afetar o <i>clearance</i> de substâncias resultando em acúmulo e aumento do efeito dos medicamentos e da incidência de reação adversa. Na insuficiência renal, além da distribuição e excreção de fármacos estão também afetadas a metabolização e absorção necessitando assim de um ajuste na dose do medicamento prescrito, de acordo com o comprometimento renal. A insuficiência hepática pode levar a alterações na farmacocinética dos fármacos, e o grau de lesão determinará alterações na formação e nos sítios de ligação das proteínas plasmáticas. Pode ocorrer redução do fluxo hepático, o que afeta diretamente a biodisponibilidade de fármacos.
História prévia de alergia	As RAMs são mais frequentes em pacientes que anteriormente experimentaram uma RAM ou alergia. As reações alérgicas parecem ocorrer por formação de um complexo imunogênico macromolecular formado pelo fármaco ou algum de seus metabólitos com proteínas orgânicas, complexo este que desencadeará a produção de imunoglobulinas. Assim, uma nova exposição ao antígeno levará às manifestações clínicas de processos alérgicos.
Fatores genéticos	Respostas anormais a medicamentos, incidentes em uma população específica, podem ser decorrentes de alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas devido a um polimorfismo genético.
Hábitos sociais	O fumo e o consumo exagerado de bebidas alcoólicas ou que contêm cafeína, podem interferir na metabolização dos fármacos.

Fonte: Magalhães & Carvalho, 2000 ⁽⁴⁶⁾

Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de RAM são uso de múltiplos medicamentos, idade, comorbidades e maior tempo de tratamento ^(47, 48). Estudo desenvolvido durante 10 anos que teve como objetivo identificar os fatores de risco associados às RAMs verificou como fator de risco geral múltiplas classes terapêuticas de medicamentos; e como fatores de riscos específicos: uso de medicamento de alto risco e terapêutica medicamentosa (dose, via de administração, número de medicamentos concomitantes) ⁽⁴⁷⁾.

Estudo prospectivo realizado ao longo de dois anos com 4.005 pacientes idosos verificou através da regressão logística que os fatores de risco que contribuíram para RAMs foram: idade acima de 80 anos (OR = 1,7), a prescrição de múltiplos medicamentos (OR = 1,8), maior duração do tratamento (OR = 2,28) e múltiplos diagnósticos (OR = 1,8) ⁽⁴⁸⁾.

Diante do exposto elaborou-se o presente estudo.

2 Objetivos

---

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar as reações adversas a medicamentos e fatores associados em pacientes ortopédicos tratados com antibióticos.

2.2 ESPECÍFICOS

- Identificar o perfil da terapia medicamentosa na amostra;
- Verificar a incidência de reações adversas a medicamentos;
- Classificar as suspeitas de reações adversas a medicamentos segundo a gravidade;
- Descrever os casos de suspeitas de reações adversas a medicamentos graves;
- Analisar a associação entre os pacientes com reação adversa a medicamento e o número de antibióticos usados;
- Determinar os fatores associados às suspeitas de reações adversas a medicamentos.

3 Método

---

3 MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico analítico do tipo coorte. Este tipo de desenho inicia-se com um grupo de pessoas livres da doença, que são classificadas em subgrupos, de acordo com a exposição a uma causa potencial da doença ou desfecho sob investigação. As variáveis de interesse são especificadas e medidas e a coorte inteira é acompanhada com o objetivo de identificar o surgimento de novos casos de doença (ou outro desfecho) diferem entre os grupos com e sem exposição⁽⁴⁹⁾.

No presente estudo considerou-se como desfecho a presença de suspeita de RAM e a amostra é composta a partir dos pacientes elegíveis.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), órgão do Ministério da Saúde, centro de referência no tratamento de doenças e traumas ortopédicos de média e alta complexidade.

A Instituição apresenta uma trajetória inegável de avanços, comprovada pelos números e qualidade no atendimento aos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Localizada no Município do Rio de Janeiro, o INTO possui cerca de 310 leitos, oferece serviços de investigação diagnóstica e tratamento clínico e cirúrgico de patologias ortopédicas. Para atendimento dos pacientes há três áreas de internação para adulto/idoso (ARIN), Centro de Tratamento Intensivo (CTI), hospital dia, trauma referenciado (ou emergência referenciada), unidade pediátrica, serviço ambulatorial e de reabilitação.

Os EAMs são identificados pelo serviço de farmacovigilância através da notificação passiva (realizada pelos profissionais de saúde) e pelo monitoramento ativo dos pacientes. Se o EAM for: queixa-técnica, inefetividade terapêutica, suspeita de RAM ou erro de dispensação é encaminhado à farmacêutica do serviço. Este profissional é responsável pela averiguação do evento, contato com a indústria farmacêutica e determinação da gravidade da RAM, com posterior notificação à ANVISA e ao paciente envolvido na reação.

Em todas as unidades a equipe multiprofissional é composta por médicos (clínicos, ortopedistas, intensivistas e residentes), enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, farmacêuticos, nutricionistas, fisioterapeutas e assistente social.

A prescrição eletrônica é realizada pela equipe de médicos assistentes especialistas em clínica médica. Apesar de o hospital não dispor de um sistema de prontuário eletrônico, possui um sistema computadorizado (MV 2000i®)¹. Este sistema acoplado à prescrição dispõe de alertas que avisam o prescritor nos casos em que o paciente é alérgico a um medicamento, ou na vigência de interações entre os medicamentos. Apesar de o sistema aprazar automaticamente os medicamentos em horários padronizados pelo serviço, os enfermeiros conferem os horários e podem alterá-los manualmente, caso identifiquem qualquer problema.

3.3 DEFINIÇÕES OPERACIONAIS

Em virtude da existência de inúmeros entendimentos acerca das **reações adversas a medicamentos**, no presente estudo adotou-se a definição da OMS: “RAM é qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas. Não são consideradas RAMs, os efeitos que ocorrem depois do uso acidental ou intencional de doses maiores que as habituais ⁽²⁰⁾”.

---

¹ MV Sistemas é uma empresa brasileira que atua no mercado de *software* para gestão hospitalar.

Considerou-se “Período de Indução” a data de início da administração do medicamento menos a data de início da RAM. Alguns autores denominam tal período de período de latência⁽⁵⁰⁾.

Polifarmácia foi definida pelo uso de ≥ 5 medicamentos e polifarmácia excessiva o uso de ≥ 10 medicamentos⁽⁵¹⁾.

No INTO o diagnóstico de leucopenia é estabelecido para pacientes que apresentem valores laboratoriais de leucócitos inferiores a $3.800/\text{mm}^3$.

Considerou-se alteração de função renal como a elevação nos valores dos parâmetros laboratoriais de creatinina (valor de referência: Homem: 0,7- 1,3 mg/dL; Mulher: 0,6 – 1,1 mg/dL) e uréia (valor de referência: 17-50 mg/dL), pois verificou-se previamente que esses eram um dos parâmetros monitorados na instituição para definição do diagnóstico de insuficiência renal aguda.

No que tange alteração das enzimas hepáticas considerou-se elevação nos valores dos parâmetros laboratoriais de fosfatase alcalina (valor de referência: Homem: 40-129 U/L; Mulher: 35-104 U/L) e da gama glutamil transferase (valor de referência: Homem: 12-73 U/L; Mulher: 8-41 U/L), pois verificou-se previamente que esses eram um dos parâmetros monitorados na instituição para definição do diagnóstico de hepatite.

3.4 CASUÍSTICA

A amostra, de conveniência, foi composta por 273 pacientes hospitalizados no serviço durante o período de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2013. Os pacientes foram recrutados durante sua internação na enfermaria durante o período da tarde, e selecionados segundo os seguintes critérios de inclusão: adultos ≥ 18 anos submetidos a procedimentos cirúrgicos, que recebiam ATB e com capacidade de entender e responder às questões verbais.

Foram excluídos os pacientes com idade superior a 60 anos; portadores de tumores ósseos; e aqueles em uso de ATB profilático (72 horas). Pacientes idosos apresentam maior vulnerabilidade à RAM e, muitas vezes, apresentam

comorbidades e são submetidos à polifarmácia, aspectos que poderiam afetar a identificação de RAM. Pacientes oncológicos frequentemente necessitam regimes terapêuticos mais complexos, fato que aumenta a dificuldade da diferenciação do dano ocorrido, se relacionado ao quadro clínico do paciente ou ao uso do medicamento. Pacientes em uso de ATB profilático se internam por um período máximo de 72 horas para realizarem o procedimento cirúrgico, tal fato limitava o monitoramento dos mesmos em decorrência do curto período de internação.

3.5 COLETA DE DADOS

3.5.1 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo/SP – CAAE: 03653212.7.0000.5392 (Anexo 1).

Durante todo o trabalho foram respeitados os aspectos éticos contemplados na Resolução 196/96 sobre diretrizes e normas que regulamentam a pesquisa envolvendo seres humanos⁽⁵²⁾.

Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual foi elaborado em duas vias, sendo uma via entregue ao paciente e a outra permanece com o pesquisador (Apêndice 1).

O TCLE foi elaborado de acordo com os moldes da instituição onde foram colhidos os dados. Em todas as fases deste estudo, os entrevistados foram previamente informados e esclarecidos sobre o objetivo do trabalho e que não haveria prejuízo em relação à assistência que recebiam, caso optassem pela não participação no estudo. No primeiro encontro, além de oralmente esclarecidos sobre o estudo, a cada potencial participante foi solicitado ler e, se de acordo, assinar o TCLE em duas vias. Uma das vias, assinada pelo participante e pelo pesquisador responsável, foi entregue ao participante, dando-lhes a garantia de que será mantido o sigilo de sua identidade. A outra via ficou com o pesquisador.

3.5.2 Operacionalização

3.5.2.1 Constituição e treinamento da equipe

A equipe para a coleta dos dados foi constituída por seis residentes do curso de enfermagem, uma enfermeira e duas farmacêuticas. Após definida a equipe, foi iniciado o treinamento. Numa primeira reunião, os objetivos do estudo foram apresentados, e cada participante recebeu uma apostila com aspectos teóricos e éticos.

O treinamento dos residentes consistiu em entrevista e análise dos prontuários de dez pacientes ortopédicos internados. Cada um deles extraiu os dados de medicamentos, exames laboratoriais e entrevistou o paciente de forma independente, e os resultados foram confrontados e discutidos para padronizar e uniformizar a coleta. Acordou-se que diante da identificação de suspeitas de RAM, independentemente da gravidade, seria comunicado tal evento ao médico prescritor e registrado no prontuário do paciente.

A coleta de dados foi composta de duas fases sumarizadas na Figura 1.

Na primeira fase os residentes de enfermagem realizaram visitas semanais aos pacientes que atenderam aos critérios de inclusão. Realizou-se entrevista⁽⁵³⁾ com roteiro e análise do prontuário a fim de identificar sinais/sintomas e/ou alteração de exames laboratoriais indicativos de RAMs potenciais.

Nos casos de suspeita de RAM preenchiam a “Ficha de Notificação de Evento Inesperado” (Anexo 2), a qual era encaminhada aos *stafs* do serviço de farmacovigilância.

Na segunda fase a equipe de farmacovigilância analisou os prontuários dos pacientes que apresentaram suspeita de RAM, a fim de avaliar os registros para determinar a gravidade das RAMs e qual(is) medicamento(s) poderiam estar relacionados com as mesmas. Para determinação do medicamento suspeito de causar a RAM utilizou-se o Algoritmo de Karch e Lasagna modificado⁽²⁷⁾.

Figura 1 - Etapas seguidas na coleta de dados no presente estudo. Rio de Janeiro, 2012-13

3.5.3 Instrumento

Antes de iniciar a coleta de dados foi realizado um estudo piloto com 10 pacientes a fim de identificar os principais medicamentos usados no dia a dia do paciente ortopédico hospitalizado.

Após detecção de tais medicamentos buscou-se estudos científicos que elencassem as principais RAMs associadas aos mesmos, para que assim se

elaborasse um instrumento direcionado para coleta de dados. Somou-se a estes achados alguns rastreadores usados pelo IHI, como: uso de antialérgicos, antieméticos, exames laboratoriais (creatinina, contagem de plaquetas, contagem de glóbulos brancos, razão normalizada internacional e tempo de tromboplastina parcialmente ativada) e sinais apresentados pelo paciente (*rash*, letargia e sedação excessiva).

Assim, para obter as informações necessárias ao estudo foi elaborado um instrumento denominado “Ficha do Paciente em Terapêutica Medicamentosa” (Apêndice 2).

Esse instrumento foi composto por cinco partes, quais sejam:

- *Identificação do paciente*: Iniciais do nome do paciente, número do prontuário, idade, sexo, comorbidade, diagnóstico, data da internação, data da alta hospitalar e relato de alergia prévia.
- *Terapêutica medicamentosa utilizada*: medicamento, dose, via e frequência de administração, tempo da terapêutica (início e término) e motivo da suspensão da mesma (suspeita de RAM, falha terapêutica e/ou outros).
- *Exames laboratoriais*: hemograma completo (hemácias, leucócitos e plaquetas), função renal (uréia e creatinina sérica), hepatograma (transaminase glutâmica oxalacética – TGO; transaminase glutâmica pirúvica – TGP; fosfatase alcalina – FAL; gama glutamil transpeptidase – GGT; e bilirrubinas), pancreática (amilase e lipase), coagulograma e outros exames específicos de acordo com os medicamentos usados.
- *Sinais/ Sintomas referidos ou observados ou registrados*: presença ou não de alterações nos sistemas orgânicos, a saber: nervoso central (lipotimia, insônia e cefaleia); trato gastrointestinal (monilíase, náuseas, vômitos, boca seca, gosto amargo, diarreia, constipação, dificuldade de deglutição e dor epigástrica); geniturinária (alterações renal e urinária); respiratório (dispneia e dor de ouvido); hematológico (sangramento, petéquias e hematoma) e tegumentar (*rash*, prurido, descamação, flebite e edema).

- *Outros sinais/sintomas*: trata-se de um item descritivo que possibilitou aos pesquisadores incluir algum tipo de manifestação não prevista no item sinais/sintomas ou na bula do medicamento.

3.6 DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

Neste estudo, a variável dependente foi a suspeita de RAM durante a internação dos pacientes ortopédicos. Para análise das suspeitas de RAMs utilizou-se o Algoritmo de Karch & Lasagna modificado (Anexo 3). Desta forma, foi preciso responder as seguintes perguntas:

- 1) Quais medicamentos o paciente estava usando quando apresentou a suspeita de RAM? Deixando claro a data de início e término do uso de cada medicamento.
- 2) Qual é a suspeita de RAM apresentada? Quando começou e terminou a suspeita de RAM e qual foi o desfecho do paciente (recuperação, sequela ou morte)?
- 3) Existem outros fatores, além do uso de medicamentos, capazes de ocasionar tal suspeita de RAM?
- 4) Existem relatos na literatura que relacionem a suspeita de RAM identificada com o(s) medicamento(s)?

As características demográficas dos pacientes foram consideradas variáveis independentes. O Quadro 7 ilustra as variáveis independentes.

Quadro 7 – Variáveis independentes. Rio de Janeiro, 2012-13

Variáveis	Categorias
Sexo	Feminino/ Masculino
Idade	Anos
Co-morbidade	Sim/ Não
Alergia	Sim/ Não
Tempo de Internação	Dias
Exames laboratoriais	Resultados
Terapêutica medicamentosa	Medicamentos concomitantes
	Classificação terapêutica dos medicamentos
	Dose
	Via
	Frequência de administração
Sinais/Sintomas	Sim/ Não

3.7 ANÁLISE DOS DADOS**3.7.1 Análise dos medicamentos**

Os medicamentos identificados durante o monitoramento dos pacientes, e independentemente de suspeitos ou não de causarem RAM, foram classificados por meio do sistema *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), adotado pela OMS e recomendado nos estudos de utilização de medicamentos ⁽⁵⁴⁾.

A estrutura da classificação ATC é dividida em cinco níveis, sendo o primeiro nível dividido em 14 níveis anatômicos principais, codificado por letras. Os níveis dois e três correspondem aos subgrupos terapêuticos/ farmacológicos. O nível quatro corresponde a terapêutico/farmacológico/químico e o último (nível cinco) aponta a substância química, conforme verificado no Quadro 8.

Quadro 8 - Grupos da classificação Anatômico -Terapêutico- Químico-Farmacológico (nível 1)

A	Trato alimentar e metabolismo
B	Sangue e órgãos formadores de sangue
C	Sistema cardiovascular
D	Dermatológico
G	Sistema geniturinário e hormônios sexuais
H	Preparações do sistema hormonal excluindo hormônios sexuais e insulina
J	Antiinfeciosos para uso sistêmico
L	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
M	Sistema músculo esquelético
N	Sistema nervoso
P	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes
R	Sistema respiratório
S	Órgãos sensoriais
V	Vários

Fonte: www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/

3.7.2 Descrição das Reações Adversas a Medicamentos

As RAMs foram classificadas quanto à gravidade segundo critérios estabelecidos pela OMS ⁽¹⁴⁾ em leve, moderada, grave e letal.

Na análise das suspeitas de RAM utilizaram-se critérios como a temporalidade dos medicamentos e conhecimento científico, ou seja, relatos prévios na literatura que fizessem menção à suspeita de RAM e àquele medicamento considerado “causador”.

Os diagnósticos, que no INTO são baseados no Código Internacional de Doenças (CID), atribuídos as suspeitas de RAMs graves foram inputados pelos médicos, especialistas em clínica, e responsáveis pelo acompanhamento dos pacientes. Tais diagnósticos encontravam-se descritos nos prontuários juntamente com as evoluções clínicas e exames laboratoriais.

3.7.3 Análise estatística

Os dados foram armazenados em planilhas elaboradas no aplicativo Microsoft Excel for Windows 2010®. No tratamento estatístico, as variáveis categóricas foram apresentadas em tabelas com frequências e comparadas pelo teste Exato de Fisher e Qui-Quadrado. As variáveis quantitativas foram apresentadas de forma descritiva em tabelas contendo média e desvio padrão. As variáveis avaliadas foram apresentadas por meio de estatísticas de posição (média, mediana, mínimo e máximo) e escala (desvio padrão). A idade, o tempo de internação e número de medicamentos concomitantes foram comparados entre os pacientes com e sem RAM pelo teste de Mann-Whitney ⁽⁵⁵⁾.

A frequência do uso de medicamentos foi expressa por frequências absolutas e relativas e comparadas em pacientes, com e sem RAM, pelo teste Qui-Quadrado ⁽⁵⁵⁾, assim como a presença de comorbidades, faixas etárias e sexo.

Os testes consideraram um nível de significância de 5% sob hipótese bicaudal e os cálculos foram realizados com auxílio do *software* R 3.1.0. ⁽⁵⁶⁾.

Para verificar os fatores associados com a variável dependente, utilizou-se um modelo de regressão logística múltipla. A seleção das variáveis para o modelo seguiu o método *stepwise forward* ⁽⁵⁷⁾. Foram preditores candidatos para o modelo, variáveis independentes que apresentaram na análise bivariada valor-p menor que 0,20, variáveis demográficas e variáveis comumente associadas com suspeita de RAM na literatura. Adotou-se nível de significância de 5%.

4 Resultados

---

4 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados de acordo com os subitens, a saber: caracterização dos pacientes, perfil da terapêutica medicamentosa, análise dos grupos com e sem RAM, análise das RAM e fatores associados.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DOS PACIENTES

Dentre os 273 pacientes incluídos no estudo verificou-se que houve predomínio de pacientes do sexo masculino (66%; 181/273), sem comorbidade (62%; 171/273), sem relato de alergia prévia (77%; 212/273) e internados pelo grupo trauma adulto (51%; 139/273).

A média de idade foi de 41 anos (DP 11,5), a média do tempo de internação, de 59 dias (DP 37,7), o número médio de medicamentos usado, 11,5 (DP 4,3) e o número médio de comorbidades foi 1,0 (DP 0,6).

As comorbidades prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (24,2%; 66/273), diabetes mellitus tipo II (10,6%; 29/273), insuficiência renal crônica (2,9%; 8/273), epilepsia (2,2%; 6/273), anemia falciforme (1,8%; 5/273) e artrite reumatoide (1,8%; 5/273).

Verificou-se que 22% (61/273) dos pacientes referiram relato prévio de alergia, sendo a maioria relacionada a medicamentos (83,6%; 51/61). Dessa forma, 29,4% (15/51) estavam relacionadas a antibióticos e 70,6% (36/51), a outras classes terapêuticas não especificadas.

Nenhum paciente foi a óbito durante o período do estudo.

4.2 PERFIL DA TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA

No perfil da terapêutica medicamentosa identificaram-se 118 diferentes fármacos pertencentes a 10 classes terapêuticas. Dentre estas as de maior frequência foram sistema nervoso (27%; 32/118), anti-infeccioso para uso sistêmico (21%; 25/118), sistema cardiovascular (14%; 17/118) e trato alimentar e metabolismo (13,5%; 16/118) (Figura 3).

Figura 2 - Medicamentos utilizados por pacientes ortopédicos segundo a classificação ATC. Rio de Janeiro, 2012-13

Quanto aos medicamentos utilizados observou-se que os mais prescritos foram: dipirona (91%; 249/273), ondansentrona (89,3%; 244/273), bromoprida (87,9%; 240/273), omeprazol (80,6%; 220/273) e enoxaparina (79,8%; 218/273).

Percebe-se que três dos cinco princípios ativos mais utilizados são fármacos do grupo A e, em especial, antieméticos (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes ortopédicos segundo os medicamentos utilizados classificados de acordo com a ATC e nome genérico. Rio de Janeiro, 2012-13

Classificação ATC	Total (n=273) N	%
A – Trato alimentar e metabolismo		
Ondansetrona	244	89,3
Bromoprida	240	87,9
Omeprazol	220	80,5
Ranitidina	205	75,0
Vitamina C	135	49,4
Óleo Mineral	54	19,7
Metoclopramida	79	28,9
Lactulose	35	12,8
Domperidona	37	13,5
Insulina	27	9,8
Metformina	19	6,9
Hioscina	12	4,3
Vitamina do Complexo B	8	2,9
Glibenclamida	7	2,5
Hidróxido de magnésio	6	2,1
Carbonato de cálcio	3	1,0
B – Sangue e órgãos hematopoiéticos		
Enoxaparina	218	79,8
Sulfato Ferroso	165	60,4
Ácido Fólico	165	60,4
Outros	17	6,2
C- Sistema cardiovascular		
Captopril	50	18,3
Losartan	29	10,6
Atenolol	26	9,5
Hidroclorotiazida	23	8,4
Anlodipina	23	8,4
Enalapril	20	7,3
Furosemida	11	4,0
Clonidina	10	3,6
Sinvastatina	9	3,2
Propranolol	5	1,8
Espirinolactona	4	1,4
Hidralazina	4	1,4
Amiodarona	3	1,0
Carvedilol	2	0,7

continua

continuação

Classificação ATC	Total (n=273) N	%
Nifedipina	2	0,7
Metildopa	2	0,7
Atorvastatina	1	0,3
G – Sistema geniturinário e hormônios sexuais		
Oxibutinina	1	0,3
H – Preparados hormonais sistêmicos		
Prednisona	23	8,4
Hidrocortisona	16	5,8
Outros	6	2,1
J – Anti-infecciosos para uso sistêmico		
Vancomicina	114	41,7
Rifampicina	98	35,8
Amicacina	83	30,4
Ciprofloxacina	76	27,8
Oxacilina	70	25,6
Piperacilina com Tazobactam	60	21,9
Meropenem	29	10,6
Levofloxacino	26	9,5
Linezolida	25	9,1
Ertapenem	21	7,6
Teicoplanina	21	7,6
Polimixina B	19	6,9
Ampicilina	13	4,7
Fluconazol	11	4,0
Tigeciclina	10	3,6
Sulfametoxazol+ Trimetropina	9	3,3
Gentamicina	8	2,9
Amoxicilina+ Clavulanato	7	2,5
Daptomicina	4	1,4
Clindamicina	4	1,4
Metronidazol	3	1,0

continua

continuação

Classificação ATC	Total (n=273) N	%
Cefalexina	1	0,3
Cefepime	1	0,3
Azitromicina	1	0,3
Claritromicina	1	0,3
M- Sistema musculoesquelético		
Cetoprofeno	20	7,3
Outros	16	5,8
N – Sistema nervoso		
Dipirona	249	91,2
Tramadol	171	62,6
Diazepam	64	23,4
Nalbufina	64	23,4
Clonazepam	62	22,7
Amitriptilina	35	12,8
Paracetamol	34	12,4
Paracetamol+ Codeína	21	7,7
Gabapentina	19	6,9
Codeína	17	6,2
Pregabalina	14	5,1
Sertralina	12	4,3
Fluoxetina	8	2,9
Quetiapina	7	2,5
Hidroxizina	7	2,5
Haloperidol	6	2,2
Morfina	6	2,2
Midazolam	4	1,4
Fenitoína	4	1,4
Fenobarbital	4	1,4
Carbamazepina	4	1,4
Lorazepam	3	1,0

continua

continuação

Classificação ATC	Total (n=273) N	%
Metadona	2	0,7
Oxicodona	2	0,7
Imipramina	2	0,7
Bupropiona	2	0,7
Risperidona	2	0,7
Olanzapina	1	0,3
Clorpromazina	1	0,3
Nortripitilina	1	0,3
P – Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes		
Dimeticona	28	10,2
Outros	9	3,2
R – Sistema respiratório		
Dexclorfeniramina	38	13,9
Outros	34	12,4

Destaca-se neste estudo o uso de antieméticos por 98% (269/273) dos pacientes. As associações de antieméticos mais prescritas foram: bromoprida + ondansetrona (47,2%; 127/269), bromoprida + ondansetrona + metoclopramida (20,8%; 56/269) e bromoprida + ondansetrona + domperidona (7%; 19/269).

Verificou-se que a maioria da amostra (65,5%) usou mais de um anti-infeccioso, cujas associações mais frequentes foram: amicacina + vancomicina + piperacilina com tazobactam (26,2%; 47/179), rifampicina + oxacilina (13,9%; 25/179) e rifampicina + vancomicina (11,1%; 20/179).

4.3 ANÁLISE DOS GRUPOS COM E SEM REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO

A incidência de RAM, independentemente da gravidade, foi de 41% (113/273). Em 96% dos casos o paciente apresentou mais de um sinal/sintoma e/ou alteração de exame laboratorial que poderiam estar relacionados ao uso de medicamento(s).

Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com e sem RAM no que tange à presença de comorbidade ($p = 0,035$) e uso de mais de 10 medicamentos concomitantemente ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos grupos de pacientes ortopédicos com e sem RAM segundo características demográficas e clínicas. Rio de Janeiro, 2012-13

Variáveis demográfico-clínicas	Sem RAM (n=160)		Com RAM (n=113)		Total (n=273)		Valor p
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							0,374
Masculino	110	68,8	71	62,8	181	66,3	
Feminino	50	31,2	42	37,2	92	33,7	
Comorbidade							0,035
Sim	51	31,9	51	45,1	102	37,4	
Não	109	68,1	62	54,9	171	62,6	
Alergia prévia a medicamento							0,362
Sim	27	16,8	24	21,2	51	18,7	
Não	133	83,2	89	78,8	202	81,3	
Polifarmácia excessiva (≥ 10 medicamentos)							< 0,001
Sim	74	46,2	85	75,2	159	58,2	
Não	86	53,8	28	24,8	114	41,8	

(*) Teste Qui-Quadrado

Dentre os pacientes ortopédicos com comorbidade a maioria apresentou hipertensão nos grupos com e sem RAM, mas não houve diferença estatística (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos grupos de pacientes ortopédicos com e sem RAM com comorbidades segundo as doenças. Rio de Janeiro, 2012-13

Comorbidade	Sem RAM (n=51)		Com RAM (n=51)		Total (n=102)		Valor p
	N	%	N	%	N	%	
Hipertensão Arterial Sistêmica							0,407 [*]
Sim	35	68,6	31	60,7	66	64,7	
Não	16	31,4	20	39,3	36	35,3	
Diabetes Mellitus Tipo II							0,272 [*]
Sim	12	23,5	17	34,3	29	28,5	
Não	39	76,5	34	66,4	73	71,5	
Insuficiência Renal Crônica							0,269
Sim	6	11,7	2	3,9	8	15,6	
Não	45	88,3	49	96,1	94	84,4	
Epilepsia							0,678
Sim	4	7,8	2	3,9	6	5,9	
Não	47	92,2	49	96,1	96	94,1	
Anemia Falciforme							0,362
Sim	1	1,9	4	7,8	5	4,9	
Não	50	98,1	47	92,2	97	95,1	
Artrite Reumatoide							1,000
Sim	2	3,9	3	5,8	5	4,9	
Não	49	96,1	48	94,2	97	95,1	

(*)Teste de Qui-Quadrado

Observou-se nos pacientes com RAM maior tempo de internação (72,7; DP 40,9; $p < 0,001$) e número de medicamentos concomitantes (13,2; DP 4,1; $p < 0,001$). O número máximo de suspeitas de RAM apresentado foi de 12 por paciente (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos grupos de pacientes ortopédicos com e sem RAM segundo variáveis quantitativas. Rio de Janeiro, 2012-13

Variável demográfico-clínica	Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão	Mediana	Valor p*
Idade (anos)	Todos	273	18	59	41,9	11,5	42	0,107
	Sem RAM	160	18	59	40,9	11,8	42	
	Com RAM	113	21	59	43,3	10,9	45	
Tempo de internação (dias)	Todos	273	7	225	59,6	37,7	48	< 0,001
	Sem RAM	160	7	185	50,4	32,3	42	
	Com RAM	113	8	225	72,7	40,9	62	
Número de medicamentos concomitantes	Todos	273	3	27	11,5	4,3	12	< 0,001
	Sem RAM	160	3	23	10,3	4,1	10	
	Com RAM	113	3	27	13,2	4,1	13	
Número de RAM	Todos	273	0	12	1,7	2,4	0	-

(*) Teste de Mann-Whitney

No que tange à terapêutica medicamentosa no grupo com e sem RAM, observou-se diferença estatística quanto ao uso de antianêmicos ($p = 0,037$), psicoanalépticos ($p = 0,027$), anti-histamínico ($p < 0,001$), corticoide de uso sistêmico ($p = 0,006$) e uso de mais de um antibiótico concomitantemente ($p < 0,001$) (Tabela 5).

Tabela 5- Distribuição dos grupos de pacientes ortopédicos com e sem RAM segundo a terapêutica medicamentosa. Rio de Janeiro, 2012-13

Classe terapêutica	Sem RAM (n=160)		Com RAM (n=113)		Total (n=273)		Valor p ¹
	N	%	N	%	N	%	
Analgésico	158	98,8	112	99,1	270	98,9	1
Trato alimentar e metabolismo	157	98,1	112	99,1	269	98,5	0,874
Agente Antitrombótico	118	73,8	93	82,3	211	77,3	0,13
Antianêmicos	100	62,5	85	75,2	185	67,8	0,037
Psicoanalépticos	58	36,2	57	50,4	115	42,1	0,027
Antiepilético	52	32,5	43	38,1	95	34,8	0,412
Sistema Cardiovascular	49	30,6	43	38,1	92	33,7	0,251
Anti-histamínico	19	11,9	43	38,1	62	22,7	< 0,001
Antiparasitários, inseticidas e repelentes	18	11,2	17	15	35	12,8	0,459
Antiinflamatórios	17	10,6	11	9,7	28	10,3	0,971
Corticoide de uso sistêmico	12	7,5	22	19,5	34	12,5	0,006
Relaxante Muscular	4	2,5	3	2,7	7	2,6	1
Derivados Sanguíneos	1	0,6	1	0,9	2	0,7	1
Sistema Geniturinário	0	0	1	0,9	1	0,4	0,861
Sistema Hormonal	0	0	3	2,7	3	1,1	0,138
Antibióticos							
Mais do que um ATB	90	56,2	89	78,8	179	65,6	<0,001
Beta Lactâmicos	68	43,3	50	52,6	118	46,8	0,191
Glicopeptídeo	63	40,1	56	51,9	119	44,9	0,078
Quinolonas	47	29,9	45	40,5	92	34,3	0,095
Aminoglicosídeos	46	28,8	43	38,7	89	32,8	0,112
Antimicobacteriano	43	26,9	55	48,7	98	35,9	<0,001
Carbapenêmicos	18	11,2	28	25,2	46	17	0,004
Oxazolidinonas	11	6,9	14	12,4	25	9,2	0,179
Polimixina	8	5	11	9,7	19	7	0,203
Antimicóticos	6	3,8	5	4,4	11	4	1
Sulfonamidas	4	2,5	5	4,4	9	3,3	0,594
Macrolídeos	2	1,2	4	3,5	6	2,2	0,394
Derivados do Imidazol	2	1,2	1	0,9	3	1,1	1
Lipopeptídio	2	1,2	2	1,8	4	1,5	1

(1) Teste Qui-Quadrado

A diferença entre os pacientes ortopédicos com e sem RAM no que tange ao número de ATBs usados foi estatisticamente significativo ($p < 0,001$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição dos grupos de pacientes ortopédicos com e sem RAM segundo o número de antibióticos usados. Rio de Janeiro, 2012-13

Número de ATB	Sem RAM (n=160)		Com RAM (n=113)		Total (n=273)	
	N	%	N	%	N	%
1	70	43,8	24	21,3	94	34,3
2	58	36,2	44	38,9	102	37,4
≥3	32	20,0	45	39,8	77	28,3
Total	160	100	113	100	273	100

Valor de p do teste Qui-Quadrado < 0,001

4.4 ANÁLISE DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS (RAMs)

No grupo dos 113 pacientes com RAM foram identificados 466 eventos, ou seja, sinais/sintomas e/ou exames laboratoriais que pudessem estar relacionados ao uso de medicamento (s).

Na análise das RAMs verificou-se maior frequência em: náuseas/vômitos (52,2%; 59/113), prurido (44,2%; 50/113), alteração de enzimas hepáticas (42,4%; 48/113), boca seca (37,1%; 42/113), *rash* cutâneo, flebite (30%; 34/113) e disgeusia (23%; 26/113) (Tabela 7).

Tabela 7- Distribuição das RAMs experimentadas pelos pacientes ortopédicos segundo o sistema acometido. Rio de Janeiro, 2012-13

Sistema acometido	Total de eventos (n=466) N	%
Alteração Sistema Gastrointestinal	196	42,0
Náuseas/vômitos	59	12,6
Boca seca	42	9,0
Disgeusia	26	5,5
Hepatite medicamentosa	4	0,8
Outras	65	13,9
Alteração Sistema Tegumentar	143	30,7
Prurido	50	10,7
Rash cutâneo	34	7,3
Flebite	34	7,3
Outros	25	5,3
Alteração Exames Laboratoriais	77	16,6
Alteração de enzimas hepáticas	48	10,3
Alteração de enzimas renais	20	4,3
Alterações sanguíneas	1	0,2
Alteração de enzimas pancreáticas	1	0,2
Alteração Sistema Renal	30	6,5
Alteração odor aspecto urina	24	5,2
Insuficiência renal aguda	6	1,3
Alteração Sistema Hematológico	12	2,6
Sangramento	6	1,3
Leucopenia	7	1,5
Hematomas	4	0,8
Petéquias	2	0,4
Alteração Sistema Nervoso Central	5	1,0
Cefaleia	4	0,8
Insônia	1	0,2
Alteração Sistema Respiratório	3	0,6
Dor de ouvido	3	0,6

No que tange à gravidade das RAMs, classificaram-se 67,1% como leves (313/466), 29,2% como moderadas (136/466) e 3,6% como graves (17/466). Os sistemas acometidos por RAMs graves foram: hematológico (1,5%; 7/466), renal (1,3; 6/466) e gastrointestinal (0,9%; 4/466) (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição das RAMs experimentadas pelos pacientes ortopédicos segundo o sistema acometido e a gravidade. Rio de Janeiro, 2012-13

Gravidade das suspeitas de Reação Adversa a Medicamento	Total de eventos (n=466) N	%
Alteração Sistema Gastrointestinal	196	42,0
Grave	4	0,8
Leve	192	41,2
Alteração Sistema Tegumentar	143	30,7
Moderada	66	14,1
Leve	77	16,6
Alteração Exames Laboratoriais	77	16,6
Moderada	61	13,0
Leve	9	1,9
Alteração Sistema Renal	30	6,5
Grave	6	1,3
Leve	24	5,2
Alteração Sistema Hematológico	12	2,6
Grave	7	1,5
Moderada	6	1,3
Leve	6	1,3
Alteração Sistema Nervoso Central	5	1,0
Moderada	3	0,6
Leve	2	0,4
Alteração Sistema Respiratório	3	0,6
Leve	3	0,6

4.4.1 Análise de subgrupo: Reação Adversa a Medicamento grave

Analísaram-se as RAMs graves e observou-se que 13% dos pacientes (15/113) apresentaram: leucopenia (46,6%; 7/15), insuficiência renal aguda - IRA (40%; 6/15) e hepatite medicamentosa (26,6%; 4/15). Neste grupo dois pacientes apresentaram mais de uma RAM grave: P188 (IRA e hepatite medicamentosa) e P244 (leucopenia e IRA).

No grupo de pacientes com RAM grave a maioria era do sexo masculino e não apresentava comorbidade (73,3%; 11/15). A média de idade foi de 40 anos (DP 11,5), a do tempo de internação foi de 76 dias (DP 36,7) e de medicamentos foi 15

(DP 4,09). Todos os pacientes usaram, pelo menos, 6 medicamentos concomitantemente. A principal classe suspeita de causar as RAMs graves foi de ATB (76,4%; 13/17), em especial (23,5%; 4/17) a tríade: vancomicina + amicacina + piperacilina com tazobactam. Nenhum paciente foi a óbito ou teve qualquer sequela oriunda da RAM grave.

Os principais medicamentos suspeitos de causar a leucopenia pertenciam às classes dos anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (5/7; 71%), destacando-se: oxacilina, piperacilina com tazobactam, vancomicina e teicoplanina (Tabela 9).

Tabela 9 - Descrição dos pacientes ortopédicos e respectivos medicamentos suspeitos de ocasionar leucopenia. Rio de Janeiro, 2012-13

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Medicamento(s) suspeito(s)	Período de Indução (dias)	Tempo de internação (dias)	Valor Leucócito (/mm ³)	Duração da RAM (dias)
P113	F	48	Oxacilina	30	56	2.000	9
P245	M	23	Oxacilina	32	45	3.300	3
P185	M	42	Piperacilina com Tazobactam	21	62	1.700	8
P157	M	47	Vancomicina	21	101	2.400	11
P163	M	23	Teicoplanina	14	88	2.100	5
P230	M	30	Ranitidina	25	54	1.080	13
P244	M	37	Ranitidina	8	116	3.400	12

* Valor de referência: 3.800 a 9.800/ mm³

Todos os medicamentos suspeitos de causar IRA pertenciam às classes dos anti-infecciosos gerais para uso sistêmico. A metade das lesões renais foi causada pela tríade vancomicina + amicacina + piperacilina com tazobactam. Levofloxacino, vancomicina e polimixina B foram determinadas como suspeitos de causar IRA em um paciente cada (Tabela 10).

Tabela 10 - Descrição dos pacientes ortopédicos e respectivos medicamentos suspeitos de ocasionar insuficiência renal aguda. Rio de Janeiro, 2012-13

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Medicamento(s) suspeito(s)	Período de Indução (dias)	Comorbidade	Tempo de internação (dias)	Valor Creatinina* (mg/dL)	Valor Ureia** (mg/dL)	Duração da RAM (dias)
P175	F	56	Vancomicina + Amicacina + Piperacilina com Tazobactam	6	HAS	56	1,80	56	8
P214	F	58	Vancomicina + Amicacina + Piperacilina com Tazobactam	2	IRC	54	3,70	108	10
P243	F	48	Vancomicina + Amicacina + Piperacilina com Tazobactam	4	Hipotireoidismo	155	1,90	60	20
P244	M	37	Levofloxacino	2	Nega	116	2,50	62	12
P188	M	42	Vancomicina	27	Nega	65	1,60	55	4
P208	M	56	Polimixina B	10	HAS	145	1,90	65	24

* Valor de referencia: Homem: 0,7- 1,3 mg/ dL ; Mulher: 0,6 – 1,1 mg/ dL

** Valor de referência: 17-50 mg/ dL

Os medicamentos suspeitos de causar hepatite medicamentosa foram bromoprida, ranitidina, dipirona, ciprofloxacino e a tríade: vancomicina + amicacina + piperacilina com tazobactam (Tabela 11).

Todos os pacientes apresentaram melhora do quadro clínico após a suspensão do “medicamento suspeito”. Em apenas um dos casos (P244) houve reintrodução na terapia do medicamento suspeito de causar a RAM, que foi o levofloxacino, para administração por via oral, mas não existiam registros do que aconteceu com o paciente após tal feito.

Tabela 11 – Descrição dos pacientes ortopédicos e respectivos medicamentos suspeitos de ocasionar a hepatite medicamentosa. Rio de Janeiro, 2012-13

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Medicamento(s) suspeito(s)	Período de Indução (dias)	Tempo de internação (dias)	Valor FAL (U/L)	Valor GGT (U/L)	Duração da RAM (dias)
P188	M	42	Ranitidina +	7	65	2.225	1.311	10
			Bromoprida +	29				
			Dipirona	22				
P230	M	30	Bromoprida	25	54	318	353	7
P250	M	31	Ciprofloxacino	7	43	461	523	26
P255	M	40	Vancomicina +	6	46	425	895	22
			Amicacina +					
			Piperacilina com Tazobactam					

* Valor de referência: Homem: 40-129 U/L; Mulher: 35-104 U/L

** Valor de referência: Homem: 12-73 U/L; Mulher: 8-41 U/L

4.4.2 Análise de subgrupo: alteração de exames laboratoriais como Reação Adversa a Medicamento

No grupo dos pacientes com RAM, 16,8% (19/113) apresentaram alteração de exames laboratoriais que poderiam indicar presença de RAM grave, como: elevação de marcadores de função renal (35%; 7/19), elevação de enzimas pancreáticas (5%; 1/19) e elevação de enzimas hepáticas (60%; 12/19). Um paciente (P121) apresentou mais de uma alteração de exame laboratorial com potencial para RAM grave, (elevação de marcadores de função renal e de enzimas hepática).

Dentre os 19 pacientes que apresentaram alteração de exames laboratoriais com potencial para RAM grave, a maioria era do sexo masculino e não apresentava comorbidade (63,1%; 12/19). A média de idade foi de 43 anos (DP 11,6), a do tempo de internação, 91 dias (DP 56,6) e do número de medicamentos foi 13 (DP 5,1). Todos os pacientes usaram pelo menos 3 medicamentos concomitantemente. A principal classe suspeita de causar alteração dos exames laboratoriais foram os ATBs (90%; 18/20).

Destacando-se a tríade vancomicina + amicacina + piperacilina com tazobactam (15%; 3/20); e a rifampicina (20%; 4/20).

Nos pacientes que apresentaram elevação de marcadores de função renal os anti-infecciosos gerais para uso sistêmico foram os principais suspeitos, destacando-se os glicopeptídeos (57%; 4/7) usados sozinhos ou em associação com aminoglicosídeos e beta-lactâmicos (Tabela 12).

Tabela 12 - Descrição dos pacientes ortopédicos e respectivos medicamentos suspeitos de ocasionar elevação de marcadores de função renal. Rio de Janeiro, 2012-13

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Alteração identificada	Medicamento(s) suspeito(s)	Período de Indução (dias)	Tempo de internação (dias)
P121	M	33	↑ creatinina* (2,3 mg/dl)	Vancomicina + Amicacina + Piperacilina com Tazobactam	7	50
P132	F	51	↑ creatinina (2,2 mg/dl)	Vancomicina + Amicacina + Piperacilina com Tazobactam	7	29
P193	F	57	↑ creatinina (2,4 mg/dl)	Vancomicina + Amicacina + Piperacilina com Tazobactam	3	127
P96	M	58	↑ creatinina (2,1 mg/dl) e ↑ ureia (65 mg/dl)**	Polimixina B	20	99
P226	M	50	↑ creatinina (2,3 mg/dl) e ↑ ureia (59 mg/dl)	Polimixina B	56	225
P85	M	51	↑ creatinina (8,5 mg/dl)	Teicoplanina	17	100
P260	M	21	↑ creatinina (2,7 mg/dl)	Amicacina	47	138

* Valor de referencia: Homem: 0,7- 1,3 mg/ dL ; Mulher: 0,6 – 1,1 mg/ dL

** Valor de referência: 17-50 mg/ dL

No paciente que apresentou elevação da enzima pancreática o único medicamento suspeito foi o tramadol (Tabela 13).

Tabela 13 - Descrição do paciente ortopédico e respectivo medicamento suspeito de ocasionar elevação de enzima pancreática. Rio de Janeiro, 2012-13

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Alteração identificada	Medicamento(s) suspeito(s)	Período de Indução (dias)	Tempo de internação (dias)
P112	F	32	↑ amilase (315 U/L)	Tramadol	37	74

* Valor de referência adulto: 20 – 60 U/L

Nas situações em que houve elevação das enzimas hepáticas os anti-infecciosos foram os principais suspeitos (91,6%; 11/12), havendo destaque para o subgrupo beta-lactâmico (63,6%; 7/11) usado sozinho ou em associação com antimicobacteriano, glicopeptídeos, oxazolidinonas e/ou polimixina (Tabela 14).

Tabela 14 - Descrição dos pacientes ortopédicos e respectivos medicamentos suspeitos de ocasionar elevação de enzima hepática. Rio de Janeiro, 2012-13

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Alteração identificada	Medicamento(s) suspeito(s)	Período de Indução (dias)	Tempo de internação (dias)
P119	F	59	↑ FAL (448 U/L)* e ↑ GGT (111 U/L)**	Ciprofloxacino	52	40
P121	M	33	↑ FAL (326 U/L) e ↑ GGT (198 U/L)	Ciprofloxacino	07	50
P113	F	48	↑ FAL (285 U/L) e ↑ GGT (48 U/L)	Oxacilina	28	56
P183	M	51	↑ FAL (439 U/L) e ↑ GGT (128 U/L)	Ampicilina	12	56
P192	M	28	↑ FAL (279 U/L) e ↑ GGT (120 U/L)	Oxacilina	07	93
P228	M	50	↑ FAL (205 U/L) e ↑ GGT (122 U/L)	Rifampicina	11	28
P129	M	25	↑ FAL (494 U/L) e ↑ GGT (72 U/L)	Rifampicina + Oxacilina	04 05	35
P272	M	49	↑ FAL (294 U/L) e ↑ GGT (113 U/L)	Rifampicina + Oxacilina	101	154
P135	M	46	↑ FAL (341 U/L) e ↑ GGT (270 U/L)	Rifampicina + Ciprofloxacino	13	55
P189	M	41	↑ FAL (404 U/L) e ↑ GGT (110 U/L)	Linezolida + Meropenem	08	203
P270	F	33	↑ FAL (257 U/L) e ↑ GGT (86 U/L)	Teicoplanina + Meropenem + Polimixina B	04	103
P138	F	51	↑ FAL (346 U/L) e ↑ GGT (195 U/L)	Tramadol	17	78

* Valor de referência: Homem: 40-129 U/L; Mulher: 35-104 U/L

** Valor de referência: Homem: 12-73 U/L; Mulher: 8-41 U/L

4.4.3 Análise de subgrupo: disgeusia

Dentre os 113 pacientes que apresentaram RAM identificou-se uma RAM leve, comum na prática clínica, mas subestimada pelos profissionais de saúde: a disgeusia (23%; 26/113).

Neste subgrupo, a maioria era do sexo feminino e apresentava comorbidade (69%; 18/26). A média de idade foi de 43 anos (DP 11,6) e a do tempo de internação, de 83 dias (DP 34,8). Todos os pacientes usaram pelo menos 6 medicamentos concomitantemente, recebendo, em média, 14 medicamentos (DP 3,2). Observou-se que a maioria (80,8%; 21/26) dos pacientes que apresentaram disgeusia referiram também boca seca.

Os anti-infecciosos gerais para uso sistêmico foram os principais suspeitos (42,3%; 11/26), destacando-se as quinolonas (72,7%; 8/11) (Tabela 15).

Tabela 15 - Descrição dos pacientes ortopédicos e respectivos medicamentos suspeitos de ocasionar disgeusia. Rio de Janeiro, 2012-13

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Medicamento(s) suspeito(s)	Período de Indução (dias)	Período pós-operatório (dias)	Comorbidade	Tempo de internação (dias)
P05	M	54	Oxacilina	02	06	HAS	69
P116	F	29	Ampicilina	18	56	Anemia falciforme	70
P259	F	24	Piperacilina com Tazobactam	03	02	Obesidade	99
P08	F	52	Levofloxacino	09	-	Nega	48
P38	F	51	Levofloxacino	02	13	Lupus + HAS	50
P14	M	31	Ciprofloxacino	02	08	IRC	43
P17	F	50	Ciprofloxacino	15	03	Artrite reumatoide + HAS	65
P36	F	52	Ciprofloxacino	02	09	DM	48
P68	M	21	Ciprofloxacino	02	02	Nega	58
P97	F	28	Ciprofloxacino	05	02	Nega	80
P272	M	49	Ciprofloxacino	03	11	Dislipidemia	154
P153	F	46	Fluconazol	03	39	Anemia falciforme + HAS	101
P34	M	42	Captopril	05	12	Obesidade + HAS	97
P248	F	49	Propranolol	01	09	Hipertireoidismo + Artrite reumatoide	80
P175	F	56	Anlodipino	02	09	HAS	56
P39	F	53	Parecoxibe	07	07	DM+HAS	96
P182	F	24	Celecoxibe	01	03	Nega	156
P81	F	51	Ibuprofeno	02	-	HAS	110
P107	F	39	Dipirona	03	-	Nega	130
P166	M	39	Amitripitilina	16	15	Osteoporose+ Anemia falciforme + HAS	52
P270	F	33	Amitripitilina	08	20	Nega	103
P10	F	59	Fluoxetina	26	33	HAS+DM	83
P157	M	47	Baclofeno	04	25	Nega	101
P88	F	51	Clonazepam	04	03	DPOC+ HAS	38
P177	F	32	Clonazepam	22	54	Nega	45
P208	M	56	Midazolam	13	12	HAS	145

O modelo de regressão logística mostrou que cada medicamento usado aumenta as chances de o paciente ortopédico desenvolver uma RAM em 11,9%. Pacientes que usaram antimicrobacteriano e carbapenêmicos tiveram mais chance de desenvolver RAM. No entanto, o uso de anti-histamínico neste estudo é um rastreador para detecção da RAM, ou seja, pacientes que usaram tal medicamento apresentam 3 vezes mais chances de terem apresentado uma RAM (Tabela 16).

Tabela 16 - Modelo de regressão logística de RAM nos pacientes ortopédicos.
Rio de Janeiro, 2012-13

Variáveis*	OR ajustado	IC 95%	p
Uso de medicamentos	1,119	1,041 – 1,202	0,002
Uso de Anti-histamínico	3,001	1,523 – 5,915	0,002
Uso de Antimicobacteriano	2,440	1,394 – 4,270	0,002
Uso de Carbapenêmicos	2,384	1,167 – 4,872	0,017

*Categoria de referência: uso ou não de cada medicamento de forma independente

5 Discussão

---

5 DISCUSSÃO

Quando em uma pesquisa de Farmacovigilância se estuda pacientes tratados com múltiplos medicamentos é impossível não analisar os medicamentos e suas indicações. Neste estudo observou-se uma amostra de pacientes tratados com antibióticos no INTO e identificou-se um elevado uso de outros medicamentos além dos ATBs.

Os antieméticos foram os medicamentos mais usados no intuito de minimizar náuseas e os vômitos no pós-operatório (NVPO) e associou-se a estes os protetores gástricos em decorrência do uso dos antiinflamatórios (usados para controle da dor) e ATB (usados no combate às infecções ortopédicas).

As NVPOs são as complicações mais frequentes na recuperação da anestesia. Hoje em dia, apesar dos avanços das técnicas anestésicas, do uso de medicamentos com curta duração de ação, e do desenvolvimento de novos antieméticos, a incidência global permanece em cerca de 20% a 30%. Em populações de risco, NVPOs podem atingir 70% e cerca de 0,2% dos pacientes podem sofrer NVPOs intratáveis, retardando as altas hospitalares, exigindo internações não esperadas, levando a um menor grau de satisfação do paciente e aumento nos custos hospitalares ⁽⁵⁸⁾.

Em teoria, qualquer medicamento administrado por via oral pode causar lesão gastrointestinal. Assim, os medicamentos que causam toxicidade gastrointestinal, como consequência de um efeito sistêmico, devem ser prescritos em conjunto com agentes profiláticos adequados, tais como os inibidores da bomba de prótons. A proteção gástrica é essencial na prevenção da morbidade e da mortalidade dos pacientes, em especial aqueles com idade superior a 60 anos, fumantes, com história de úlcera péptica, e em uso de anti-inflamatórios não esteroidais, anticoagulantes e outros ⁽⁵⁹⁾.

É importante lembrar que no Brasil a dipirona e o acetaminofeno são os anti-inflamatórios mais prescritos para o tratamento da dor pós-operatória ⁽⁶⁰⁾.

Na amostra de pacientes tratados no INTO, em uso de ATB, a incidência de RAM foi de 41%, com associações significativas com a presença de comorbidades, polifarmácia excessiva e maior tempo de internação (pacientes com suspeita de RAM ficaram em média 22,3 dias a mais internados). O uso de antimicrobacteriano, carbapenêmicos e o número de medicamentos foram fatores associados à ocorrência de suspeita de RAM. Os anti-histamínicos também estavam associados, mas como rastreadores para detecção da RAM.

Na investigação em tela, a incidência de RAM pode ser considerada alta, comparada a outros estudos ^(61,62,63) que usaram para identificação a notificação espontânea, revisão de prontuários e entrevista com paciente sem um roteiro pré-definido. A explicação pode estar relacionada à maneira de detecção das RAMs durante o monitoramento ativo através da utilização de um roteiro prévio para a entrevista direta com o paciente, bem como a incorporação de outros exames laboratoriais além dos utilizados pelo IHI.

A relação entre a RAM e a presença de comorbidades, polifarmácia excessiva e maior tempo de internação foi verificada em estudo realizado num hospital universitário no Ceará, com monitoramento de 970 pacientes. Este estudo verificou uma incidência de RAM de 3,1%, onde pacientes com RAM ficaram internados em média mais 14,2 dias do que os que não apresentaram RAM e que o grupo farmacológico mais envolvido nas RAMs foi dos ATBs (66,4%) ⁽⁶¹⁾.

Esta tese mostrou que cada medicamento usado aumenta as chances de o paciente ortopédico desenvolver uma suspeita de RAM em 11,9%. Fato corroborado por estudo, realizado na Clínica Médica de um hospital-escola em São Paulo, avaliou, por um método de busca ativa, 186 idosos e verificou que 46,2% dos pacientes apresentaram RAM durante a hospitalização. Consideraram-se fatores de risco para o aparecimento de RAM o número de diagnósticos, o número de medicamentos e o uso de medicamento inapropriado para idosos ⁽⁶⁴⁾.

Revisão baseada em 13 estudos observacionais que foram desenvolvidos na Europa, publicados entre 2000-14 e que avaliaram o número de pacientes que desenvolveram RAM durante a internação, verificou que a média de pacientes que experimentou pelo menos uma RAM foi 10,1% ⁽⁶²⁾.

Estudo holandês, que teve como objetivo analisar a prevalência de EAM (erros de medicação e RAMs) através da análise de prontuários, verificou que 58% dos pacientes apresentaram EAM, sendo 88% RAMs. Comorbidade, tempo de internação, admissão na enfermaria de geriatria e número de medicamentos apresentaram significância estatística em relação às RAMs ⁽⁶³⁾.

Os registros superficiais dos profissionais de saúde no prontuário somados a ausência de protocolos pré-definidos para realização de exames laboratoriais de acordo com a terapêutica medicamentosa e a informação referida pelo paciente, nem sempre fidedigna, foram fatores contribuintes para incerteza no momento de responder as perguntas do tipo “sim” e “não” (principalmente em relação a perguntas como: melhora do paciente ao retirar o medicamento, situação do paciente frente à reexposição ao medicamento e informações sobre causas alternativas para o paciente ter apresentado determinado sinal/sintoma). Assim, optou-se em utilizar o algoritmo para determinação de causalidade apenas das RAMs graves, alterações de exames laboratoriais como suspeita de RAM e disgeusia. Verificou-se que o uso de antimicobacteriano (rifampicina) e de carbapenêmicos (ertapenem e meropenem) foram fatores associados à ocorrência de suspeita de RAM.

Sabe-se que a rifampicina tem sido usada no tratamento de infecção ortopédica, pois a terapia combinada com outros ATBs é mais eficaz na prevenção da falha de tratamento ⁽⁶⁵⁾. No entanto, aumenta o risco de o paciente desenvolver reações cutâneas, afecções gastrointestinais, hepatite, insuficiência renal e outras RAMs ⁽⁶⁶⁾. Este estudo sugere ser a rifampicina fator de risco para ocorrência de suspeita de RAM.

No INTO uma das principais complicações oriundas dos procedimentos ortopédicos é a infecção e a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) tem como rotina que a terapia com antimicrobiano seja sempre combinada ao procedimento cirúrgico. É protocolo que a antibioticoterapia de escolha para o tratamento da artrite séptica e da osteomielite seja vancomicina associada ou não ao meropenem, como observado em outro serviço ⁽⁶⁷⁾.

Em um estudo realizado com 6.154 pacientes com 6.308 exposições ao meropenem, eles foram comparados com 4.483 doentes tratados com

medicamentos comparadores. As RAMs mais comuns relatadas para meropenem foram diarreia (2,5%), erupção cutânea (1,4%) e náuseas / vômitos (1,2%). Nenhuma RAM ocorreu em mais de 3% das exposições de pacientes ao meropenem ⁽⁶⁸⁾.

Ao longo de dois anos de monitoramento, identificaram-se 466 eventos suspeitos de causar RAM. Número inferior a estudo maior, como o de Liverpool, que identificou 3.695 RAMs envolvendo 3.322 pacientes ⁽⁶⁹⁾, mas semelhante a outro conduzido com 830 pacientes, onde identificaram-se 405 EAMs, sendo 293 suspeitas de RAM; e dessas 202 foram concluídas como RAMs, relacionadas posteriormente a algum medicamento ⁽⁷⁰⁾.

Neste estudo que apurou a distribuição da RAMs segundo o sistema acometido verificou-se, principalmente, injúria nos sistemas gastrointestinal, tegumentar e renal; além das alterações dos exames laboratoriais. Tais achados assemelham-se aos dados de um estudo holandês realizado com 538 pacientes, onde a incidência de RAM foi de 27,7% e os principais acometimentos foram os gastrointestinais (43,5%), transtornos psiquiátricos (11,3%) e alterações cutâneas (8,9%) ⁽⁷¹⁾. No entanto, um estudo realizado no Ceará que monitorou 970 pacientes verificou que as manifestações das RAMs compreendiam principalmente afecções da pele (65,0%), distúrbios do estado geral (25,0%), distúrbios do sistema cardiovascular (5,0%) e distúrbios do sistema gastrointestinal (4,5%) ⁽⁶¹⁾.

É importante lembrar que há estudos que identificam as RAMs de uma maneira geral, ou seja, sem foco num medicamento específico e através da análise das alterações de exames laboratoriais com emprego da lista de rastreadores do IHI. Assim, não é possível comparar os achados desta tese, no que tange às alterações de exames laboratoriais, com outros estudos científicos, visto que neste estudo optou-se por ampliar tal lista.

Quanto à gravidade, as RAMs foram, na maioria, consideradas leves. Tal achado difere de estudo brasileiro onde a maioria das RAMs foi classificada como moderada (79%) ⁽⁶⁴⁾ e de estudo colombiano onde foram monitorados 836 pacientes, com uma incidência de RAM de 25,1%, que classificou 81,3% como moderada ⁽⁷²⁾. Em todos os estudos utilizou-se o critério que foi estabelecido para classificação

pela OMS, mas tal diferença estatística pode ser justificada pela interpretação atribuída por cada pesquisador à descrição da classificação.

As RAMs graves representaram 3,6%, neste estudo, fato que condiz com estudo colombiano em que 4,1% das RAMs foram classificadas como graves ⁽⁷²⁾. Apesar da baixa frequência considerou-se importante discuti-las, pois oneram os custos da internação e prolongam a estadia do paciente.

A maioria dos medicamentos suspeitos de causar a leucopenia, RAM considerada grave, pertencia à classe dos anti-infecciosos gerais para uso sistêmico, destacando-se os beta-lactâmicos. Muitos antibióticos estão associados às discrasias sanguíneas ⁽⁷³⁾, especialmente aqueles com anel beta-lactâmico como penicilina, meticilina, ampicilina e uma série de cefalosporinas ⁽⁷⁴⁾. Leucopenia é uma RAM rara, mas grave dos antibióticos β -lactâmicos. A literatura traz relatos de casos de leucopenia e supressão da medula óssea associadas ao uso de piperacilina com tazobactam ⁽⁷⁵⁻⁷⁹⁾.

Outra classe de ATBs relacionada à leucopenia foram os glicopeptídeos, destacando-se a vancomicina e teicoplanina. A neutropenia é uma RAM rara, mas potencialmente grave, oriunda da terapia com vancomicina e que normalmente desaparece depois da suspensão do medicamento ^(80,81). A teicoplanina é geralmente bem tolerada, com RAMs leves que raramente exigem a interrupção da terapia. No entanto, apresentam RAMs hematológicas, que apesar de incomuns incluem: eosinofilia, trombocitopenia e, mais raramente, leucopenia ^(82,83).

Todos os medicamentos suspeitos de causar IRA pertenciam às classes dos anti-infecciosos gerais para uso sistêmico. A vancomicina foi o medicamento relacionado à RAM na maioria dos casos, em monoterapia ou associação com amicacina + piperacilina com tazobactam. Nos casos em que este antibiótico estava associado a outros considerados nefrotóxicos, o período de indução da RAM era menor do que quando usado sozinho. Identificou-se também um caso relacionado ao uso de Polimixina B.

Medicamentos podem causar inflamação nos glomérulos e células tubulares renais ⁽⁸⁴⁾. A nefrite intersticial aguda pode ser resultado de uma reação alérgica causada por um medicamento, não é dose dependente e se desenvolve de maneira

idiossincrásica. Vários medicamentos estão associados a esse tipo de inflamação renal: antibióticos (especialmente beta-lactâmicos, quinolonas, rifampicina, vancomicina e sulfonamidas), antivirais, diuréticos, fenitoína, inibidores da bomba de próton e ranitidina ⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾. Medicamentos que causam toxicidade celular tubular o fazem por prejudicar a função mitocondrial, interferindo com o transporte tubular, o aumento do estresse oxidativo, ou formando radicais livres ⁽⁹⁰⁾. Associados a este mecanismo patogênico de lesão incluem-se os aminoglicosídeos, anfotericina B, antirretrovirais e outros ^(88,89).

No que diz respeito às polimixinas as experiências publicadas de utilização deste medicamento sugerem que a incidência de nefrotoxicidade é menos frequente e menos graves do que os relatos feitos há 40 anos ⁽⁹⁰⁾. Assim, nos estudos atuais a incidência de nefrotoxicidade varia de 8% a 24% após administração de polimixina B ⁽⁹¹⁻⁹⁴⁾.

A lesão do fígado induzida por medicamentos é uma complicação potencial da terapia com medicamentos uma vez que o fígado é o elemento central para a metabolização ⁽⁹⁵⁾. Neste estudo a principal classe de medicamentos suspeita de causar a hepatite medicamentosa foram os ATBs, destacando-se o ciprofloxacino e a tríade: vancomicina + amicacina + piperacilina com tazobactam. Sabe-se que as lesões hepáticas induzidas por antibióticos são consideradas comuns. Embora a frequência de hepatotoxicidades graves induzidas por antibiótico seja baixa quando comparada com os valores prescritos desta classe de medicamentos (estimativas sugerem que ocorrem < 5 por 100.000 pessoas). A hepatotoxicidade induzida por antibiótico é geralmente assintomática e transitória ⁽⁹⁶⁻⁹⁹⁾.

Hepatotoxicidade induzida por antibiótico produz uma série de lesões hepáticas que muitas vezes são clinicamente indistinguíveis das doenças hepatobiliares, tornando causalidade difícil de estabelecer. Embora a relação temporal entre a administração do medicamento, o aparecimento dos sintomas e a exclusão de etiologias concorrentes possa ajudar na maioria dos diagnósticos. O atraso no aparecimento de disfunção hepática após a interrupção da terapia, que tem sido relatado com vários antibióticos, complica o quadro ainda mais. É também difícil determinar causa e efeito quando há poucos relatos espontâneos isolados ⁽¹⁰⁰⁾.

No que diz respeito às alterações de exames laboratoriais relacionadas ao uso de medicamentos, verificou-se que a maioria teve como suspeito os anti-infecciosos de uso sistêmico: polimixina B, vancomicina, teicoplanina, amicacina, rifampicina, ciprofloxacina, piperacilina com tazobactam, oxacilina e ampicilina; usados de maneira isolada ou em associação. Observaram-se dentre as alterações de exames laboratoriais que poderiam indicar presença de suspeita de RAM potencialmente grave: elevação de marcadores de função renal e elevação de enzimas pancreáticas e hepáticas.

As RAMs mais frequentes acometeram o sistema gastrointestinal. Destacando-se a disgeusia que só foi detectada durante a entrevista à beira leito. Não havendo qualquer registro de tal moléstia no prontuário do paciente. Apesar de ser comum na prática clínica, a alteração do paladar é subestimada e negligenciada pelos profissionais da saúde por não colocar em risco a vida do paciente. No entanto, pode resultar em significativa perda de sua qualidade de vida ⁽¹⁰¹⁾. A disgeusia é uma sensação de gosto diminuída que ocorre em cerca de 34% de todos os pacientes que procuram as clínicas para tratamento de distúrbios do sabor. Estímulos gustativos são percebidos de forma diferente da normal, e muitas vezes o paciente refere um gosto metálico ou amargo ⁽¹⁰²⁾.

Os principais medicamentos suspeitos de causar a disgeusia foram: ciprofloxacina, captopril, amitripitilina e fluoxetina.

Uma revisão descreve e relaciona a disgeusia e as principais classes de medicamentos, incluindo anti-hipertensivos, agentes antimicrobianos e antidepressivos. No entanto, os autores evidenciaram uma carência de informações científicas relacionadas a este problema, limitando a compreensão da verdadeira natureza, incidência e prevalência de tal distúrbio. Os poucos dados disponíveis sugerem que existem grandes diferenças entre os indivíduos relacionadas ao sexo, idade, massa corporal e variações genéticas ⁽¹⁰³⁾.

Muitos antibacterianos produzem sabor amargo, metálico e / ou azedo em concentrações que afetam a saliva, influenciando diretamente sobre a percepção do sabor ^(104, 105).

O captopril é um agente anti-hipertensivo que contém um grupo sulfidrilo que causa uma série de disgeusias que variam desde a persistência do gosto doce ou salgado, até o gosto metálico ou amargo na língua. Inibidores da Enzima Conversora em Angiotensina (ECA), bloqueadores da angiotensina e os bloqueadores dos canais de cálcio são os medicamentos básicos no controle da hipertensão, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva e proteinúria. Quando os doentes desenvolvem disgeusia, o sabor anormal na língua substitui o sabor normal da comida. Estas alterações no paladar ocasionam várias implicações nutricionais. Diminuição da percepção na qualidade do gosto salgado tem sido associada com maior preferência por sal em indivíduos com hipertensão, fato que pode tornar difícil a adesão a dieta pobre em sal. Assim, os pacientes afetados tendem a ter a consumir mais sal, o que irá afetar a sua saúde e recuperação negativamente ⁽¹⁰⁶⁾.

Uma variedade de antidepressivos tricíclicos está relacionada a sensações de “gostos peculiares”. Os medicamentos desta classe incluem amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina e nortriptilina ⁽¹⁰⁷⁾.

As razões para os efeitos da amitriptilina na percepção do sabor são desconhecidas. No entanto, acredita-se que este medicamento afete a bioquímica dos receptores gustativos via saliva ou o fornecimento de sangue da língua. Assim, pode bloquear a membrana dos canais de sódio, potássio e cálcio e alterar o metabolismo dos sistemas de segunda passagem ⁽¹⁰⁸⁾.

As limitações deste estudo incluem o fato de ter sido desenvolvido em um único hospital, e a inexistência de protocolos clínicos acerca do monitoramento bioquímico dos pacientes. É provável que exista variação entre diferentes hospitais, em decorrência das características da população local e das especialidades médicas. A complexidade do quadro clínico dos pacientes exigiu o uso de múltiplos medicamentos, o que pode ter aumentado a suspeita de RAM.

A ausência de protocolos que determinem quais exames devam ser monitorados e com qual frequência, relacionando-os com a terapêutica medicamentosa implementada pode gerar grande dificuldade na detecção de RAMs. Assim, não é possível garantir a consistência desses dados, haja visto a existência

de outros fatores associados e que podem ser os responsáveis por tais alterações laboratoriais. Tal problema só será solucionado através da elaboração de *guidelines* que possam orientar os prescritores no que tange o monitoramento dos exames laboratoriais, relacionando ou não a alteração dos mesmos com a terapêutica medicamentosa.

É importante que sejam produzidos conhecimentos acerca da incidência de RAM e fatores associados, mas acima de tudo, urge no Brasil, pesquisas que foquem nas suspeitas de RAMs potencialmente graves e/ou pouco descritas na literatura.

Acredita-se que, para reduzir a incidência de suspeitas de RAM e/ou determiná-las precocemente, é indispensável conhecer todos os fatores de risco, identificar os pacientes mais suscetíveis, que deverão merecer atenção especial, e monitorar o uso de medicamentos de todos os pacientes. Se isso não for factível, que se possa acompanhar, pelo menos, os pacientes que estejam usando medicamentos com menos de 7 anos de pós-comercialização.

Para facilitar tal monitoramento é fundamental que se incorpore à prática clínica a análise de exames bioquímicos de forma rotineira, pois podem corroborar para detecção precoce de RAMs graves.

Conclusão

---

6 CONCLUSÃO

A incidência de suspeita de RAMs, independentemente da gravidade, foi de 41% e os fatores associados foram número de medicamentos usados concomitantemente (OR = 1,119; $p = 0,002$; IC = 1,041 – 1,202), uso de antimicobacteriano (OR = 2,440; $p = 0,002$; IC = 1,394 – 4,270), uso de carbapenêmicos (OR = 2,384; $p = 0,017$; IC = 1,167 – 4,872) e uso de anti-histamínico (OR = 3,001; $p = 0,002$; IC = 1,523 – 5,915).

Em 96% dos casos, o paciente apresentou mais de um sinal/sintoma e/ou alteração de exame laboratorial que poderia estar relacionado ao uso de medicamento(s).

As RAMs potencialmente graves, que acometeram 13% dos pacientes incluíram leucopenia, insuficiência renal aguda e hepatite medicamentosa e foram ocasionadas principalmente pela tríade de antibióticos: vancomicina + amicacina + piperacilina com tazobactam.

O monitoramento contínuo dos pacientes pode contribuir para a detecção precoce de RAMs, fato fundamental para: prevenir desfechos clínicos negativos, garantir uma assistência de qualidade e livre de danos, minimizar os custos hospitalares e o tempo da “fila de espera” por um leito para a realização de cirurgias ortopédicas.

Referências

REFERÊNCIAS

1. Pepe VLE, Castro CGSO. A interação entre prescritores, dispensadores e paciente: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. Cad. Saúde Pública. 2000;16(3):815-822.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Parcerias para diminuir o mau uso de medicamentos. Rev. Saúde Pública. 2006;40(1):191-194.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Brasil Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/index.htm>. Acesso em: 21 out. 2010.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. Brasil. RDC Nº 36, DE 25 DE JULHO DE 2013: ações para a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.html
5. Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. Adverse events to antibiotics in inpatients of a university hospital. Rev. Saúde Pública [periódico na Internet]. 2007 Dez [citado 2011 Maio 03]; 41(6): 1042-1048. Disponível em: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102007000600020http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000600020&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
6. World Health Organization. WHO Department of Essential Drugs and Medicines. The Uppsala Monitoring Centre. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Genebra; 2002.
7. Fonseca, A L. Antibióticos na clínica diária - 4ª ed. Rio de Janeiro: Editora Epume, 1991.

8. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug event: implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA. 1995;274(1): 29-34.
9. Gallelli L, Ferreri G, Colosimo M, Pirritano D, Guadagnino L, Pelaia G, et al. Adverse drug reactions to antibiotics observed in two pulmonology divisions of Catanzaro, Italy: a six-year retrospective study. Pharmacol Res. 2002;46(5):395-400.
10. Mazzeo F, Capuano A, Avolio A, Filipelli A, Rossi F. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. Pharmacol Res. 2004;51(3):269-74.
11. Caldeira L, Teixeira I, Vieira I, Marques FB, Santiago LM, Rodrigues V, et al. Monitorização do consumo de antibióticos nos serviços de cirurgia e de ortopedia de seis hospitais SA. Acta Med Port. 2006;19: 55-66.
12. Davis JS. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. Intern Med J. 2005;35(suppl 2):S79–S96.
13. Vieira FS. Possibilidades de Contribuição do Farmacêutico para a Promoção da Saúde. Ciência e Saúde Coletiva. 2007;12(1): 213-220.
14. World Health Organization. UPPSALA MONITORING CENTRE. Programme for international drug monitoring. 2015. Disponível em: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=100653&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7442>
15. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2008: Rename 2006. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
16. Dias MF, et al. Fontes de notificação em farmacovigilância. Revista Farmacêutica Médica. 2005;34(6).

17. Hazell L, Shakir, SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Safety*. 2006;29:385–396.
18. Gonzalez-Gonzalez C, Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review. *Drug Safety*. 2013;36:317–328.
19. Mazzeo F, Capuano A, Avolio A, Filipelli A, Rossi F. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic induced adverse events in a university hospital. *Pharmacol Res*. 2004; 51(3):269-74.
20. World Health Organization (WHO). The Importance of Pharmacovigilance, Safety Monitoring of medical products. Geneva: WHO; 2002.
21. Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cad. Saúde Pública*. 1998; 14(2).
22. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000; 356 (Issue 9237):1255-1259.
23. Arrais, PSD. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2002; 18 (5).
24. Capellá D, Laporte JR. Mecanismos de Produção e Diagnóstico Clínico dos Efeitos Indesejáveis Produzidos por Medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S. *Epidemiologia do Medicamento*. São Paulo-Rio de Janeiro: HUCITEC-ABRASCO, 1989. 264p. (p.115-124).
25. Doherty MJ. Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. *Respiratory Medicine*. 2009;2:63-67.
26. Naranjo CA, Busto U, Seliers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-245.
27. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-54.

28. Roque KE, Melo ECP. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol*. 2010; 13(4): 607-19.
29. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores. *Rev. Saúde Pública*. 2013;47(6):1102-11.
30. Tegeder I, Levy M, Muth-Selbach U, et al. Retrospective analysis of the frequency and recognition of adverse drug reactions by means of automatically recorded laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47:557–64.
31. Bordet R, Gautier S, Louet H, Dupuis B. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2001;56(Issue 12):935-941.
32. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ*. 2000;320(15).
33. Gholami K, Shalviri G. Factors Associated with Preventability, Predictability, and Severity of Adverse Drug Reactions. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1999;33:236-240.
34. Pomeranz J, Bruce B. Incidences of adverse drug reactions: a meta-analysis. 1998; *JAMA* 279 (15):1200.
35. Moura C, Acurcio F, Najara B. Drug–drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J. Pharm.Pharma. Sci*. 2009; 12 (3):266–272.
36. Ramesh M, Pandit Jayesh, Parthasarathi G. Adverse drug reactions in a South Indian hospital – their secerity and cost involved. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2003; 12: 687-692.
37. Lundkvist J, Jonsson B. Pharmacoeconomics of adverse drug reactions. Blackwell Publishing Fundamental & Clinical Pharmacology. 2004; 18: 275-280.
38. Pirmohamed, et al. Adverse drug reaction as cause of admission to hospital: perspective analysis of 18820 patients. *BMJ*. 2004;329: 15-19.

39. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000; 56(1):97-101.
40. Burns-Naas L, Meade BJ, Munson AE. Toxic responses of the immune system. In: Klassen CD, editor. *Casarett and Doull toxicology: the basic science of poisons*. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2001. p. 419-469.
41. Thong BY-H, Leong K-P, Tang C-Y, Chng H-H. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 90:342-7.
42. Kourorian Z, Fattahi F, Pourpak Z, Rasoolinejad M, Gholami K. Adverse drug reactions in na Iranian department of adult infectious diseases. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2009; 15 (6): 1351-1357.
43. Carvalho-Filho ET, Saporetti L, Souza MAR, Arantes ACLQ, Vaz MYKC, Hojaiji NHSL, et al. Iatrogenia em pacientes idosos. *Rev. Saúde Pública*. 1998; 32:36-42.
44. Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes de admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras*. 2002; 48: 237-41.
45. Rozenfeld S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev. Saúde Pública*. 2007; 41(1):108-115.
46. Magalhães SMS, Carvalho WS. Reações Adversas a Medicamentos. *Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*. São Paulo: Editora Atheneu, 2000. cap. 7, p. 125-146.
47. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7-8):1161-8.

48. Mandavi SDC, Atul S, Pramil T. Adverse drug reactions & their risk factors among Indian ambulatory elderly patients. *Indian J Med Res.* 2012; September:404-410.
49. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T; [tradução e revisão científica Juraci A. Cesar]. - *Epidemiologia básica* - 2.ed. - São Paulo, Santos. 2010.
50. Meyboom RHB, Lindquist M, Egberts ACG. An ABC of Drug-Related Problems. *Drug Safety.* 2000; 22 (6): 415-423.
51. Manglano JD, López MG, Horna VG, et al. Excessive polypharmacy and survival in polypathological patients. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 2015; 71(Issue 6):733-739.
52. Conselho Nacional de Saúde – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução Nº196/96 versão 2012. Disponível: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/arquivos/resolucoes/23_out_versao_final_196_ENCEP2012.pdf
53. Gil AC. Entrevista. *Métodos e Técnicas de Pesquisa Social.* 5ªed. São Paulo: Atlas, 2006a, p.117-127.
54. World Health Organization. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2000. 268p.
55. Bussab WO, Morettin PA. (2006). *Estatística Básica.* São Paulo, Ed. Saraiva, 6. ed.
56. R Core Team (2014). *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
57. Hosmer DW Jr, Lemeshow S. *Applied logistic regression.* 1ª edição. New York: John Wiley & Sons; 1989.

58. Lages N, Fonseca C, Neves A, Landeiro N, Abelha FJ. Náuseas e Vômitos no pós-operatório: uma revisão do pequeno-grande problema. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2005;5(50): 575-85.
59. Vella V. Drug-induced peptic ulcer disease. *Journal of the Malta College of Pharmacy Practice*. 2005; Issue 10.
60. Bassanezi BSB, Oliveira FAG. Analgesia pós-operatória. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2006; 33(2): 116-122.
61. Gomes AP. Incidência de Reações Adversas a Medicamentos em hospital de ensino no nordeste do Brasil. Dissertação de Mestrado submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2004.
62. Bouvy JC, Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf.* 2015; 38:437–453.
63. Dequito AB, Mol PG, Van Doormaal JE, et al. Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients: a prospective chart review in the Netherlands. *Drug Safety*. 2011; 34(11):1089-1100.
64. Passarelli MCG. Reações Adversas a Medicamentos em uma população idosa hospitalizada. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências. São Paulo, 2005.
65. Bernard L, Hoffmeyer P, Assal M, et al. Trends in the treatment of orthopaedic prosthetic infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53:127–129.
66. Girling DJ, Hitze KE. Adverse reactions to rifampicin. *Bulletin of the World Health Organization*. 1979; 57 (1): 45-49.

69. Jumaa P, Milligan M, Mimmack S. Antibiotic Guidelines for Adults: The Royal Orthopaedic Hospital. Antibiotic Guidelines version 4 – update January 2013. <http://www.roh.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/03/Antibiotic-Guidelines-2013.pdf>
68. Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6.000 patients treated with meropenem. *Drug Saf.* 2007; 30(8):657-68.
69. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse Drug Reactions in Hospital In-Patients: A Prospective Analysis of 3695 Patient-Episodes. *PLoS ONE.* 2009; 4(Issue 2):39-44.
70. Borda IT, Slone D, Jick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. *JAMA.* 1968; 205:99-101.
71. Van de Bernt PMLA, Egberts ACG, Lenderink AW, et al. Risk factors for the development of adverse drug events in hospitalized patients. *Pharm World Sci.* 2000; 22(2):62-6.
72. Tribiño G, Maldonado C, Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica* 2006; 26:31-41.
73. Ferreira AL, Rocha CP, Vieira LM, Dusse LMS, Rezende D, et al. Alterações hematológicas induzidas por medicamentos convencionais e alternativos. *Rev. Bras. Farm.* 2013; 94 (2): 94-101.
74. Lourenço DM. Trombocitopenias. *In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia fundamentos e prática.* São Paulo: Atheneu, 2004. cap. 68, p. 763-770.
75. Bressler, RB, Huston DP. Piperacillin-induced anemia and leucopenia. *South Med J.* 1986; 79:255-6. 5.

76. Wilson C, Greenhood G, Remington JS, Vosti KL. Neutropenia after consecutive treatment courses with nafcillin and piperacillin. *Lancet*. 1979;1:1150.
77. Reichardt P, Handrick W, Linke A, Schille R, Kiess W. Leukocytopenia, thrombocytopenia and fever related to piperacillin/tazobactam treatment – a retrospective analysis in 38 children with cystic fibrosis. *Infection*. 1999;27:355-6. 7.
78. Ruiz-Irastorza G, Barreiro G, Aguirre C. Reversible bone marrow depression by high-dose piperacillin/tazobactam. *Br J Haematol*. 1996;95:611-2.
79. Gerber L, Wing EJ. Life-threatening neutropenia secondary to piperacillin/tazobactam therapy. *Clin Infec Dis*. 1995;21:1047-8.
80. Mackett RL, Guay DR. Vancomycin-induced neutropenia. *Can Med Assoc J*. 1985;132:39–40.
81. Henry K, Steinberg I, Crossley KB. Vancomycin-induced neutropenia during treatment of osteomyelitis in an outpatient. *Drug Intell Clin Pharm*. 1986;20:783–5.
82. Van Bambeke F. Glycopeptides and glycodepsipeptides in clinical development: a comparative review of their antibacterial spectrum, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006; 7:740 – 9.
83. Del Favero A, Patoia L, Bucaneve G, et al . Leukopenia with neutropenia associated with teicoplanin therapy. *DICP*. 1989;23:45.
84. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2001;60(2):804-817.
85. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):597-604.
86. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(5):381-385.

87. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician*. 2003;67(12):2527-2534.
88. Perazella MA. Drug-induced nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(4):689-706.
89. Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. *Clin Chim Acta*. 2005;351(1-2):31-47.
90. Abdelraouf K, Braggs KH, Yin T, Truong LD, Hu M, Tama VH. Characterization of Polymyxin B-Induced Nephrotoxicity: Implications for Dosing Regimen Design. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012; 56 (9):4625– 4629.
91. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gramnegative bacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect*. 2006;12:1227–1230.
92. Garnacho-Montero J, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin. Infect. Dis*. 2003; 36:1111–1118.
93. Ouderkirk JP, Nord JA, Turett GS, Kislak JW. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003; 47: 2659 –2662.
94. Sobieszczyk ME, et al. Combination therapy with polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother*. 2004;54:566 –569.
95. Bakke OM, Manocchia M, de Abajo F, et al. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 1995; 58: 105±117.

96. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005; 129: 512–21.
97. Bjornsson E, Jerlstad P, Bergqvist A, et al. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40: 1095–101.
98. Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis*. 2006; 38: 33–8.
99. Hughes B. Industry concern over EU hepatotoxicity guidance. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7:719.
100. Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 1431–1446.
101. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2004;114:1764-1769.
102. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, Kimmelman CP, Brightman VJ, Snow JBJ. Smell and taste disorders: a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117:519-528.
103. Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-induced taste disorders. *Drug Saf*. 2008;31(3):199-215.
104. Ishizaka T, Miyanaga Y, Mukai J, et al. Bitterness evaluation of medicines for pediatric use by a taste sensor. *Chem Pharm Bull*. 2004; 52 (8): 943-8.
105. Schiffman SS, Zervakis J, Westall HL, et al. microbial and anti-inflammatory medications on the sense of taste. *Physiol Behav*. 2000; 69 (4-5): 413-24.
106. Loesche WJ, Bromberg J, Terpenning MS, et al. Xerostomia, xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43:401–7.

107. Schiffman SS, Graham BG, Suggs MS, et al. Effect of psychotropic drugs on taste responses in young and elderly persons. *Ann NY Acad Sci.* 1998; 855: 732-7.
108. Schiffman SS, Zervakis J, Suggs MS, et al. Effect of medications on taste: example of amitriptyline HCl. *Physiol Behav.* 1999; 66 (2): 183-91.

Apêndices

APÊNDICES

Apêndice 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **Monitoramento das reações adversas a medicamentos em pacientes ortopédicos: incidência, gravidade e fatores associados**. Você foi selecionado **por estar utilizando antibióticos**.

Sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição onde será proposta a aplicação do estudo.

O objetivo deste estudo é, basicamente, monitorar pacientes internados em uso de antibióticos, em hospital ortopédico. Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder questões sobre sinais e sintomas, que podem ser indicativos de reações adversas relacionadas aos medicamentos usados durante sua internação. Para que a entrevista possa ser realizada, será necessária a sua autorização, por escrito, ao final desse documento.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais, sendo assegurado o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação, sendo salvos em arquivo com senha para evitar alterações futuras no documento. Os dados serão armazenados por 60 (sessenta) meses, de acordo com a Resolução 196/1996, do Conselho Nacional de Saúde. Após o prazo o arquivo será destruído.

Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais. O (A) Sr. (a) não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos nesta pesquisa, que não é financiada por nenhuma agência de fomento de pesquisa, sendo todos os eventuais custos de responsabilidade do pesquisador. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação.

Não existem riscos relacionados à sua participação, apenas o desconforto da entrevista ser realizada no seu leito. É preciso lembrar que os benefícios inerentes a sua participação são identificar possíveis reações adversas, associados aos medicamentos que você usa, durante sua internação. Além de ajudar ao hospital a desenvolver métodos para detecção desses eventos adversos a fim de aperfeiçoar o atendimento prestado aos pacientes internados. Você receberá uma cópia deste Termo onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

São Paulo, _____ de _____ de 20____.

_____
Coletador

Pesquisador: Silvia Regina Secoli
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419. Cerqueira César - São Paulo – SP– Tel: (11) 30617548
E-mail: edipesq@usp.br

Eu, _____, afirmo que li e compreendi a natureza do estudo. Declaro ainda que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____
Assinatura do voluntário

APÊNDICE 2

FICHA DO PACIENTE EM TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA

Nome:	Idade:	Sexo: ☐ F ☐ M	Leito:
Prontuário:	Nº.atendimento	Centro:	
Diagnóstico:			
Co-morbidades:		Relato Prévio de Alergia: ☐ sim ☐ não Qual:	
Data de Internação:		Data da Alta Hospitalar:	

1. Exames laboratoriais

Tipo de exame		Valor de Referência	1 ° exame	Dia: / /	Dia: / /	Dia: / /	Dia: / /	Dia: / /
Uréia		> 40 anos : 17-50 mg/ dL						
Creatinina		M: 0,7- 1,3 F: 0,6 – 1,1 mg/ dL						
VHS		M: 0 – 30 H: 0 – 20 mm/h						
PCR		0 – 5 mg/L						
TGO								
TGP								
Hemograma Coagulograma	Hemoglobina	F: 12 – 16 M: 13,5 – 18,0 g/ dL						
	Hematócrito	F: 36 – 47 M: 40 – 54%						
	Leucometria	5,000 – 10,000/ mm ³						
	Plaquetas	150 – 450 mil/ mm ³						
	TTPA	25 a 36 segundos						
	INR	0,92 – 1,20						

2. Medicamentos Prescritos

Medicamento – Dose	D _{total}	V.A.	Freq.	Dose Adm	Dia: / /	Dia: / /	Dia: / /	Dia: / /	Dia: / /

* I – Início da Terapia S – Suspenso M- Mudança de terapia C- Continuidade da terapia D – Dias de ATB

3. Sinais/ Sintomas identificados e/ou relatados

Sinais/ Sintomas (Descrição: local/intensidade/início/etc.)		Dia: / /			Dia: / /			Dia: / /			Dia: / /			Dia: / /		
SNC	Lipotimia	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Insônia	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Cefaléia	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
SGI	Monilíase	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Náuseas/vômitos	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Gosto amargo/metálico	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Boca Seca	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Dificuldade de deglutição	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Constipação	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Diarréia	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Dor epigástrica	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
SH	Sangramento	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Petéquias	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Hematomas	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
SRenal	Diurese	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Dor	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Aspecto	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Odor:	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
SResp	Dificuldade Respiratória	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Dor de ouvido	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
ST	Descamações	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Rash Cutâneo	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Prurido	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Flebite	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Edema	S	N		S	N		S	N		S	N		S	N	
	Outros															

4. Avaliação do coletador em relação à história clínica do paciente

Descrição da suspeita de RAM

Assinatura do Coletador

Anexos

ANEXOS

Anexo 1 - Aprovação do Comitê de Ética EEUSP

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

PROJETO DE PESQUISA

Título: Reações adversas a medicamentos: incidência, impacto clínico e econômico

Área Temática:

Pesquisador: Silvia Regina Secoli

Versão: 1

Instituição: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo - EEUSP

CAAE: 03653212.7.0000.5392

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 74395

Data da Relatoria: 14/08/2012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo epidemiológico analítico do tipo coorte, que será realizado nas unidades de internação de um hospital especializado em traumatologia e ortopedia, público e de ensino, localizado no Município do Rio de Janeiro que oferece serviços de investigação diagnóstica e tratamento das doenças ortopédicas e possui um serviço de farmacovigilância, o qual é responsável pelo monitoramento dos pacientes no que tange as RAMs. A amostra será composta por 80 pacientes internados no período de um ano, que foram submetidos a tratamento com antibiótico. Serão excluídos os pacientes com mais de 60 anos; Portadores de tumores ósseos; Aqueles que estiveram internados por um período inferior a 72 h, em uso de esquema terapêutico para tuberculose, hanseníase e/ou Aids; Orlados de outros serviços de saúde; Parcialmente lúcido/sonolento/sedado e incapaz de responder as solicitações verbais. Os dados serão coletados por meio de dois instrumentos. O primeiro denominado: Ficha do Paciente em Antibioticoterapia que será composto por cinco partes em que se destacará variáveis relacionadas ao paciente, a terapia medicamentosa, aos exames laboratoriais, aos sinais/sintomas referidos ou apresentados pelo paciente e aos registros no prontuário e/ou na ficha de padronizada institucional (Apêndice A). Os responsáveis pela coleta serão enfermeiras (1), farmacêuticas (2) e residentes de enfermagem (6), os quais farão o monitoramento semanal por meio da revisão do prontuário e entrevista do paciente. O segundo instrumento (Apêndice B) denominado Planilha de coleta de dados sobre custos diretos associados à ocorrência de RAMs será composto por cinco itens em que se destacará variáveis relacionadas à terapia medicamentosa (antídoto), diária hospitalar adicional, procedimentos terapêuticos (ex: hemodiálise) e exames diagnósticos adicionais (ex: ultrassonografia abdominal). As informações coletadas serão organizadas em base de dados elaborada em programa Microsoft Excel versão XP. O processamento da análise será realizado por meio do programa estatístico SPSS for Windows versão 13.0. Para analisar as reações adversas (RAMs) será aplicado o Algoritmo de Naranjo para gerar a probabilidade da causalidade. Os medicamentos serão classificados segundo o sistema ATC (Anatomical Therapeutic and Chemical Classification) da Organização Mundial de Saúde, método recomendado pelo Drug Utilization Group - DURG. A análise exploratória dos dados será feita por meio de estatística descritiva, com cálculos de medidas de posição (média, mediana) e variabilidade (desvio padrão). Será utilizado taxa de incidência e risco relativo risco para avaliar a ocorrência de RAMs. Para identificar o impacto clínico das RAMs serão identificadas manifestações clínicas em órgãos/sistemas afetados, alteração de exames laboratoriais uso de medicamentos para tratar a RAMs (antídotos) e tempo de internação adicional. Para estimar os custos diretos das reações adversas aos antibióticos será consultado o Serviço de Faturamento da Instituição. O critério para atribuição do valor, para as categorias medicamentos, será o preço pelo qual os mesmos forem adquiridos, pela instituição, através do sistema de pregão. Haverá uso de fontes secundárias de dados.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar os desfechos clínicos e os custos diretos decorrentes de reações adversas a antibióticos em pacientes hospitalizados submetidos a cirurgias ortopédicas

Objetivo Secundário:

Verificar a incidência de reações adversas a antibióticos em pacientes hospitalizados submetidos a cirurgias ortopédicas; classificar as reações adversas segundo o algoritmo de Naranjo; identificar os desfechos clínicos - óbito, necessidade de hemodiálise, internação na Unidade de Terapia Intensiva, transfusão de hemoderivados; estimar os custos diretos relativos as reações adversas a antibióticos neste grupo de pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco: Dado que se trata de um estudo observacional não há riscos na realização do presente estudo.

Benefícios: O conhecimento das reações adversas a antibióticos, no que tange a incidência, causalidade, desfechos clínicos e custos diretos, é fundamental para o sistema de saúde no âmbito público e privado, dado que atualmente esses eventos são reconhecidos mundialmente como um sério problema de saúde para a sociedade. Deste modo, espera-se que no cenário brasileiro este estudo pioneiro possa trazer informações que ajudem os profissionais de saúde na prevenção e controle destes eventos adversos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Segundo a pesquisadora, no Brasil, os estudos sobre RAMs enfocam a ocorrência, e/ou a classe de medicamentos associados ao evento. Não foram encontrado no Brasil, estudos que relacionassem: classe terapêutica de medicamento, RAMs e os impactos clínicos e econômicos de tais eventos. Inicialmente o projeto será custeado pelo próprio pesquisador. No entanto, após aprovação do CEP, será submetido a agência de fomento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termo de acordo com as normas. não consta o telefone de contato do pesquisador.

Recomendações:

Incluir o telefone de contato do pesquisador

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugere-se acatar a recomendação deste Comitê.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

A aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da EEUSP não substitui a autorização da instituição co-participante para o início da pesquisa.

Na data de emissão desse parecer estava pendente (1) parecer de instituições coparticipantes.

14 de Agosto de 2012

Assinado por:
Celia Maria Sivalli Campos

Anexo 2 - Ficha de Notificação de Evento Inesperado do Into

MINISTÉRIO DA SAÚDE COMUNICAÇÃO INTERNA DO EVENTO INESPERADO			
NOME			
REGISTRO		LOCAL	
DATA		HORA	
À: Gerência de Risco (GRISC)			
EVENTO INESPERADO OCORRIDO COM:			
☐ Medicamentos ☐ Sangue e derivados ☐ Equipamentos biomédicos ☐ Material Médico-hospitalar ☐ Saneantes/Produtos de limpeza ☐ Outros			
IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO RELACIONADO AO EVENTO (quando se tratar de produtos):			
Nome do produto/descrição: _____			
Marca: _____		Número de lote: _____	
Data de fabricação: ____/____/____		Data de validade: ____/____/____	
DESCRIÇÃO DO EVENTO			
_____ _____ _____ _____ _____			
PROVIDÊNCIAS TOMADAS			
_____ _____ _____ _____ _____			
NOTIFICADOR <i>(preenchimento não obrigatório)</i>			
Setor: _____		Ander: _____	
Nome: _____		Data da Notificação: ____/____/____	
		Categoria Profissional: _____	

Anexo 3 - Formulário de Avaliação da Suspeita de RAM do Instituto Catalão de Farmacologia

NOTIFICACIÓ DE SOSPITA DE REACCIÓ ADVERSA A UN MEDICAMENT P113

Notifiqueu-nos, si us plau, les reaccions adverses als fàrmacs introduïts fa poc en el mercat. Notifiqueu-nos, també, les reaccions greus o rares a altres fàrmacs. S'han de considerar com a medicaments les vacunes, els medicaments publicitaris, els radiofàrmacs, les plantes medicinals, les fórmules magistrals, els medicaments homeopàtics i els gasos medicinals. Per a les vacunes i altres medicaments biològics, indiqueu la marca, la presentació i el número de lot.

No deixeu de notificar pel fet de desconèixer una part de la informació que us demanen.

NOM DEL PACIENT (Les dades d'identificació del pacient permeten saber si s'ha repetit alguna reacció; aquesta informació serà tractada de manera estrictament confidencial)

Sueli Ribeiro dos Santos Sexe F Edat 40 Pes (Kg)   Pacient hospitalitzat ☐ no ☐ sí

Núm. d'història clínica:

MEDICAMENT* (indiqueu el nom comercial)	Dosi diària i via d'admin.	Dates		Motiu de la prescripció
		Començament	Final	
• <u>Oxacilina EV</u>	<u>12g</u>	<u>20/12</u>	<u>26/12</u>	
<u>Dipirona VO</u>	<u>2g</u>	<u>13/12</u>	<u>26/12</u>	
<u>Tramadol VO</u>	<u>100ug</u>	<u>13/12</u>	<u>8/14</u>	
<u>Omeprazol VO</u>	<u>20ug</u>	<u>11/13</u>	<u>8/14</u>	
<u>losartana VO</u>	<u>50ug</u>	<u>25/12</u>	<u>8/14</u>	
<u>Bromoprida VO</u>	<u>30ug</u>	<u>14/12</u>	<u>8/14</u>	

*Al primer espai consigneu-hi el fàrmac que considereu més sospitosos d'haver produït la reacció. Si creieu que n'hi ha més d'un, poseu un asterisc al costat del nom dels medicaments sospitosos. Després consigneu tots els altres fàrmacs, fins i tot els d'automedicació, presos durant el tres mesos anteriors.

REACCIÓ	Dates		Desenllaç (recuperat, mortal, seqüeles, etc.)
	Començament	Final	
<u>Rifampicina VO 600ug</u>	<u>26/12</u>	<u>09/14</u>	
<u>leucopenia (oxacilina?)</u>	<u>20/13</u>	<u>03/14</u>	
<u>↑ elevação PRL e ~~ALT~~ GGT</u>			

OBSERVACIONS ADDICIONALS

16/02 - cirurgia D. Ink: 13/02

20/03 - ccm de ~~leucopenia~~ e ~~sigre~~ q ~~seu~~ ~~tracado~~

METGE QUE NOTIFICA (aquesta informació serà tractada de manera estrictament confidencial) oxacilina por clindamicina.

Nom
 Adreça
 Població
 E-mail
 Telèfon

Despecho: melhora (cura)
 Signatura   Data

☐ Necessito que m'envieu més targetes
☐ Vull rebre informació sobre les reaccions notificades fins ara a aquest fàrmac

També podeu notificar per telèfon 93 428 30 29