

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Identificação de erros de medicação e eventos adversos relacionados ao uso de antimicrobianos e seu impacto clínico em um hospital de ensino

Marília Amaral Costa Frangioti

Ribeirão Preto

2023

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

Identificação de erros de medicação e eventos adversos relacionados ao uso de antimicrobianos e seu impacto clínico em um hospital de ensino

Versão Corrigida

Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

Programa de Saúde Pública

Orientada: Marília Amaral Costa Frangioti

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bellissimo Rodrigues

Ribeirão Preto

2023

AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Frangioti, Marília Amaral Costa

Identificação de erros de medicação e eventos adversos relacionados ao uso de antimicrobianos e seu impacto clínico em um hospital de ensino. Ribeirão Preto, 2023.

89 p. : il. ; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ USP Programa de Saúde Pública.

Orientador: Fernando Bellissimo Rodrigues

1. Antimicrobianos
2. Eventos adversos
3. Erros de medicação
4. Segurança do paciente
5. Prevenção quaternária

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do aluno: Marília Amaral Costa Frangioli

Título do trabalho: Identificação de erros de medicação e eventos adversos relacionados ao uso de antimicrobianos e seu impacto clínico em um hospital de ensino

Tese de Doutorado apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

Programa de Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bellissimo Rodrigues

Aprovado em:

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

A todos os pacientes do Sistema Único de Saúde.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, pelo seu exemplo de bondade, generosidade e amor incondicional com cada um ao seu lado;

A meu pai, pelo seu exemplo de determinação, ética e simplicidade;

A minha irmã por sempre torcer pela minha felicidade e por entender as minhas ausências nos almoços de finais de semana e festinhas da Carol;

A meu marido, por sempre me escutar e estar ao meu lado em cada momento nessa jornada. Seu apoio e companheirismo foram fundamentais neste processo;

Ao professor Dr. Fernando Rodrigues Bellissimo, meu imenso agradecimento pela confiança, paciência e por todos os ensinamentos compartilhados em cada uma de nossas conversas;

A Paula secretária do programa de pós-graduação por toda ajuda e paciência durante esses anos;

A Tati, um agradecimento especial por me incentivar a encarar esta jornada;

Ao Dr Cláudio Penido, por me apresentar a este mundo dos antimicrobianos;

Ao Hospital Estadual Américo Brasiliense, por proporcionar a execução deste trabalho;

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal e Nível Superior- Brasil (CAPES).

FRANGIOTI, M.A.C. **Identificação de erros de medicação e eventos adversos relacionados ao uso de antimicrobianos e seu impacto clínico em um hospital de ensino**. 2023. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

RESUMO

Eventos adversos relacionados aos erros de medicação e reações adversas a medicamentos são importantes problemas de saúde pública, uma vez que estão associados ao prolongamento de tempo de internação hospitalar, maior oneração do sistema de saúde e maior morbimortalidade. Os antimicrobianos representam uma classe relevante de medicamentos que têm sido associados à ocorrência de eventos adversos, o que pode contribuir para a resistência bacteriana. O presente trabalho teve como objetivo principal descrever a ocorrência de erros de medicação e reações adversas, os principais antimicrobianos envolvidos em cada um dos incidentes e seus possíveis danos nos pacientes admitidos no ano de 2020 em um hospital público, assim como os fatores de risco relacionados a estes incidentes. Para tanto, foi conduzido um estudo farmacoepidemiológico transversal, através de busca ativa pela análise retroativa de prontuário de pacientes que fizeram uso de antimicrobianos padronizados como “uso restrito” pela instituição a fim de identificar erros de medicação e reações adversas relacionados ao uso destes antimicrobianos. A análise estatística dos dados foi realizada com o programa STATA. A vancomicina (35,3%) foi o antimicrobiano mais frequente envolvido nos erros de medicação identificados e a anfotericina b desoxicolato (68,7%) foi o mais frequente nas reações adversas. Erros de prescrição (97,6%) foram os principais incidentes relacionados a antimicrobianos de uso restrito encontrados na pesquisa e a nefrotoxicidade (42,2%) foi a principal reação adversa identificada por estas medicações. Pela análise multivariada, houve associação entre o número de comorbidades dos pacientes e doença pulmonar obstrutiva crônica com a ocorrência de erros de medicação ($p < 0,05$), assim como o número de antimicrobianos prescritos teve associação com erro de medicação e reação adversa (Odds Ratio= 1,70; Intervalo de Confiança 95%= 1,35 – 2,14 e Odds Ratio = 2,33 ; Intervalo de Confiança 95%= 1,79 – 3,01, respectivamente). 30,3% da população de estudo sofreu algum evento adverso relacionado ao uso de antimicrobiano. Os resultados aqui apresentados indicam que erros de medicação e reações adversas são problemas frequentemente associados ao uso de antimicrobianos, com potencial repercussão negativo para a saúde em níveis individual e coletivo. Essas constatações reforçam a importância de ações educativas e programas de *stewardship* nas instituições hospitalares para a promoção do uso racional de antimicrobianos, favorecendo uma assistência segura e de elevada qualidade.

Palavras-chave: Antimicrobianos. Eventos adversos. Erros de medicação. Segurança do paciente. Prevenção quaternária.

FRANGIOTI, M.A.C. **Identification of medication errors and adverse events related to antimicrobials and their clinical impact in a teaching hospital.** 2023. Thesis (Doctorate em Saúde Pública) –Ribeirão Preto Medical School - University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

ABSTRACT

Adverse events related to medication errors and adverse drug reactions are important public health problems, since they are associated with prolonged hospital stays, higher burden of health care costs and increased morbidity and mortality. Antimicrobials have been associated with the occurrence of adverse events, which may contribute to bacterial resistance. The main objective of this study was to describe the occurrence of medication errors and adverse reactions, the main antimicrobials involved in each incident and their possible harm to patients admitted in 2020 to a public hospital, as well as related risk factors. To this end, a cross-sectional pharmacoepidemiological study was carried out, through an active search by retroactive analysis of the medical records of patients who used antimicrobials standardized as "restricted use" by the institution in order to identify medication errors and adverse reactions related to the use of these antimicrobials. Statistical analysis of the data was performed using the STATA program. Vancomycin (35.3%) was the most frequent antimicrobial involved in medication errors and amphotericin b deoxycholate (68.7%) was the most frequent in adverse reactions. Prescription errors (97.6%) were the main incidents related to restricted use antimicrobials found in the survey and nephrotoxicity (42.2%) was the main adverse reaction identified by these medications. By multivariate analysis, there was a correlation between the number of comorbidities of patients and chronic obstructive disease with medication errors ($p < 0.05$), as well as the number of antimicrobials prescribed was related to medication error and adverse reaction (Odds Ratio= 1.70; Confidence Interval 95%= 1.35 – 2.14 and Odds Ratio = 2.33; Confidence Interval 95%= 1.79 – 3.01, respectively). 30.3% of the sample suffered, at last, an adverse event related to the use of antimicrobials. Our results show that medication error and adverse drug reaction are common problems associated with the use of antimicrobials, with a potential negative impact over the individual and public health. These finds highlight the relevance of continuous education and stewardship programs in the hospital setting to promote the rational use of antimicrobials, favoring safe and quality care.

Keywords: Antimicrobial. Adverse Events. Medical Error. Patient Safety. Quaternary Prevention

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Classificação dos incidentes em saúde. _____	22
Figura 2 - Pacientes acometidos por algum incidente relacionado ao uso de antimicrobianos. _____	29
Figura 3 - Caracterização da população de estudo segundo tipo de incidente a que foi acometida. _____	31
Figura 4 - Tipo de incidentes relacionados ao uso de antimicrobianos identificados na pesquisa. _____	32
Figura 5 - Frequência identificada de erros de medicação relacionados a antimicrobianos de uso restrito. _____	33
Figura 6 - Frequência identificada de reações adversas associadas aos antimicrobianos de uso restrito. _____	38
Figura 7 - Subpopulação que sofreu no mínimo um evento adverso relacionado a antimicrobianos de uso restrito. _____	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AM- Antimicrobiano

ANVISA- Agência Nacional da Vigilância Sanitária

AUR- Antimicrobiano de Uso Restrito

AVC- Acidente Vascular Cerebral

DPOC- Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EM- Erro de Medicação

EUA- Estados Unidos da América

HIV- *Human Immunodeficiency Virus*

HEAB- Hospital Estadual Américo Brasiliense

IC- Intervalo de Confiança

IQR- Variação InterQuartil

OMS- Organização Mundial da Saúde

RAM- Reação Adversa a Medicamento

SCIRAS- Serviço de Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde

SP- São Paulo

SUS- Serviço Único de Saúde

USP- Universidade de São Paulo

UTI- Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes que receberam antimicrobiano de uso restrito em 2020. _____	27
Tabela 2 - Características da população de estudo total distintas entre com e sem COVID. _	28
Tabela 3 - Frequência de utilização dos antimicrobianos de uso restrito identificado pela pesquisa. _____	32
Tabela 4 - Antimicrobianos envolvidos nos erros de medicação e sua frequência. _____	34
Tabela 5 - Resultados de vancocinemia por paciente identificados na pesquisa. _____	35
Tabela 6 - Tipo de erro de medicação identificado. _____	36
Tabela 7 - Características dos erros de medicação relacionados aos antimicrobianos de uso restrito. _____	37
Tabela 8 - Antimicrobianos de uso restrito envolvidos nas reações adversas e sua frequência. _____	39
Tabela 9 – Potenciais reações adversas relacionadas aos antimicrobianos de uso restrito identificadas. _____	39
Tabela 10 - Reação adversa identificada de acordo com cada antimicrobianos de uso restrito. _____	40
Tabela 11 - Grau de dano das reações adversas relacionadas a antimicrobianos de uso restrito e local de ocorrência. _____	41
Tabela 12 - Associação entre idade, número de comorbidades e de antimicrobiano de uso restrito, cor, sexo, COVID-19, DPOC, demência e HIV com relação a erro de medicação relacionado ao antimicrobiano de uso restrito. _____	43
Tabela 13 - Associação entre idade, número de comorbidades e de antimicrobiano de uso restrito, cor, sexo, COVID-19, doença renal e HIV com relação adversa relacionada a antimicrobiano de uso restrito. _____	44
Tabela 14 – Resultados da análise univariada com cada comorbidade relacionado com erro de medicação e reação adversa a antimicrobiano de uso restrito _____	45
Tabela 15 - Resultados do modelo de regressão logística para a associação entre número de comorbidades, número de antimicrobiano de uso restrito e DPOC com reação adversa e erro de medicação relacionados ao antimicrobiano de uso restrito. _____	46

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. OBJETIVOS	20
2.1. Geral	20
2.2. Específico	20
3. MÉTODOS	21
3.1. Tipo de estudo	21
3.2. Local do estudo	21
3.3. Definições	22
3.4. Participantes do estudo	23
3.4.1. População de referência	23
3.4.2. População de estudo	23
3.5. Seleção de antimicrobiano	24
3.6. Coleta e análise de dados	25
3.7. Comitê de ética e pesquisa	26
4. RESULTADOS	27
4.1 Características da população de estudo	27
4.2. População de estudo acometida por algum incidente relacionado a antimicrobiano	29
4.3. População de estudo acometida por algum incidente relacionado a antimicrobiano de uso restrito	29
4.4. Incidentes totais identificados	31
4.5. Principais antimicrobianos de uso restrito envolvidos em erro de medicação	32
4.6. Erros de medicação e grau de dano identificados	36
4.7. Principais antimicrobianos de uso restrito envolvidos em reações adversas..	37
4.8. Reações adversas e grau de dano identificados	39
4.9. Eventos adversos identificados	42
4.10. Análise estatística utilizando o programa STATA	43
5. DISCUSSÃO	48
5.1. População de estudo acometida por algum incidente	48
5.2. Antimicrobianos de uso restrito relacionados aos incidentes	50

6. CONCLUSÃO	56
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
8. ANEXOS	64
ANEXO A	65
ANEXO B	66
ANEXO C	68
9. APÊNDICE	72

1. INTRODUÇÃO

Levantamentos realizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que cerca de um em cada dez pessoas admitidas em hospitais nos países desenvolvidos sofre algum tipo de evento adverso (SLAWOMIRSKI *et al.*, 2017). Para pacientes de baixa e média renda, a estimativa é de que um em cada quatro pacientes sofra o mesmo, o que contribui para 2,6 bilhões de mortes no mundo (EUA, 2018).

Eventos adversos são definidos pela OMS como “danos não intencionais decorrentes da assistência e não relacionados à evolução natural da doença de base”, sendo “dano” considerado um comprometimento de uma função do corpo, incluindo doenças e lesões (WHO, 2009). Reação Adversa ao Medicamento (RAM) é considerada um evento adverso, uma vez que tem como definição uma resposta não intencional e prejudicial ao paciente, mesmo que o medicamento tenha sido utilizado corretamente em estratégias terapêuticas, profiláticas ou diagnósticas (ANVISA, 2020). Estudo realizado na Inglaterra estimou que a ocupação dos leitos hospitalares correspondentes às RAM é de 4%, sendo estas responsáveis por 0,15% das causas de morte em hospitais ingleses (PIRMOHAMED *et al.*, 2004). No Brasil, no período de 2000 e 2014, cerca de 0,1% dos óbitos e 0,4% das internações hospitalares tiveram como causa intoxicações e RAM (SANTOS *et al.*, 2018).

Outro problema relacionado ao uso de medicamentos são os erros de medicação, comprometendo a segurança do paciente e efetividade no tratamento. Erro de medicação (EM) é definido como qualquer evento evitável que possa causar ou levar a uso inapropriado de medicamentos, ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores, envolvendo o uso não intencional, com finalidade terapêutica, podendo ou não ter prescrição (ANVISA, 2020). Os erros de medicação podem ocorrer em diferentes etapas no processo de uso de medicamento, envolvendo a prescrição, dispensação, preparo e administração e podem ter como consequência o aumento no tempo de hospitalização, elevação de custos e de morbimortalidade, sendo, portanto, um importante problema de saúde pública (ANGAMO *et al.*, 2016). Erros envolvendo estes processos estão entre uma das principais causas de eventos adversos evitáveis no cuidado de saúde no mundo. É estimado que os custos globais associados aos erros de medicação alcançam 42 bilhões de dólares por ano, representando cerca de 1% dos custos globais de despesas com saúde (WHO, 2019).

Um estudo de coorte retrospectivo realizado em 11 hospitais nos Estados Unidos da América (EUA) apresenta que, aproximadamente, 25% dos pacientes hospitalizados sofreram

algum evento adverso durante a hospitalização. Do total dos eventos identificados, 22,7% poderiam ser evitáveis. Eventos adversos evitáveis geralmente ocorrem pela omissão de etapas durante o processo de execução de uma atividade devido o excesso de confiança do profissional. Este estudo apresenta ainda que 39% de todos os eventos eram relacionados ao uso de medicamentos (BATES *et al.*, 2023).

Nos EUA, cerca de 1,3 milhões de pessoas anualmente sofrem algum tipo de dano relacionado a erros de medicação (WHO, 2017). No Brasil, os medicamentos mais comumente envolvidos neste tipo de incidente são os utilizados para sistema cardiovascular, sistema nervoso, trato alimentar e metabolismo e antimicrobianos de uso sistêmico (REIS *et al.*, 2010).

Os antimicrobianos correspondem a uma classe de fármacos que pode inibir a multiplicação ou matar bactérias, fungos e vírus. São os únicos agentes farmacológicos que afetam, não só o paciente, mas também o ambiente hospitalar por alteração da ecologia microbiana, de modo que o uso indiscriminado desta classe contribui para a progressão da resistência bacteriana com repercussão indiscutível para a saúde coletiva (ANVISA, 2022). A colonização por bactérias hospitalares multirresistentes em pacientes tem como fatores de risco: internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), procedimentos invasivos, intubação orotraqueal e prolongamento de tempo de internação (RAO *et al.*, 2019).

Infecções causadas por bactérias multirresistentes, além de prolongar o tempo de internação em ambiente hospitalar, contribui para o aumento de custos, uma vez que pode ser necessário recorrer a tratamentos mais caros (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Os antimicrobianos têm sido frequentemente associados à ocorrência de eventos adversos como insuficiência renal, hepatotoxicidade, mielotoxicidade e reações de hipersensibilidade (BATES *et al.*, 1995; MAZZEO *et al.*, 2004; JESUS *et al.*, 2018).

Estudo realizado na França identificou que os antibióticos são responsáveis por 37,1% dos medicamentos envolvidos em RAM (PEREZ *et al.*, 2021). Já no Brasil, estudos mostram que 18,1% a 20,9% dos medicamentos anti-infecciosos de uso sistêmico estavam relacionados com o aparecimento de eventos adversos durante a internação (CAMARGO *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2011). Estudo conduzido em um hospital público no estado de São Paulo identificou que metade das reações adversas que acometeram pacientes hospitalizados eram possivelmente relacionadas com a administração de opióides e antimicrobianos (CARIZIO, 2019).

É estimado que os antibióticos correspondam de 20 a 50% dos gastos com medicação em hospitais, além de que 50% de seu uso seja inapropriado (VLAHOVIC-PALCEVSKI *et al.*, 2000).

A prescrição de antibióticos pode ser influenciada por fatores individuais e sociais. Um estudo comunitário aponta que muitas vezes o médico pode se sentir pressionado pelo paciente a prescrever o antibiótico, ou realiza a prescrição para induzir um rápido alívio dos sintomas. A sensação de medo e ansiedade do médico prescritor é um dos fatores identificados para a prescrição irracional do medicamento em uma revisão sistemática realizada em 2018 (TEIXEIRA *et al.*, 2013; BASU *et al.*, 2018)

A resistência bacteriana (estratégia natural de sobrevivência da bactéria) tem sido acelerada por diferentes fatores, como o uso empírico de antibióticos, automedicação, não adesão ao tratamento e uso de medicamentos falsificados (BELKINA *et al.*, 2014; COLLIGNON *et al.*, 2019; KLEIN *et al.*, 2018; NWOKIKE *et al.*, 2018; WEINSTEIN *et al.*, 2019). Sua indução está relacionada com o espectro de ação do antibiótico utilizado. Os macrolídeos e fluorquinolonas são antibióticos com grande potencial de indução de resistência bacteriana (EBIOWEI *et al.*, 2021).

A OMS em 2015 lançou o Plano de ação para redução da resistência bacteriana. Na sequência, em 2017, foi disponibilizado a ferramenta AWaRe. Esta ferramenta classifica uma relação de antibióticos como *Access*, *Watch* e *Reserve* e sugere a posologia dos mesmos em determinadas patologias, tendo como objetivo promover o uso racional desta classe de medicamento pela comunidade. Além disso, espera-se que, com a ferramenta AWaRe, o uso dos antibióticos classificados como “Access”, como as penicilinas, seja de 60% até 2050 (WHO, 2015; WHO, 2019).

Com a pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2) declarada em 2020 pela OMS, além da sobrecarga no sistema de saúde, houve o uso indiscriminado de antimicrobianos, favorecendo a seleção e disseminação de microrganismos resistentes (OPAS, 2021; FRANGIOTI *et al.*, 2021).

Estudos afirmam que 59% dos casos internados por SARS-CoV-2 receberam antibióticos, independente de infecção bacteriana ou não (WEI *et al.*, 2020). A prescrição de antimicrobianos pode estar relacionada com a dificuldade em diferenciar COVID-19 com as infecções bacterianas. Segundo a OMS, apenas cerca de 15% dos infectados por Covid-19 desenvolveram infecção bacteriana associada, o que não justifica o uso indiscriminado de antimicrobiano nesta população (WHO, 2020).

A pandemia contribuiu para um aumento da demanda de antimicrobianos. Infecções fúngicas raras se tornaram mais comuns e alguns países encontraram dificuldade para o acesso aos antimicrobianos devido a escassez. Também o aumento dos custos de novos tratamentos de antimicrobianos pode estar relacionado com a resistência bacteriana acelerada pela pandemia.

Foi relatado um aumento na disseminação de “superbactérias” resistentes a carbapenêmicos, e, em paralelo a isso, a falta de acesso a antimicrobianos de qualidade continua sendo um importante problema (OPAS, 2021). Estudo realizado no estado de São Paulo identificou o aumento na resistência de *Klebsiella pneumoniae* resistente a polimixina B em UTI quando comparado período pré-pandemia e durante a pandemia de COVID-19 (GASPAR *et al.*, 2021).

Neste contexto, a OMS alertou quanto ao uso exacerbado desta classe de medicamento. Em adicional, houve um aumento da automedicação pela população como uma forma de controlar, prevenir ou combater o vírus, sendo esta uma ação que pode levar o usuário a danos desnecessários, o que se faz importante destacar à prevenção quaternária que visa a proteção dos usuários contra danos relacionados a intervenções desnecessárias através do cuidado centrado na pessoa (STEWART *et al.*, 2010). Importante ressaltar que, embora a automedicação tenha sido destacada na pandemia, no Brasil, a aquisição de antibióticos só pode ser realizada mediante a retenção da prescrição médica.

Segundo a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS), o reforço de programas e atividades para o uso racional de antimicrobianos em unidades de saúde é uma forma de evitar o surgimento da resistência bacteriana (OPAS, 2021).

Em adicional a este contexto, há uma baixa notificação de eventos adversos envolvendo antimicrobianos, possivelmente relacionado a falta de incentivo dos profissionais de saúde bem como o medo de retaliação pelos colegas de trabalho (FEDERICO *et al.*, 2007; ROZICH *et al.*, 2003; HANDLER *et al.*, 2007).

Neste sentido, sendo a RAM, erro de medicação e resistência bacteriana importantes problemas de saúde pública, a identificação dos antimicrobianos, erro de medicação e eventos adversos envolvidos nestes processos se faz necessária uma vez que estratégias para mitigação de danos podem ser definidas e implantadas.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral:

a) Identificar os erros de medicação e reações adversas a medicamentos, bem como seus possíveis danos, relacionados aos antimicrobianos de uso restrito em um hospital público.

2.2. Específicos:

a) Descrever quais são os antimicrobianos de uso restrito mais frequentemente associados os erros de medicação e reações adversas;

b) Investigar possíveis associações entre selecionadas características clínicas e demográficas e a ocorrência de reações adversas e erros de medicação relacionados aos antimicrobianos de uso restrito;

c) Classificar o grau de dano das reações adversas relacionadas aos antimicrobianos de uso restrito identificadas;

d) Classificar os erros de medicação relacionados a antimicrobianos de uso restrito quanto ao acometimento ou não do paciente;

e) Comparar o aparecimento de erros de medicação e reações adversas relacionadas a antimicrobianos de uso restrito em pacientes com COVID-19 e sem COVID-19;

f) Identificar possível subnotificação dos incidentes identificados por busca ativa, através da comparação das notificações voluntárias realizadas pelos colaboradores da instituição.

3. MÉTODOS

3.1. Tipo de estudo:

Conduziu-se um estudo farmacoepidemiológico, analítico, observacional do tipo transversal, com análise retroativa do prontuário dos pacientes que fizeram uso de antimicrobianos classificados como “antimicrobianos de uso restrito” (AUR) no Hospital Estadual Américo Brasiliense, registrando por busca ativa as possíveis reações adversas e erros de medicação relacionada ao uso destes antimicrobianos.

3.2. Local do estudo:

O estudo foi realizado no Hospital Estadual de Américo Brasiliense (HEAB), localizado no interior do estado de São Paulo. O HEAB possui vínculo administrativo com o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que incentiva a realização de atividades de pesquisa. O HEAB é um hospital público, de gestão estadual e acreditado pela Organização Nacional de Acreditação nível 3 (Acreditado com Excelência). É um hospital de média complexidade, com atendimento exclusivo pelo Sistema Único de Saúde (SUS), com leitos hospitalares divididos entre sala de estabilização clínica e unidades de internação clínicas, cirúrgicas e terapia intensiva. Os pacientes do HEAB são referenciados pela Central de Regulação de Oferta de Serviços de Saúde, tanto para internações clínicas de urgência e emergência quanto para agendamento de atendimentos eletivos ambulatoriais (consultas, exames e procedimentos).

Alinhado ao perfil epidemiológico demonstrado pelo Departamento Regional de Saúde, os grupos de patologias mais prevalentes nas internações clínicas e intensivas são as de doenças dos sistemas respiratório e circulatório; nas internações cirúrgicas são as patologias do sistema digestivo, genito-urinário e respiratório; e nas cirurgias ambulatoriais o predomínio de patologias oftalmológicas. Durante a pandemia do COVID-19, o hospital foi a primeira referência regional para internações da doença para a região central do Departamento Regional de Saúde III – Araraquara.

O HEAB atualmente possuiu um serviço de controle de infecção relacionadas à assistência à saúde (SCIRAS) composto por médicos infectologistas e enfermeiras. A instituição conta também com o serviço de Farmácia Clínica 24 horas e a Gestão de Risco e Segurança do Paciente.

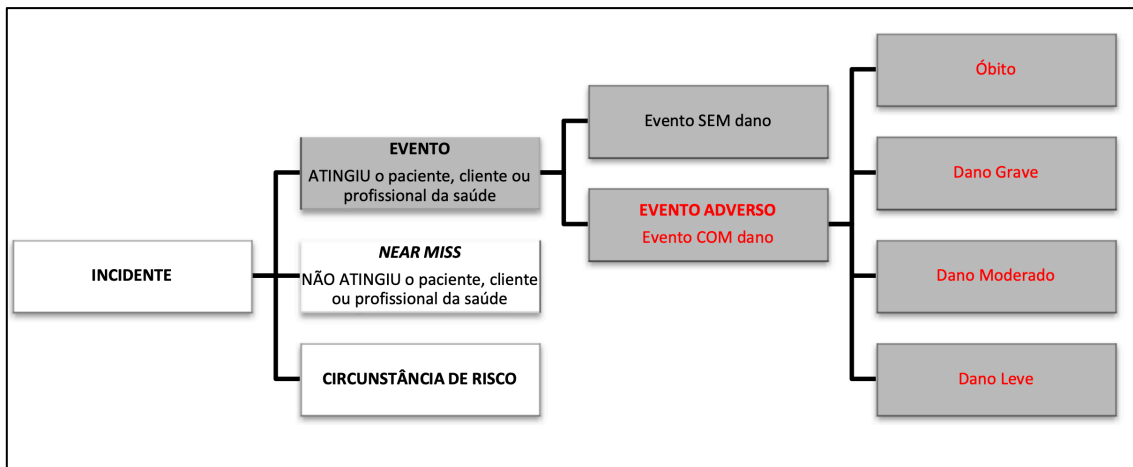
Dentre as atividades da Farmácia Clínica, destaca-se a análise técnica de todas as prescrições médicas dos pacientes internados, conciliação medicamentosa e análise farmacoterapêutica, que podem resultar em intervenções como: ajuste de dose de

medicamentos, informe de incompatibilidade para ajuste de horários de administração, sugestão de profilaxia gástrica ou de tromboembolismo venoso, sugestão quanto à conciliação ou suspensão de medicamentos, velocidade de infusão, volume e diluentes adequados e ajuste de via de administração.

O farmacêutico clínico participa diariamente da visita multiprofissional que ocorre na UTI, assim como o médico infectologista e enfermeira da SCIRAS, onde as intervenções são discutidas com os demais membros da equipe assistencial.

O Gerenciamento de Risco e Segurança do Paciente é o setor responsável pela análise e tratativa dos incidentes com risco potencial ao paciente, notificados na instituição. As notificações de incidentes são realizadas via sistema informatizado e é opcional a identificação do notificador. Todas as notificações são analisadas e classificadas (Figura 1). A depender o grau de dano da notificação, as tratativas são diferentes, assim como os prazos para notificação para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e Organização Nacional de Acreditação.

Figura 1 - Classificação dos incidentes em saúde.



Fonte: Organização Nacional de Acreditação (2021).

3.3. Definições:

Foram consideradas as seguintes definições/conceitos na presente pesquisa:

Incidente: evento ou circunstância que poderia ter resultado, ou resultou, em dano desnecessário à saúde. As reações adversas a medicamento e erros de medicação são, portanto, compreendidas como “incidentes” (WHO, 2009).

Dano: comprometimento da estrutura ou função do corpo e/ou qualquer efeito dele oriundo, incluindo doenças, lesão, sofrimento, morte, incapacidade ou disfunção, podendo, assim, ser físico, social ou psicológico (WHO, 2009).

Erro de medicação: qualquer evento evitável que possa causar ou levar a uso inapropriado de medicamentos, ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores, envolvendo o uso não intencional, com finalidade terapêutica, podendo ou não ter prescrição (ANVISA, 2020).

Reação adversa a medicamento: qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas (ANVISA, 2020).

Evento adverso: qualquer ocorrência médica indesejável em paciente no qual haja sido administrado medicamento, sem que necessariamente exista relação causal com o tratamento, podendo ser qualquer Sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporalmente associado ao uso do medicamento (ANVISA, 2020).

Evento sem dano: incidente que ocorreu a um paciente, mas não chegou a resultar em dano (WHO, 2009).

Evento adverso com dano leve: incidente com sintomas leves, perda de função, dano mínimos, ou moderados, mas com duração rápida, e apenas intervenções mínimas sendo necessárias. Exemplo: observação extra, investigação, novo tratamento, tratamento leve (WHO, 2009).

Evento adverso com dano moderado: incidente com paciente sintomático, com necessidade de intervenção (ex.: procedimento terapêutico adicional, tratamento adicional), com aumento do tempo de internação, com dano ou perda de função permanente ou de longo prazo (WHO, 2009).

Evento adverso com dano grave: evento adverso grave/reação adversa grave: qualquer ocorrência médica indesejável, em qualquer dose, que resulte em morte, risco de morte, situações que requeiram hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente, incapacidade significativa ou persistente, anomalia congênita e evento clinicamente significativo (ANVISA, 2020).

3.4. Participantes do estudo:

3.4.1. População de referência:

Todos os pacientes admitidos no HEAB no período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2020.

3.4.2. População de estudo:

Foram considerados elegíveis para a pesquisa os pacientes que fizeram uso de, minimamente, um AUR no período de 1 de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2020.

Para a identificação da população de estudo, através do sistema informatizado da própria instituição, foi possível selecionar todos os pacientes que fizeram uso de cada antimicrobiano de uso restrito no período desejado (1 de janeiro a 31 de dezembro de 2020). Após a identificação de todos os pacientes neste sistema, foi conferido, individualmente, por meio da análise da prescrição destes pacientes se, de fato, o antimicrobiano foi prescrito. Uma vez que os antimicrobianos estavam prescritos e foram administrados (sem devolução do medicamento, também visualizada pelo sistema informatizado da instituição), os pacientes foram considerados elegíveis.

Como critério de exclusão, uma vez que um mesmo paciente tenha sido admitido mais de uma vez durante o período da pesquisa, para mantermos a independência dos dados na análise estatística, apenas a primeira internação do paciente em que houve prescrição de AUR foi considerada, sendo as demais excluídas.

3.5. Seleção dos antimicrobianos:

Os antimicrobianos listados a seguir eram classificados como AUR pelo SCIRAS:

anfotericina B complexo lipídico,

anfotericina B desoxicolato,

anidulafungina,

ertapenem,

fluconazol,

linezolida,

meropenem,

piperacilina e tazobactam,

polimixina B,

tigeciclina e

vancomicina.

A classificação como AUR era devido ao espectro de ação dos medicamentos, assim como o custo elevado dos mesmos. O uso destes antimicrobianos era vinculado à discussão e indicação de médicos infectologistas da SCIRAS, além do controle regular do infectologista junto à farmácia clínica para validar ou não a dispensação dos mesmos e analisar o tempo de uso pelos pacientes.

3.6. Coleta e análise dos dados:

Apesar de existir um sistema eletrônico de notificação na instituição, a identificação dos incidentes na pesquisa ocorreu pela busca ativa a partir da análise retroativa de prontuário, uma vez que foi levado em consideração a possível subnotificação de incidentes. Esta última pode estar diretamente relacionada ao baixo incentivo dos profissionais de saúde a realizarem a notificação, dificuldade/ complexidade de preenchimento do formulário de notificação, baixo retorno das notificações realizadas, bem como medo de retaliação pelos colegas de trabalho (HANDLER *et al.*, 2007).

Os dados da presente pesquisa foram obtidos a partir da revisão do prontuário eletrônico dos pacientes selecionados conforme critério de inclusão e, para a extração dos dados, foi realizada a consulta de exames laboratoriais, evolução dos profissionais que atenderam o paciente, prescrição médica, bem como conferência das doses e reações adversas relacionadas aos antimicrobianos na base de dados UptoDate®.

Foram utilizados *triggers tools* para sinalizar possíveis eventos adversos no prontuário. O *trigger tool* é uma sinalização facilmente reconhecida no prontuário de modo a alertar o revisor sobre um possível evento adverso (DE WET, 2011). Os *triggers tools* utilizados para sinalizar os possíveis prontuários com evento adverso foram: resultado de creatinina, uso de vancomicina, resultado de vancocinemia e uso de anti-histamínico. Embora estes *triggers tools* tenham sido utilizados como direcionadores, todos os prontuários da população de estudo que fez uso de no mínimo um AUR foram analisados.

Considerando que na instituição onde a pesquisa foi realizada a equipe assistencial tem como referência a base de dados UptoDate®, no presente estudo a conferência das doses dos antimicrobianos e reações adversas foram realizadas pela mesma base de dados. Para os antimicrobianos com ajuste de dose pelo peso e/ou função renal, as doses foram recalculadas de acordo com os dados dos pacientes contidos em prontuário (peso do paciente e resultados disponíveis de creatinina para cálculo do clearance de creatinina).

Foi elaborado uma ferramenta para coleta de dados (ANEXO A) composta por variáveis demográfico-clínicas (idade, sexo, cor da pele, tempo de internação, comorbidades prévias, portador ou não de Covid-19, local da internação onde ocorreu o erro de medicação e/ou reação adversa) e variáveis relativas a terapêutica medicamentosa (antimicrobianos prescritos, erro de medicação e reação adversa a medicamentos identificados, se foi solicitado ou não vancocinemia quando aplicável e resultados obtidos). Os dados coletados foram transferidos para planilha do Excel® (ANEXO B). Cada incidente identificado foi classificado de acordo com seu grau de dano conforme definições descritas anteriormente (item 3.3).

A análise estatística dos dados foi realizada com o programa STATA (versão 9.0). Para analisar as diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes que foram acometidos por algum incidente com aqueles que não foram acometidos por nenhum incidente, foram utilizados, em análise univariada, os testes exato de Fisher bicaudal e Wilcoxon (Mann-Whitney), conforme a variável em questão. Foi também constituída uma análise multivariada (modelo de regressão logística) para investigar possíveis fatores relacionados de forma independente aos erros de medicação e reação adversa a medicamento. Todas as variáveis clínico-demográficas associadas com erro de medicação ou reação adversa com $p < 0.2$ na análise univariada foram consideradas elegíveis para a análise multivariada. Finalmente, as associações finais da análise multivariada foram consideradas estatisticamente significativas quando $p \leq 0.05$.

Por fim, para estimar a subnotificação de incidentes, foi realizado um levantamento das notificações voluntárias referentes ao uso de AUR realizadas pelos colaboradores da instituição via sistema. Para tanto, através do banco de dados das notificações de farmacovigilância institucional (planilha Excel), foi aplicado um filtro para selecionar as notificações envolvendo os AUR.

3.7. Comitê de Ética em Pesquisa:

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (ANEXO C) e os participantes foram isentos do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, uma vez que se trata de fonte secundária de dados (processo 4.826.658/2021).

4. RESULTADOS

4.1 Características da população de estudo:

No período de 1 de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2020, 2739 pacientes foram admitidos na instituição de saúde. Do total de pacientes internados, 307 fizeram uso de AUR. Destes, 37 foram internados mais de uma vez no ano de 2020, sendo 332 o número de internações onde o paciente fez uso de no mínimo um AUR.

A população de estudo foi composta, em sua maioria, por indivíduos do sexo masculino [62,9% (193/307)], brancos [67,4% (207/307)] e com comorbidade prévia [92,5% (284/307)]. A média de tempo de internação foi de 16 dias, tendo como média o uso de três antimicrobianos e média de aproximadamente 2 (1,81) AUR prescritos. A idade média dos pacientes foi de 64 anos e a comorbidade mais frequente na população de estudo foi hipertensão arterial (158/307), seguido de diabetes mellitus (89/307). A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) estava presente em, aproximadamente, 11% da população de estudo (33/307).

As características demográficas e clínicas dos pacientes estão representadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes que receberam antimicrobiano de uso restrito em 2020.

Variáveis	Pacientes n= 307	Frequência (%)
Sexo		
feminino	114	37,1
masculino	193	62,9
Cor da pele autorreferida		
preto	39	12,7
branco	207	67,4
outros	61	19,9
Comorbidades prévias		
Sim	284	92,5
Não	23	7,5
Covid-19		
Sim	64	20,9

Não	243	79,1
-----	-----	------

Fonte: Própria autora

Fazendo um comparativo entre os participantes do estudo com COVID-19 e os participantes sem COVID-19, o tempo médio de internação foi de aproximadamente 20 dias (19,94) para os pacientes com COVID-19, sendo o máximo de dias de internação de 64 e o mínimo de três.

Aqueles sem a patologia tiveram um tempo médio de 15 dias de internação, com o mínimo de um e máximo de 106 dias de internação. O número médio de antimicrobianos prescritos para os pacientes com COVID-19 e sem COVID-19 foi de quatro e três, respectivamente. O máximo de antimicrobianos prescritos para pacientes com COVID-19 foi de nove e para pacientes sem COVID-19 foi de 13. Ao analisar a prescrição dos AUR, a média prescrita para pacientes com COVID-19 e sem COVID-19 foi de dois (2,47) e um (1,64), respectivamente. O número máximo de AUR prescrito para paciente com COVID-19 foi de cinco e para pacientes sem COVID-19 foi de seis. Os pacientes com e sem COVID-19 apresentavam em sua maioria comorbidades prévias (55/64 e 229/243, respectivamente). Este comparativo pode ser observado na tabela 2.

Tabela 2 - Características da população de estudo total distintas entre com e sem COVID.

	População de estudo com COVID-19 (n=64)	População de estudo sem COVID-19 (n=243)
Tempo médio internação (dias)	20 (3-64)	15 (1-106)
Número médio de AM prescritos	4,48 (1-9)	3,33 (1-13)
Número médio de AUR prescritos	2,47 (1-5)	1,64 (1-6)
Idade média (anos)	63,9 (21-88)	63,8 (17-97)
Pacientes com comorbidades prévias	55 (85,9%)	229 (94,2%)
Pacientes sem comorbidades prévias	9 (14,1%)	14 (5,8%)
Pacientes sexo feminino	22	92
Pacientes sexo masculino	42	151

Fonte: Própria autora

Legenda: representado entre parênteses os valores mínimos e máximo de cada variável; AM= antimicrobianos; AUR= antimicrobiano de uso restrito.

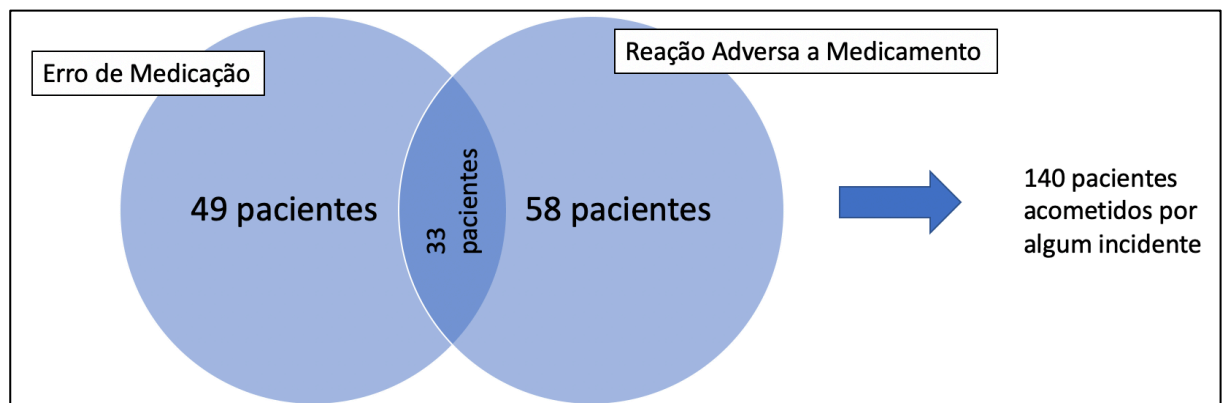
4.2. População de estudo acometida por algum incidente relacionado a antimicrobiano:

Do conjunto total de pacientes (307), 26,7% (82/307) dos indivíduos sofreram, no mínimo, um erro de medicação relacionado a antimicrobianos em geral, enquanto que 29,6% (91/307) dos indivíduos sofreram minimamente uma reação adversa relacionada a antimicrobianos. 10,7% (33/307) dos indivíduos sofreram tanto reação adversa como erro de medicação relacionados ao uso de antimicrobianos (Figura 2). Logo, o total de indivíduos que foi acometido por no mínimo um incidente relacionado ao uso de antimicrobianos, foi de 140* (45,6%).

***Total de indivíduos acometidos por no mínimo 1 incidente** = (total de indivíduos que sofreu no mínimo 1 EM + total de indivíduos que sofreu no mínimo 1 RAM) – (total de indivíduos que sofreu no mínimo 1 RAM e 1 EM)

Total de indivíduos acometidos por no mínimo 1 incidente = $(82 + 91) - 33 = 140$

Figura 02 - Pacientes acometidos por algum incidente relacionado ao uso de antimicrobianos.



Fonte: Própria autora

4.3. População de estudo acometida por algum incidente relacionado a antimicrobiano de uso restrito:

Da população de estudo que foi acometida por erro de medicação relacionado a antimicrobiano (82), foi identificado um total de 71 pacientes que sofreram, no mínimo, um

erro de medicação relacionado a AUR. Estes eram, em sua maioria, do sexo masculino (44/71), com comorbidade prévia (69/71). O tempo médio de internação foi de 20 dias, sendo o mínimo de dois dias e máximo de 106 dias de internação. A média de AUR prescrita foi de dois, sendo um o mínimo e seis o máximo de AUR prescritos. A média de idade dos pacientes que sofreu, no mínimo, um erro de medicação relacionado a AUR foi de 65 anos, sendo a idade mínima de 28 anos e máxima de 89 anos.

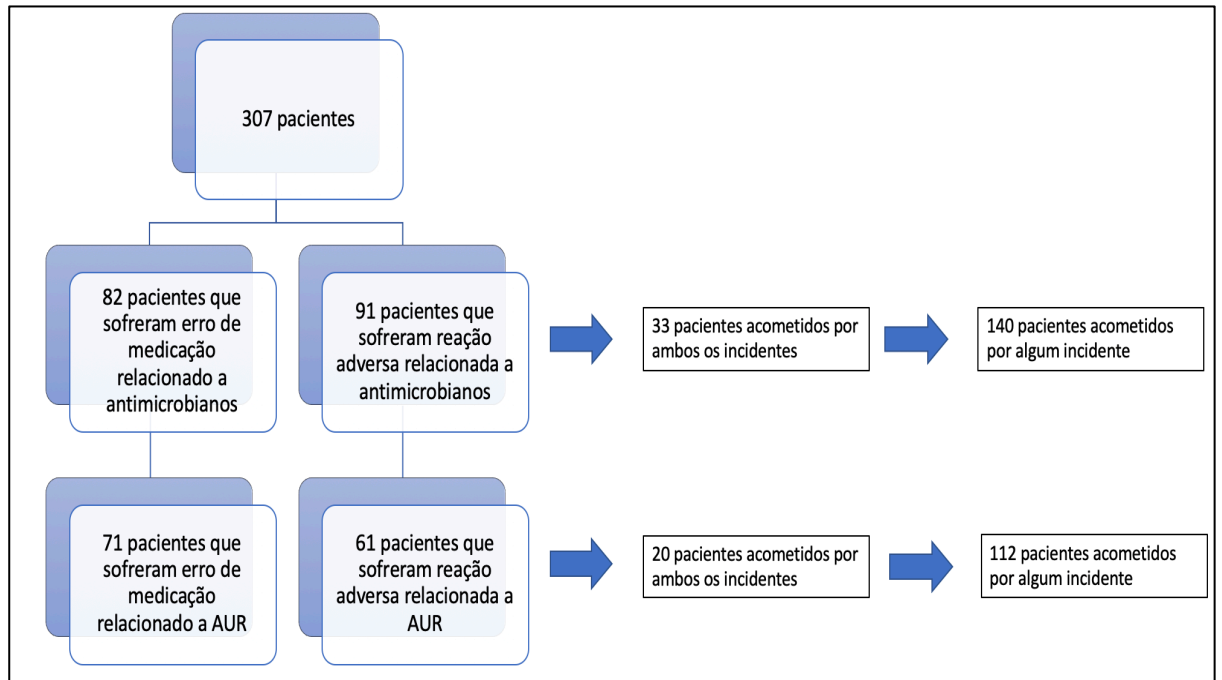
Em relação a população de estudo que foi acometida por reação adversa relacionada ao uso de antimicrobiano (91), um total de 61 pacientes sofreu, no mínimo, uma reação adversa relacionada ao uso de AUR. A média de AUR prescrito foi de dois, sendo o mínimo de um e máximo de seis AUR prescritos. O tempo médio de internação foi de 23 dias, sendo o máximo de 65 e mínimo de 4 dias de internação. A população de estudo era em sua maioria do sexo masculino (41/61), branco (39/61), com comorbidade prévia (56/61) e com idade média de 64 anos, sendo o máximo de 90 e mínimo de 23 anos.

O número de pacientes que foi acometido tanto por, no mínimo, um erro de medicação quanto uma reação adversa relacionada ao uso de AUR foi de 20. Logo, o número de pacientes acometidos por, no mínimo, um incidente relacionado ao uso de AUR foi de 112**, o que representa 36,5% da população de estudo total (112/307). Figura 3.

****Total de indivíduos acometidos por no mínimo 1 incidente relacionado a AUR = (total de indivíduos que sofreu no mínimo 1 EM + total de indivíduos que sofreu no mínimo 1 RAM) – (total de indivíduos que sofreu no mínimo 1 RAM e 1 EM)**

Total de indivíduos acometidos por no mínimo 1 incidente relacionado a AUR =
 $= (71 + 61) - 20 = 112$

Figura 3 - Caracterização da população de estudo segundo tipo de incidente a que foi acometida.



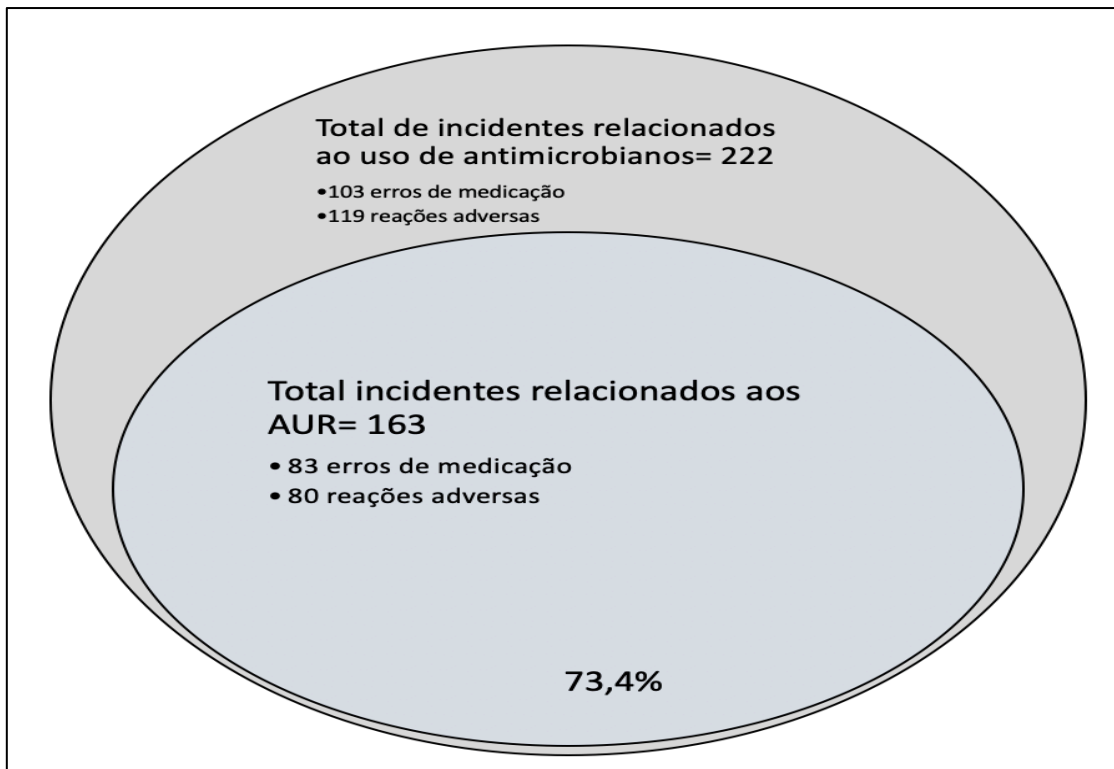
Fonte: Própria autora

Legenda: AUR= antimicrobiano de uso restrito.

4.4. Incidentes totais identificados:

Através da análise dos prontuários, foi identificado um total de 103 erros de medicação e 119 reações adversas relacionadas ao uso de antimicrobianos em geral. Feita a análise dos incidentes relacionados exclusivamente aos AUR, o número de erro de medicação foi de 83, enquanto que o número de reações adversas foi de 80, representando, portanto, 73,4% (163/222) dos incidentes totais identificados na pesquisa (Figura 4).

Figura 4 – Tipo de incidentes relacionados ao uso de antimicrobianos identificados na pesquisa.



Fonte: Própria autora

Legenda: AUR= antimicrobianos de uso restrito

4.5. Principais antimicrobianos de uso restrito envolvidos em erro de medicação:

A piperacilina+tazobactam foi o AUR mais utilizado na população de estudo (155/307), seguido do meropenem (139/307) e vancomicina (136/307). Já o AUR menos utilizado foi o ertapenem (1/307). A frequência dos AUR identificados na pesquisa estão disponíveis na tabela 3.

Tabela 3 - Frequência de utilização dos antimicrobianos de uso restrito identificado pela pesquisa.

AUR	Número de pacientes que fizeram uso do antimicrobiano	Frequência de utilização (%)
piperacilina + tazobactam	155	50,5% (155/307)
meropenem	139	45,3% (139/307)
vancomicina	136	44,3 (136/307)
fluconazol	38	12,4% (38/307)

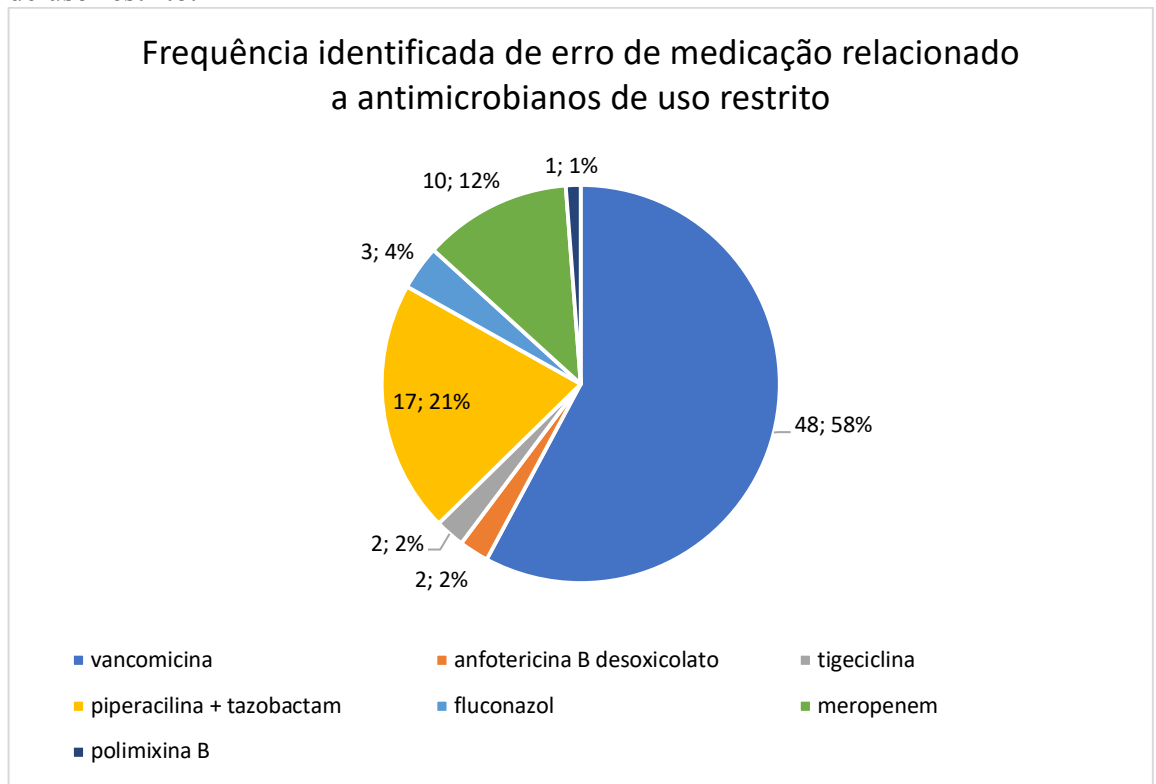
polimixina B	38	12,4% (38/307)
tigeciclina	16	5,2% (16/307)
anfotericina B desoxicolato	16	5,2% (16/307)
anidulafungina	09	2,9% (9/307)
anfotericina B complexo lipídico	07	2,3% (7/307)
linezolida	02	0,6% (2/307)
ertapenem	01	0,3% (1/307)

Fonte: Própria autora

Legenda: AUR= antimicrobiano de uso restrito

O total de 83 erros de medicação relacionado a AUR foi identificado na pesquisa. A vancomicina estava envolvida em 48 erros de medicação, a piperacilina+tazobactam em 17 erros de medicação, o meropenem em 10 erros de medicação, o fluconazol em três, a anfotericina b desoxicolato e a tigeciclina em dois erros de medicação e, por fim, a polimixina b em um erro de medicação. A frequência em que os AUR estavam relacionados aos erros de medicação pode ser vista na figura 5.

Figura 5 - Frequência identificada de erros de medicação relacionados a antimicrobianos de uso restrito.



Fonte: própria autora

Apesar do AUR mais utilizado na pesquisa ser a piperacilina+tazobactam, a vancomicina foi o AUR com maior frequência de erros de medicação considerando o número de pacientes que fez uso da medicação (35,3%) identificado na pesquisa. Em contrapartida, o AUR com menor frequência relacionada a erro de medicação e número de pacientes que fez uso do antimicrobiano foi a polimixina B, envolvido em apenas um erro de medicação (2,6%). A frequência do AUR envolvido no erro de medicação com o número de pacientes que fez uso da medicação encontra-se na tabela 4.

Tabela 4 - Antimicrobianos envolvidos nos erros de medicação e sua frequência.

AM	Número de EM que o AM estava envolvido	Número de pacientes que fizeram uso do AM	Frequência de EM (%)
vancomicina	48	136	35,3
anfotericina B			12,5
desoxicolato	2	16	
tigeciclina	2	16	12,5
piperacilina + tazobactam	17	155	11,0
fluconazol	3	38	7,9
meropenem	10	139	7,2
polimixina B	1	38	2,6

Fonte: Própria autora

Legenda: AM= antimicrobianos; EM= erro de medicação

Da população de estudo que fez uso de vancomicina (136), apenas 34 pacientes tiveram vancocinemia solicitada, sendo um total de 58 resultados. Segundo protocolo para solicitação de vancocinemia vigente no período da pesquisa, a coleta deve ser realizada preferencialmente entre uma hora ou exatamente antes da quarta dose de tratamento, ou seja, no menor nível terapêutico do fármaco.

Considerando o intervalo recomendado da concentração sérica de vancomicina para melhor resultado clínico entre 15 e 20mcg/ml (RYBAK, *et al.*, 2009), 13,8% dos resultados estavam dentro da faixa esperada (8/58); 79,3% estavam acima (46/58) e 6,9% estavam abaixo da faixa esperada (4/58). Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 5.

32	9,1	--	--	--	--	--	--	--	--
33	50,7	--	--	--	--	--	--	--	--
34	30,2	44,7	--	--	--	--	--	--	--

Fonte: Própria autora

4.6. Erros de medicação e grau de dano identificados:

O total de 83 erros de medicação relacionados a AUR foi identificado. Os erros foram relacionados a dose e posologia do antimicrobiano, volume de diluição incorreto e omissão de administração de dose pela enfermagem (Tabela 6).

Tabela 6 - Tipo de erro de medicação identificado.

Tipo de EM identificado	Descrição	N	Frequência por tipo de EM identificado
Erro de prescrição	Dose e posologia incorreta	80	97,6% (81/83)
	Volume de diluente incorreto	1	
Erro de administração	Dose incorreta	02	2,4% (2/83)
Total de EM		83	100%

Fonte: Própria autora

Legenda: EM= erro de medicação

Destes erros de medicação, 97,6% (81/83) foram referentes ao erro na prescrição e 2,5% (02/83) referentes a falha na administração. Em sua maioria não houve dano ao paciente (96,4%), porém 2,4% e 1,2% representaram os incidentes com dano leve e dano moderado, respectivamente. Nenhuma falha no momento da dispensação do antimicrobiano foi identificada pela leitura dos prontuários (Tabela 7).

Tabela 7 - Características dos erros de medicação relacionados aos antimicrobianos de uso restrito.

	n	Frequência (%)
EM relacionado a prescrição	81	97,6 (81/83)
EM relacionado a administração	02	2,4 (02/83)
Total EM	83	100
Total evento sem dano	80	96,4 (80/83)
Total evento com dano leve	02	2,4 (02/83)
Total evento com dano moderado	01	1,2 (01/83)
Incidente ocorreu em enfermaria	25	30,1 (25/83)
Incidente ocorreu na UTI	58	69,9 (58/83)

Fonte: Própria autora

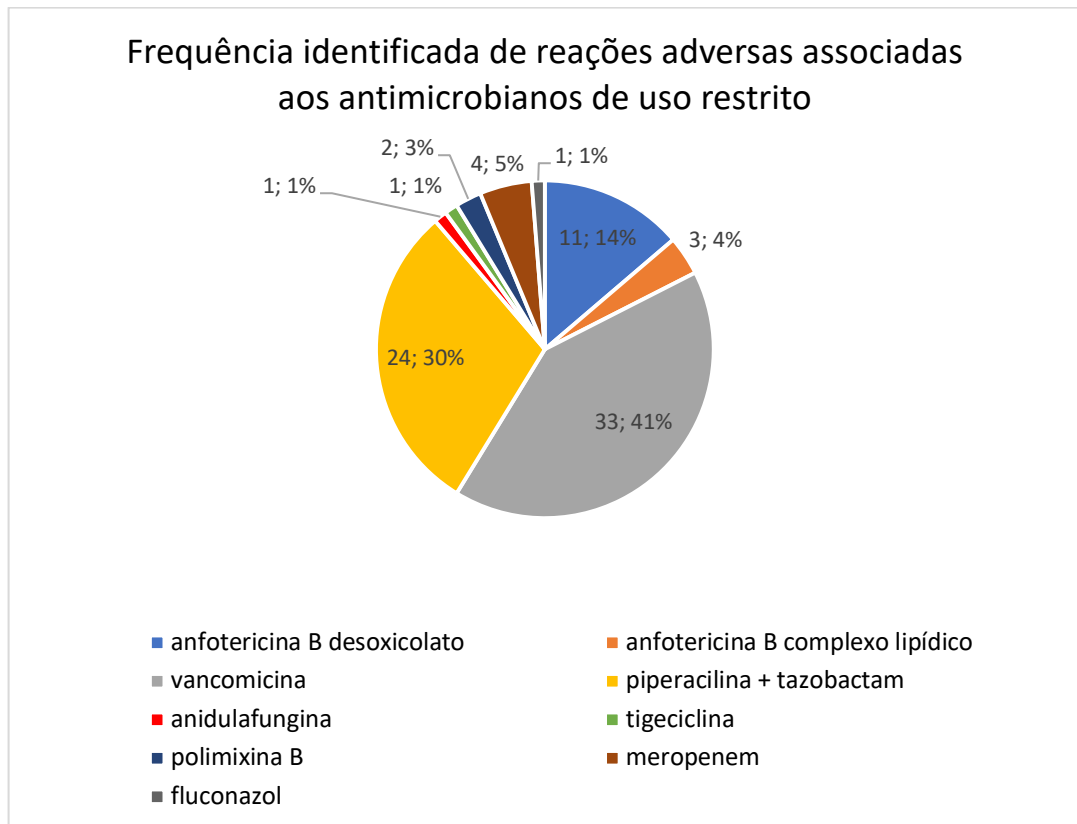
Legenda: AUR= antimicrobiano de uso restrito; EM= erro de medicação; UTI= unidade de terapia intensiva.

Mais do que a metade dos incidentes ocorreu na Unidade de Terapia Intensiva (58/83), sendo 30,1% (25/83) dos incidentes envolvendo os AUR ocorreram nas enfermarias.

4.7. Principais antimicrobianos de uso restrito envolvidos em reações adversas:

O total de 80 reações adversas relacionadas a AUR foi identificado. A vancomicina foi o antimicrobiano envolvido em 33 reações adversas, a piperacilina+ tazobactam em 24, a anfotericina B desoxicolato em 11, o meropenem em quatro, a anfotericina b complexo lipídico em três, a polimixina B em duas e a anidulafungina, fluconazol e tigeciclina em uma reação adversa cada (Figura 06). Nenhuma reação adversa relacionado a linezolida e ao ertapenem foi identificado na população de estudo.

Figura 6 - Frequência identificada de reações adversas associadas aos antimicrobianos de uso restrito.



Fonte: Própria autora

Embora a anfotericina B desoxicolato tenha sido utilizada por apenas 5,2% da população de estudo (16/307), conforme descrito na Tabela 8, este é o AUR mais frequentemente relacionado ao aparecimento de reação adversa, pois 11 reações adversas relacionadas ao antimicrobiano representou uma frequência de 68,7% quando relacionado ao número de pacientes que fez uso da medicação.

Tabela 8 - Antimicrobianos de uso restrito envolvidos nas reações adversas e sua frequência.

AM	Número de RAM em que o AM estava envolvido	Número de pacientes que fez uso do AM	Frequência RAM (%)
anfotericina B desoxicolato	11	16	68,7
anfotericina B complexo lipídico	3	7	42,8
vancomicina	33	136	24,3
piperacilina + tazobactam	24	155	15,5
anidulafungina	1	9	11,1
tigeciclina	1	16	6,2
polimixina B	2	38	5,3
meropenem	4	139	2,9
fluconazol	1	38	2,6

Fonte: Própria autora

Legenda: AM= antimicrobianos; RAM= reação adversa a medicamento

4.8. Reações adversas e grau de dano identificados:

Foi identificado um total de 80 reações adversas relacionadas aos AUR. A principal reação adversa identificada foi a nefrotoxicidade (34/80), seguido de diarreia (18/80) e alteração de eletrólitos plasmáticos (10/80). A Tabela 9 apresenta todas as reações adversas relacionadas aos AUR identificadas na pesquisa.

Tabela 9 – Potenciais reações adversas relacionadas aos antimicrobianos de uso restrito identificadas.

RAM identificada	N	Frequência (%)
Nefrotoxicidade	34	42,5 (34/80)
Diarreia	18	22,5 (18/80)
Alteração de eletrólitos plasmáticos	10	12,5 (10/80)
Farmacodermia	9	11,3 (9/80)
Hepatotoxicidade	3	3,8 (3/80)

Colite pseudomembranosa	2	2,5 (2/80)
Neutropenia	1	1,2 (1/80)
Hipotensão arterial	1	1,2 (1/80)
Polineuropatia periférica	1	1,2 (1/80)
Hipertermia	1	1,2 (1/80)
Total	80	99,9%

Fonte: Própria autora

Legenda: RAM= reação adversa a medicamento

As reações adversas relacionadas ao uso da anfotericina b desoxicolato (AUR mais frequente neste incidente na pesquisa) identificadas foram: 63,6% (7/11) nefrotoxicidade, 27,3% (3/11) alteração de eletrólitos plasmáticos e 9,1% (1/11) neutropenia.

Todas reações adversas relacionadas a cada AUR identificadas na pesquisa podem ser observadas na tabela 10:

Tabela 10 - Reação adversa identificada de acordo com cada antimicrobiano de uso restrito.

Antimicrobiano	Reação adversa	n	Frequência (%)
anfotericina B desoxicolato	Nefrotoxicidade	7	63,6 (7/11)
	Alteração de eletrólitos plasmáticos	3	27,3 (3/11)
	Neutropenia	1	9,1 (1/11)
Total		11	100
anfotericina B complexo lipídico	Alteração de eletrólitos plasmáticos	1	33,3(1/3)
	Hipotensão arterial	1	33,3 (1/3)
	Hipertermia	1	33,3 (1/3)
Total		3	99,9
anidulafungina	Farmacodermia	1	100 (1/1)
Total		1	100
fluconazol	Hepatotoxicidade	1	100 (1/1)
Total		1	100
meropenem	Farmacodermia	3	75 (3/4)
	Hepatotoxicidade	1	25 (1/4)

Total		4	100
piperacilina + tazobactam	Diarreia	18	75 (18/24)
	Alteração de eletrólitos plasmática	4	16,7 (4/24)
	Farmacodermia	1	4,2 (1/24)
	Colite pseudomembranosa	1	4,2 (1/24)
Total		24	100,1
polimixina b	Polineuropatia periférica	1	50 (1/2)
	Nefrotoxicidade	1	50 (1/2)
Total		2	100
tigeciclina	Hepatotoxicidade	1	100 (1/1)
Total		1	100
vancomicina	Nefrotoxicidade	26	78,8 (26/33)
	Farmacodermia	4	12,1 (4/33)
	Alteração de eletrólitos plasmática	2	6,1 (2/33)
	Colite pseudomembranosa	1	3 (1/33)
Total		33	100

Fonte: Própria autora

Aproximadamente metade das reações adversas relacionadas a AUR foi classificada como dano leve e dano moderado (50% e 48,8%, respectivamente). Apenas uma reação adversa foi classificada como dano grave (neutropenia, menor que 500 neutrófilos absolutos, com necessidade de transferência do paciente da enfermaria para UTI). 53,7% (43/80) deste incidente ocorreram em UTI (tabela 11).

Tabela 11 - Grau de dano das reações adversas relacionadas aos antimicrobianos de uso restrito e local de ocorrência.

	n	Frequência (%)
RAM com dano leve	40	50 (40/80)
RAM com dano moderado	39	48,8 (39/80)
RAM com dano grave	01	1,2 (01/80)
Incidente ocorreu em enfermaria	37	46,3 (37/80)
Incidente ocorreu na UTI	43	53,7 (43/80)

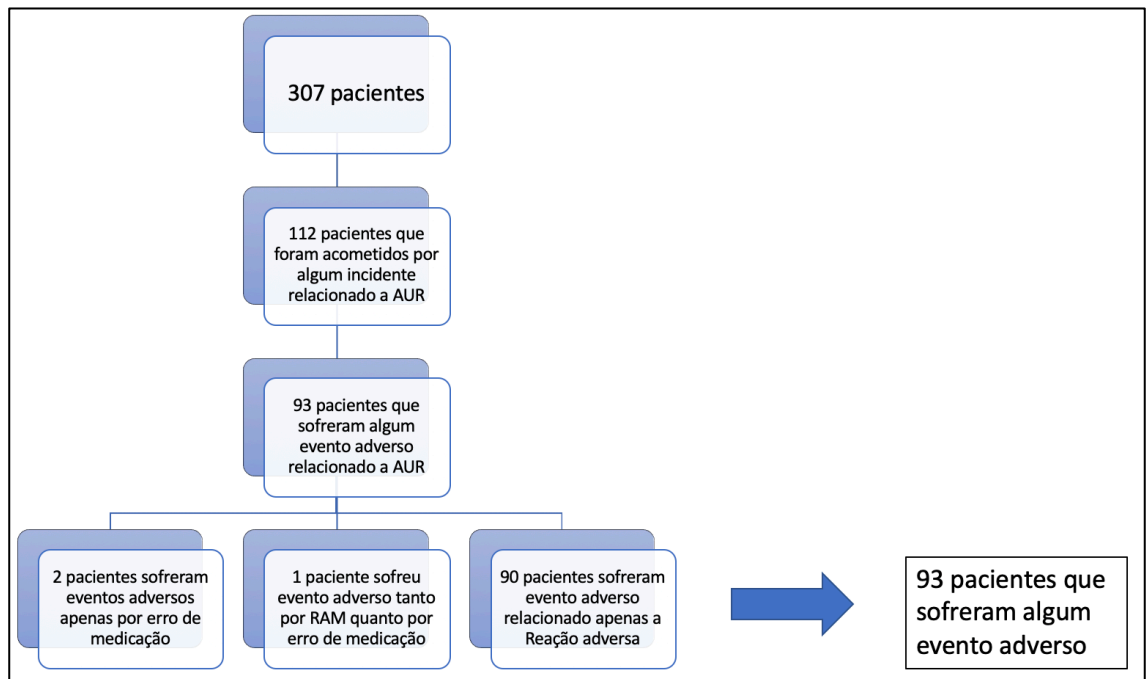
Fonte: Própria autora

Legenda: RAM= reação adversa a medicamento; AUR= antimicrobiano de uso restrito; UTI= unidade de terapia intensiva

4.9. Eventos adversos identificados:

Considerando o total de pacientes que foi acometido por erro de medicação relacionado a AUR, três deles sofreram evento adverso, sendo que um dos pacientes também sofreu reação adversa relacionada ao AUR. Como todos os pacientes que foram acometidos por reação adversa sofreram um evento adverso, logo, o total de pacientes que sofreu, no mínimo, um evento adverso relacionado a AUR durante a internação no ano de 2020 foi de 93, o que representa 30,3% (93/307) da população de estudo total (Figura 7).

Figura 7 - Subpopulação que sofreu no mínimo um evento adverso relacionado a antimicrobianos de uso restrito.



Fonte: Própria autora

Legenda: AUR= antimicrobiano de uso restrito; RAM= reação adversa a medicamento

Por fim, no ano de 2020 foram realizadas 33 notificações voluntárias de incidentes relacionados aos antimicrobianos de uso restrito na instituição em que ocorreu a pesquisa, o que corresponde a 20,2% (33/163) do total destes incidentes identificadas por busca ativa. Das notificações realizadas voluntariamente, nove eram referentes aos erros de medicação e 24 de reações adversas. Diferente do que foi identificado por busca ativa, nas notificações voluntárias

realizadas, foi relatado falha na dispensação de medicamentos. Os AUR relacionados às notificações foram vancomicina, piperacilina + tazobactam, anfotericina b desoxicolato, fluconazol, anfotericina b complexo lipídico e polimixina B, meropenem.

4.10. Análise estatística utilizando o programa STATA:

Através da análise univariada, identificamos $p < 0.2$ para as seguintes variáveis relacionando com erro de medicação associado a AUR: *comorbidade, DPOC, demência, HIV, número de AUR*. As variáveis demográficas sexo e idade também foram analisadas. Pela análise univariada, não houve associação entre as variáveis sexo, idade, cor, COVID-19 com o erro de medicação relacionado ao AUR ($p > 0.2$). Tabela 12.

Tabela 12 - Associação entre idade, número de comorbidades e de antimicrobiano de uso restrito, cor, sexo, COVID-19, DPOC, demência e HIV com relação a erro de medicação relacionado ao antimicrobiano de uso restrito.

Variáveis	Erro de Medicação relacionados a AUR		p*
	População de estudo que foi acometida por EM	População de estudo que não foi acometida por EM	
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
Idade	65 (28-89) ^a	63 (17-97)	0.5382
Número de comorbidades	2 (0-5) ^a	2 (0-6)	0.049
Número de AUR	2 (1-6) ^a	1 (1-5)	<0.001
Cor da pele	-	-	0.980
Branco	26,57% (55/207) ^b	73,43% (152/207)	
Outros	27% (27/100) ^b	73% (73/100)	
Sexo	---	---	1.000
Masculino	26,94 % (52/193) ^b	73,06% (141/193)	
Feminino	26,32 % (30/114) ^b	73,68% (84/114)	
COVID-19	28,12% (18/64) ^b	71,88% (46/64)	0.753
DPOC	15,15% (5/33) ^b	84,85% (28/33)	0.145
Demência	11,1% (3/27) ^b	88,9% (24/27)	0.068
HIV/aids	40,91% (9/22) ^b	59,09% (13/22)	0.135

Fonte: Própria autora

Legenda: IQR: Variação interquartil; *teste Wilcoxon (Mann-Whitney). a: Valores mínimo e máximo das variáveis idade, número de comorbidade e número de antimicrobiano de uso restrito. b: Percentual de cada variável. EM= erro de medicação. DPOC= Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. AUR= antimicrobianos de uso restrito. HIV= *Human Immunodeficiency Virus*.

Realizado ajuste *stepwise* para identificar as variáveis com maior afinidade com o desfecho ($p < 0.05$), através da análise multivariada, manteve a associação entre as variáveis *comorbidade*, *DPOC*, e *número de AUR* com o erro de medicação relacionado ao AUR (Tabela 14). A variável *comorbidade* ($OR = 4.38$, $IC\ 95\% = 0.975 - 19.684$) apresentou uma “tendência” à associação com o erro de medicação e a variável *número de AUR* ($OR = 1.70$, $IC\ 95\% = 1.358 - 2.131$) foi identificada como fator de risco para o erro de medicação. Já em relação à variável *DPOC* foi identificada “tendência” como fator protetor ($OR = 0.362$, $IC\ 95\% = 0.1271 - 1.032$) para este incidente.

Na análise univariada da população de estudo que sofreu reação adversa relacionada ao uso de AUR, identificamos $p < 0.2$ para as seguintes variáveis: *doença renal*, *HIV* e *número de AUR* com a reação adversa relacionada ao AUR ($p < 0.2$). Não houve associação com as variáveis *idade*, *sexo*, *cor*, *COVID-19* e *número de comorbidades* ($p > 0.2$) com reação adversa relacionada a AUR (Tabela 13).

Tabela 13 - Associação entre idade, número de comorbidades e de antimicrobiano de uso restrito, cor, sexo, COVID-19, doença renal e HIV com relação adversa relacionada a antimicrobiano de uso restrito.

Variáveis	Reação Adversa a AUR		p*
	População de estudo que foi acometida por RAM	População de estudo que não foi acometida por RAM	
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
Idade	64 (22-90) ^a	64 (17-97)	0.67
Número de comorbidades	2 (0-5) ^a	2 (0-6)	0.3894
Número de AUR	2 (1-6) ^a	1 (1-5)	<0.001
Cor da pele	-	-	0.626
Branco	28,50% (59/207) ^b	71,50% (148/207)	
Não branco	32% (32/100) ^b	68% (68/100)	
Sexo	-	-	0.366
Masculino	31,61% (61/193) ^b	68,39% (132/196)	
Feminino	26,32% (30/114) ^b	73,68% (84/114)	
COVID-19	31,25% (20/64) ^b	68,75% (44/64)	0.687
Doença Renal	15,38% (4/26) ^b	84,62% (22/26)	0.118
HIV/aids	54,55% (12/22) ^b	45,45% (10/22)	0.014

Fonte: Própria autora

Legenda: IQR: Variação interquartil; *teste Wilcoxon (Mann-Whitney); AUR= antimicrobianos de uso restrito; RAM= reação adversa a medicamento. a: Valores mínimo e máximo das variáveis idade, número de comorbidade e número de antimicrobiano de uso restrito. b: Percentual das variáveis. HIV= *Human Immunodeficiency Virus*.

A tabela 14 apresenta todos os valores das comorbidades avaliadas na análise univariada relacionadas ao EM e à RAM:

Tabela 14 - Resultados da análise univariada com cada comorbidade relacionado com erro de medicação e reação adversa a antimicrobiano de uso restrito

Variável	EM relacionado a AUR			Reação Adversa a AUR		
	População de estudo que foi acometida por EM	População de estudo que não foi acometida por EM	p*	População de estudo que foi acometida por RAM	População de estudo que não foi acometida por RAM	p*
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)		Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
Demência	11,11% (3/27)	88,89% (24/27)	0,068	18,52% (5/27)	81,48% (22/27)	0,269
Hipertensão arterial	29,11% (46/158)	70,89% (112/158)	0,367	30,38% (48/158)	69,62% (110/158)	0,803
DPOC	15,15% (5/33)	84,85% (28/33)	0,145	21,21% (7/33)	78,79% (26/33)	0,317
hipotireoidismo	29,17% (7/24)	70,83% (17/24)	0,811	41,67% (10/24)	58,33% (14/24)	0,243
AVC	35% (14/40)	65% (26/40)	0,249	30% (12/40)	70% (28/40)	1
Câncer	21,43% (6/28)	78,57% (22/28)	0,655	32,14% (9/28)	67,86% (19/28)	0,829
Diabetes mellitus	24,72% (22/89)	75,28% (67/89)	0,671	28,09% (25/89)	71,91% (64/89)	0,783
Infarto agudo do miocárdio	50% (4/8)	50% (4/8)	0,216	12,50% (1/8)	87,50% (7/8)	0,444
Insuficiência cardíaca	44,44% (4/9)	55,56% (5/9)	0,255	33,33% (3/9)	66,67% (6/9)	0,728

Doença Renal	26,92% (7/26)	73,08% (19/26)	1	15,38% (4/26)	84,62% (22/26)	0,118
Depressão	29,41% (5/17)	70,59% (12/17)	0,782	23,53% (4/17)	76,47% (13/17)	0,786
Coronariopata	21,43% (6/28)	78,57% (22/28)	0,655	25% (7/28)	75% (21/28)	0,668
Obesidade	28,95% (11/38)	71,05% (27,38)	0,7	34,21% (13/38)	65,79% (25/38)	0,570
Dislipidemia	25% (5/20)	75% (15/20)	1	20 (4/20)	80 (16/20)	0,450
HIV	40,91% (9/22)	59,09% (13/22)	0,135	54,55% (12/22)	45,45% (10/22)	0,014
Tuberculose	40% (6/15)	60% (9/15)	0,24	40% (6/15)	60% (9/15)	0,390

Fonte: Própria autora

Legenda: IQR: Variação interquartil; *teste Wilcoxon (Mann-Whitney); EM= erro de medicação; RAM= reação adversa a medicamento; AUR= antimicrobiano de uso restrito; AVC= acidente vascular cerebral; DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica; HIV= *Human Immunodeficiency Virus*;

Através da análise multivariada, realizado ajuste *stepwise*, houve associação entre as variáveis *número de AUR* com a reação adversa relacionada ao uso de AUR. A variável *número de AUR* representou um fator de risco (OR= 2.328, IC 95%= 1.798-3.014) para o aparecimento de reação adversa relacionada ao uso de AUR (tabela 15).

Tabela 15 - Resultados do modelo de regressão logística para a associação entre número de comorbidades, número de antimicrobiano de uso restrito e DPOC com reação adversa e erro de medicação relacionados ao antimicrobiano de uso restrito.

Variáveis	População de estudo que foi acometida por EM			População de estudo que foi acometida por RAM		
	Odds Ratio	p	95 % IC	Odds Ratio	p	95 % IC
Número de AUR	1.705	<0.001	1.35 – 2.131	2.328	<0.001	1.798 – 3.014
Comorbidades	4.383	0.054	0.975 – 19.684	--	--	--
DPOC	0.362	0.057	0.1271 – 1.032	--	--	--

Fonte: Própria autora

Legenda: EM= erro de medicação; RAM= reação adversa a medicamento; IC= intervalo de confiança; DPOC= doença pulmonar obstrutiva crônica; AUR= antimicrobiano de uso restrito.

5. DISCUSSÃO

5.1. População de estudo acometida por algum incidente:

No presente estudo, a maioria dos pacientes que foram acometidos por algum incidente relacionado a AUR era do sexo masculino. A idade média dos pacientes que tiveram algum erro de medicação ou reação adversa relacionada a AUR durante o tempo de internação foi de 65 e 64 anos, respectivamente.

Embora a literatura aponte que pacientes idosos apresentam maior risco para serem acometidos por algum incidente relacionado ao uso de medicamento, além de apresentar doenças crônicas com necessidade de múltiplos medicamentos e complicações como insuficiência renal ou hepática que favorecem os desfechos negativos, na presente pesquisa, as variáveis demográficas sexo e idade não apresentaram associação com erro de medicação e reação adversa relacionado a AUR ($p>0.05$). (JACOB *et al.*, 2000; WILLIAMS, 2002). Este resultado corrobora com resultados encontrados pelo Hospital Universitário Especializado Hiwot Fana, pelo Hospital Escola Adam no leste da Ethiopia e pelo Hospital Universitário Wollega. (BIRARRA *et al.*, 2017; GELCHU *et al.*, 2019; BEKELE *et al.*, 2021).

Ensaio clínico randomizado realizado em quatro países europeus avaliou a possível melhora na prescrição de antimicrobianos em pacientes idosos adotando um modelo de intervenção multifacetada, de modo a reduzir o número de prescrição desta classe de medicamentos, sem que houvesse prejuízo ao paciente. O resultado deste ensaio clínico é uma iniciativa de ter um maior cuidado na prescrição considerando este perfil de pacientes (HARTMAN *et al.*, 2023).

A variável cor da pele na pesquisa não teve associação com erro de medicação e reação adversa relacionados a AUR. Destacam-se as variáveis cor e sexo como não tendo relação com erros de medicação, corroborando com um dos princípios norteadores do SUS: a equidade na saúde. Logo, podemos sugerir que a qualidade na assistência não foi influenciada pelas características pessoais do paciente.

A literatura aponta que pacientes hospitalizados em UTI possuem maior risco de apresentarem reações adversas. No presente estudo, 53,7% das reações adversas relacionadas a AUR ocorreram na UTI e 46,3% ocorreram nas enfermarias. Já os erros de medicação relacionados a AUR ocorreram 69,9% na UTI e 30,1% nas enfermarias. Considerando a complexidade clínica dos pacientes, necessidade de prescrição de muitos medicamentos diariamente, entre eles os potencialmente perigosos e uso de diferentes vias de administração, principalmente pela via endovenosa, além de um ambiente de constante estresse para os

profissionais envolvidos, a UTI representa um setor com grandes chances de ocorrer erros de medicação (MIASSO *et al.*, 2006).

Em ambiente hospitalar, a via parenteral de administração de medicamentos é frequente, o que implica na necessidade de equipamentos adequados e recurso humano capacitado para sua administração. Além disso, existe o risco de incompatibilidade físico-química, bem como erros de administração (SANTOS *et al.*, 2013).

Polifarmácia é caracterizada pela OMS pelo uso de quatro ou mais medicamentos e esta prática potencializa as interações medicamentosas e favorece a chance de erros de medicação e reações adversas. Relacionando polifarmácia com resistência bacteriana, o aumento do consumo de antimicrobianos está associado com a resistência bacteriana (DAVIES *et al.*, 2010; OLESEN *et al.*, 2018; VAN BOECKEL *et al.*, 2019; KIMERA *et al.*, 2020). É importante destacar que a prescrição de antimicrobianos pode ser realizada como parte terapêutica, desde que devidamente monitorado e suspenso quando necessário (ZHOU *et al.*, 2020; HUTTNER *et al.*, 2020).

Na presente pesquisa, embora a média de uso de AUR pela população de estudo que sofreu erro de medicação e reação adversa seja de dois (mínimo de um e máximo de seis AUR para ambos os casos), identificamos que a variável número de AUR é um fator de risco independente para a ocorrência de erro de medicação e de reações adversas.

Estudo transversal realizado em 2018 identificou a relação do número de medicamentos em uso pelo paciente com problemas relacionados a medicamentos, entre eles, reação adversa, sendo destes medicamentos, os antimicrobianos a principal classe terapêutica envolvida. Este estudo também observou relação entre o número de comorbidade prévia com problemas relacionados a medicamento (BHAGAVATHULA *et al.*, 2017).

Estudo prospectivo observacional identificou que os pacientes com comorbidade prévia tinham duas vezes mais chances de apresentar algum problema relacionado ao uso de medicamento, assim como pacientes em uso de polifarmácia apresentavam 2,5 vezes chances maiores de apresentar problemas relacionados a medicamentos do que pacientes com prescrição menor de cinco medicamentos (BEKELE *et al.*, 2021). Embora este estudo não seja exclusivo para o uso de antimicrobianos, na presente pesquisa, identificamos que o número de comorbidades é um fator de risco para a ocorrência de erros de medicação relacionada aos AUR (OR= 4.383; IC 95%= 0.975 – 19.684). Esta variável, por sua vez, não foi identificada como fator de risco na pesquisa para a ocorrência de reação adversa a AUR. Também identificamos

que o número de AUR é um fator de risco tanto para a ocorrência de erro de medicação quanto para as reações adversas relacionadas a AUR (OR= 1.705, IC 95%= 1.35 – 2.14 e OR= 2.328, IC 95%= 1.798 – 3.014, respectivamente).

A variável número de comorbidades ter associação com erro de medicação pode ser justificado devido a necessidade de prescrição de diferentes antimicrobianos para o tratamento das comorbidades, aumentando o risco de falhas durante a prescrição, dispensação e administração do medicamento. Além disso, comorbidades relacionadas a lesão renal também contribuem para o erro de medicação de AUR, já que muitos deles são dose dependente do clearance renal. Da mesma forma a variável número de AUR ter correlação com erro de medicação e reação adversa a AUR pode ser explicada, já que quanto mais medicamentos prescritos, maior o risco de falhas no processo de uso de medicamentos, assim como maior a chance de reações adversas.

Na análise univariada, a variável HIV apresentou $p < 0.2$ quando feito a relação com erro de medicação relacionado a AUR. Isto pode sugerir que pacientes com HIV fazem maior uso de antimicrobianos, o que aumenta o risco de ter erros de medicação durante seu tratamento. Embora estudos apontem que pacientes com COVID-19 apresentaram maior risco de serem acometidos por problemas relacionados a medicamentos, na presente pesquisa não foi identificada relação de erro de medicação e reação adversa relacionada a AUR com este perfil de pacientes ($p > 0.05$). Estudo realizado na França apontou que, durante um mês, 28,8% dos pacientes com COVID-19 foram acometidos por, no mínimo, um incidente relacionado a medicamento (PEREZ *et al.*, 2021).

Em meta-análise de estudos relacionados com o uso de antibióticos em pacientes com COVID-19, foi identificado a prevalência de 74,6% na prescrição de antibióticos. Este mesmo estudo identificou maior prevalência na prescrição de acordo com o aumento da idade dos pacientes (LANGFORD *et al.*, 2021).

Além disso, estudos apontam um aumento significativo no consumo de antibióticos, incluindo os de amplo espectro, como piperacilina + tazobactam, cefepime e uso de carbapenêmicos em pacientes com COVID-19. Estudo brasileiro realizado em hospital na região Norte do país identificou elevada prescrição de ceftriaxona, claritromicina e piperacilina + tazobactam em pacientes com COVID-19 (SILVA *et al.*, 2021). Na presente pesquisa, a piperacilina + tazobactam foi o AUR que mais pacientes fizeram uso.

5.2. Antimicrobianos de uso restrito relacionados aos incidentes:

A anfotericina B desoxicolato, utilizada no tratamento de infecções fúngicas, foi o principal AUR envolvido em reações adversas no estudo. Este medicamento já consta em bula

como complicação frequente a lesão renal, além da alteração na concentração de eletrólitos (perda de potássio e magnésio pela urina e hipocalcemia) (LANIADO; CABRALES *et al.*, 2009; FALAGAS *et al.* 2013). A nefrotoxicidade também está relacionada ao uso concomitante de anfotericina B desoxicolato com outras drogas nefrotóxicas, com a dose dependente do peso (dose abaixo de 0,5mg/kg tem menor chance de causar nefrotoxicidade) e doença renal crônica (BATES *et al.*, 2001; HARBARTH *et al.*, 2001). Estudo de caso-controle realizado para identificar medicamentos que induzem a injúria renal, identificou o uso de anfotericina b desoxicolato como fator positivo para a lesão renal (ROUGHEAD *et al.*, 2022).

No presente estudo, os pacientes em uso de anfotericina B desoxicolato também fizeram uso concomitante de outros medicamentos que podem ter contribuído para a gravidade da lesão. Esta última, causada durante o tratamento com anfotericina desoxicolato B, é reversível, pois está associada ao uso do antimicrobiano. Esta nefrotoxicidade resulta na depleção de magnésio. A alteração na concentração de eletrólitos está entre as três principais reações adversas identificadas no estudo. Em relação a este antimicrobiano, é possível prevenir a lesão renal evitando o uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos e substituir a anfotericina B desoxicolato pela anfotericina b complexo lipídico quando possível. Também o uso de solução salina antes da infusão de anfotericina desoxicolato apresenta benefícios (WHO, 2011).

Assim como a anfotericina B desoxicolato, a vancomicina está entre os antimicrobianos mais frequentemente relacionados ao aparecimento de reações adversas, causando nefrotoxicidade. Este medicamento foi o principal antimicrobiano presente nos erros de medicação devido à prescrição incorreta da dose. Tal associação pode levar ao questionamento se a dose incorreta poderia ter contribuído para o acometimento renal, sendo neste caso um erro de medicação e não uma reação adversa esperada, já que a reação adversa a medicamento ocorre no uso de doses terapêuticas corretas.

Estudo prospectivo observacional que analisou problemas relacionados ao uso de medicamentos em pacientes com doenças infecciosas, identificou a vancomicina como o terceiro medicamento com maior problema durante seu uso. Este estudo identificou que 71% da sua amostra apresentou algum problema relacionado ao uso de antibiótico (BEKELE *et al.*, 2021).

Um dos fatores que contribuem para a resistência bacteriana frente ao uso da vancomicina, é a prescrição e administração da dose empírica de 1g a cada 12 horas independente do peso e características específicas do paciente (DEVABHAKTHUNI *et al.*, 2012). A prescrição individualizada da vancomicina considerando peso, função renal e outras características do paciente, contribui para a redução da toxicidade causada por este

medicamento. (AL-KOFIDE *et al.*, 2010). Pacientes idosos podem ter condições especiais como aumento de volume de distribuição e redução do clearance de creatinina, o que torna esta população ainda mais susceptível aos danos causados por medicamentos (SÁNCHEZ *et al.*, 2010; BARBER *et al.*, 2016).

Estudo realizado em 2018 aponta que 69% da amostra apresentava níveis séricos de vancomicina fora da faixa terapêutica (KABBARA *et al.*, 2018). No presente trabalho, dos pacientes que fizeram uso de vancomicina e que foi solicitado vancocinemia, 13,8% apresentaram resultado de vancocinemia dentro da faixa esperada. Um estudo transversal, retrospectivo, que avaliou pacientes internados no ano de 2019 e que fizeram uso de vancomicina, identificou a prevalência de dose abaixo da faixa terapêutica (ALZHRANI *et al.*, 2021).

Os aminoglicosídeos e a vancomicina são frequentemente utilizados em associação para terapias empíricas de septicemia, infecção nosocomial do trato respiratório, complicações em infecções no trato urinário e complicações intra-abdominais (ONG *et al.* 2017; ONG *et al.*, 2018). Seus principais eventos adversos são nefrotoxicidade, que é reversível após suspensão de seu uso, e ototoxicidade, sendo esta última não sempre reversível. Considerando o uso de vancomicina com o aparecimento de reação adversa (nefrotoxicidade), os dados apresentados no presente estudo corroboram com as informações apresentadas (HAZLEWOOD *et al.*, 2010; WELCH *et al.*, 2018).

Como uma maneira de reduzir os danos causados pela vancomicina faz-se necessário o monitoramento de sua dose. Também o monitoramento da função renal deve ser considerada como uma forma de identificar possível toxicidade frente ao uso do medicamento. A infusão estendida favorece a uma redução da nefrotoxicidade, além de diminuir chances de erro de medicação, visto a administração única do medicamento. No presente estudo não foi analisado o tempo de infusão dos antimicrobianos, portanto não é possível identificar a relação entre a nefrotoxicidade e velocidade de infusão.

A vancomicina, antimicrobiano que tem dose dependente do peso e precisa de ajuste pela função renal, uma vez que estas condições não são consideradas pelo médico prescritor, a dose prescrita pode ser incorreta. Estudo prospectivo observacional identificou que praticamente metade da sua amostra (51,6%) recebeu dose incorreta da vancomicina, e, corroborando com os resultados do presente trabalho, não foram considerados os pesos e função renal para cálculo de dose, utilizando em sua maioria a dose de 1g duas vezes ao dia (KABBARA *et al.*, 2018).

Estudo aponta a redução do uso inapropriado de vancomicina com a presença de farmacêutico clínico especializado em infectologia de 39% para 16,8% (JEFFRES *et al.*, 2007). Também é apontado em um estudo realizado em 2000 que a presença de restrição no uso de alguns antimicrobianos por instituições reduz de 59% para 30% o uso inapropriado da vancomicina (RICHARDSON *et al.*, 2000).

A nefrotoxicidade é a reação adversa predominante na presente pesquisa, logo, o evento adverso com dano moderado correspondeu a uma porcentagem expressiva de 48,8%. A nefrotoxicidade contribui para aumento de recursos (financeiros, estruturais e pessoal), além de maior tempo de permanência do paciente na instituição, ficando ele susceptível às infecções hospitalares. Uma análise retrospectiva identificou maior tempo de internação em pacientes com nefrotoxicidade, o que resultou também em custos maiores para a instituição (JEFFRES *et al.*, 2007).

A lesão renal pode atingir até 60% dos pacientes hospitalizados em UTI e a nefrotoxicidade é a terceira principal causa de lesão renal aguda, que vem se tornando mais crítica, uma vez que cerca de 20% dos pacientes críticos faz uso de drogas nefrotóxicas.

O AUR mais utilizado pela população de estudo foi a piperacilina + tazobactam. Uma das reações adversas esperada pelo uso deste medicamento é a diarreia, que foi a segunda reação adversa mais frequente identificada na pesquisa.

Uma vez que problema relacionado a medicamentos pode ser definido como qualquer problema envolvido na terapia medicamentosa, como dose incorreta e reações adversas na presente pesquisa, identificamos que 45,6% (140/307) da população de estudo apresentou algum problema relacionada ao uso de antimicrobianos, sendo que da população de estudo total 36,5% (112/307) sofreu algum incidente relacionado exclusivamente a AUR (PCNEF, 2020). Desta população de estudo, 2,7% (3/112) foi acometida por evento adverso relacionado a erro de medicação e 81,25% (91/112) por reação adversa. Como um mesmo paciente sofreu evento adverso relacionado tanto ao erro de medicação quanto a reação adversa, 83,0% (93/112) da população de estudo que sofreu algum incidente teve algum dano relacionado ao uso do antimicrobiano, o que representa que 30,3% (93/307) da população de estudo total sofreu no mínimo um evento adverso relacionado ao uso de AUR durante a internação no ano de 2020. Nossos resultados se aproximam dos valores encontrados no estudo de coorte retrospectivo realizado em 11 hospitais nos EUA que identificou que, aproximadamente, 25% dos pacientes hospitalizados sofreram algum evento adverso durante a hospitalização (BATES *et al.*, 2023).

Os erros de prescrição na atual pesquisa foram os principais erros de medicação identificados, representando 97,6% dos erros de medicação relacionados a AUR. Estudo

realizado pela Universidade de Gondar identificou a dose incorreta como o principal tipo de problema relacionado a medicamentos (SRIKANTH, 2017). Outro estudo identificou a dose incorreta como principal erro de medicação, sendo os antimicrobianos de uso sistêmico correlação com este incidente, já que 96,7% dos pacientes que tiveram, no mínimo, um incidente relacionado a medicamento, utilizaram antimicrobianos de uso sistêmico (BARCELÓ-VIDAL *et al.*, 2022).

Quando analisadas as notificações recebidas via gerenciamento de risco, identificamos um baixo número das mesmas relacionadas a AUR quando comparado com o número de incidentes identificados por busca ativa. As reações adversas foram notificadas quase três vezes mais (24) quando comparado com o número de notificações de erro de medicação (9) relacionado aos AUR. Este fato pode estar relacionado com uma das atividades dos farmacêuticos clínicos, que é a análise farmacoterapêutica. Neste momento, o farmacêutico clínico consegue identificar possíveis reações adversas registradas em prontuário e realiza a notificação no sistema de gerenciamento de risco. De qualquer forma, o número notificado ainda foi praticamente quatro vezes inferior ao número encontrado por busca ativa (80). Em ambas as formas de identificação dos incidentes, a vancomicina está entre os principais AUR relacionados a erro de medicação. E das 24 notificações de RAM realizadas, 10 eram relacionadas ao uso da vancomicina, sendo a nefrotoxicidade o principal evento adverso (10) registrado, corroborando também com o encontrado por busca ativa.

Diferente do que foi encontrado por busca ativa, falhas no processo de distribuição do medicamento para as enfermarias/UTI foram notificados. Tal tipo de incidente não foi identificado através do registro de prontuário.

Com esta análise das notificações realizadas, também podemos concluir que existe uma real subnotificação das falhas de processo relacionadas ao uso de AUR. Este problema é conhecido para as notificações voluntárias em serviços de saúde, podendo estar relacionada com diferentes fatores, ocultando a realidade em volta da segurança do paciente (ALVES *et al.*, 2017). A dificuldade no preenchimento do formulário de notificações é um fator real pontuado pelos colaboradores do HEAB, além disso, existe o medo de punição e retaliação pelos colegas de trabalho. Também a não devolutiva das notificações realizadas é apontada com um fator que influencia para a ocorrência da subnotificação (EDWARDS, 2012).

Considerando que a pesquisa contemplou os pacientes admitidos no ano de 2020, ou seja, no ano que foi declarado pandemia COVID-19 pela OMS, muitos médicos e equipe de enfermagem foram reposicionados no ambiente hospitalar. O HEAB, hospital onde a pesquisa foi conduzida, foi referência para pacientes COVID-19 durante a pandemia, e passou de 10

leitos de UTI para 20 leitos de UTI. Logo, profissionais de saúde que antes assistiam pacientes não críticos, passaram a trabalhar em UTI. O HEAB também é um hospital de ensino, portanto, conta com a rotatividade de residentes. Estes fatores pontuados podem ter favorecido para os erros de prescrição identificados na presente pesquisa.

Medidas como a liberação restrita de antimicrobianos também se mostram eficazes para a redução de falhas durante o uso destas medicações. Estas liberações estariam vinculadas a um programa de *stewardship*, com liberação por um farmacêutico clínico ou médico infectologista. Medidas educativas e elaboração de protocolos institucionais com referências bibliográficas atualizadas também seriam importantes estratégias de redução de incidentes relacionados ao uso de antimicrobianos, pois poderiam ser acessados pelos médicos e equipe assistencial sempre que necessário.

As seguintes limitações podem ser consideradas no estudo:

Primeiramente, considerando que a identificação de erros de medicação se deu por revisão de prontuário, falhas no momento da administração que não foram registradas não fizeram parte da pesquisa. Não foi levado em consideração o tempo de infusão dos antimicrobianos para erro de medicação ou relação com reação adversa. Visto a criticidade dos pacientes e o uso de mais de um antimicrobiano nefrotóxico, pode ser difícil afirmar a nefrotoxicidade como reação adversa de uma única medicação, de modo que a causalidade da RAM é difícil de ser confirmada, sendo esta uma importante limitação do estudo a ser considerada. Por fim, não foi considerado o período (dia, noite, final de semana e feriado) em que o erro de medicação ocorreu.

Embora ações para a segurança do paciente existam, elas vêm acompanhadas de novas tecnologias, como fármacos complexos que podem exigir uma preparação diferenciada ou ainda equipamentos que exigem uma capacitação específica pela equipe assistencial. Portanto, apesar de décadas da publicação que trouxe a segurança do paciente à tona, “Errar é Humano” publicada em 1999, ainda há falhas nos processos assistenciais que contribuem para a ocorrência de eventos adversos, prejudicando os pacientes, bem como a oneração de instituições de saúde. Em paralelo a isso, afeta aqueles pacientes que deixam de receber assistência à saúde por falta de leito, devido a um prolongamento de tempo de internação oriundo de eventos adversos durante a internação hospitalar.

Por fim, o uso de antimicrobianos mostra ser desafiador, visto o elevado número de prescrições incorretas na pesquisa, o que ressalta a importância do acompanhamento da farmácia clínica e capacitação multiprofissional quanto ao uso de antimicrobianos e contribuir, diretamente, para a redução da resistência bacteriana.

6. CONCLUSÃO

Os resultados aqui apresentados indicam que erros de medicação e reações adversas são problemas frequentemente associados ao uso de antimicrobianos, com potencial repercussão negativo para a saúde em níveis individual e coletivo.

Embora a maioria dos erros de medicação não causou dano ao paciente, esta estava relacionada, principalmente, com a prescrição inadequada dos antimicrobianos. Por outro lado, praticamente metade das reações adversas identificadas foram classificadas como dano moderado, o que pode ter contribuído para a oneração de recursos dispensados pela instituição de saúde.

Essas constatações reforçam a importância de ações educativas e programas de *stewardship* nas instituições hospitalares para a promoção do uso racional de antimicrobianos, pois, além de prevenir eventos adversos e, conseqüentemente, reduzir gastos desnecessários e tempo de permanência do paciente na instituição de saúde, atuam concretamente na prevenção quaternária, o que permite uma experiência do paciente positiva, uma assistência segura durante sua internação e a redução de desperdícios em cuidados de saúde.

O acesso a saúde é um direito de todos e este deve vir acompanhado de uma assistência segura.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC n. 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as boas práticas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Brasília, DF: Anvisa, 2020

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Brasil. **Antimicrobianos: base teórica e uso clínico.** Disponível em <https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo1/conceitos.htm> Acesso em 25 set. 2022.

AL-KOFIDE, H. *et al.*, Pharmacokinetics of vancomycin in adult cancer patients. **J. Oncol. Pharm. Practice**, vol 16, p. 245–250, 2010.

ALVES, M.F.T, *et al.* Motivos para a não notificação de incidentes de segurança do paciente por profissionais de saúde: revisão integrativa. **Ciênc. Saúd. Colet.** Rio de Janeiro, 2017.

ALZHRANI, A.M. *et al.*, Causes of vancomycin dosing error; problem detection and practical solutions; a retrospective, single-center, cross-sectional study. **Saudi Pharmaceutical Journal**, vol 29, p. 616-624, 2021.

ANGAMO, M.T. *et al.* Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalizations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. No Title. **Drug Saf**, vol. 39, p. 847–57, 2016.

BARCELÓ-VIDAL, J., *et al.*, Drug-related problems in patients admitted for SARS-CoV-2 infection during the COVID-19 pandemic. **Front. Pharmacol.** 13:993158. DOI: 10.3389. 2022.

BASU, S. *et al.* Antibiotic prescribing behavior among physicians: ethical challenges in resource-poor settings. **J Med Ethics Hist Med**, vol. 11, p. 5, 2018.

BATES, D.W., *et al.* Incidence of adverse drug events and potential adverse drug event: implications for prevention. ADE Prevention Study Group. **JAMA**, vol 274, n 1, p 29-34, 1995.

BATES, D.W., *et al.* Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. **Kidney Int.** 60:1452, 2001.

BATES, M.D., *et al.* The Safety of Inpatient Health Care. **N Engl J Med**, vol. 388, p. 142-153. DOI: 10.1056/NEJMsa2206117. 2023.

BEKELE, F. *et al.* Drug-related problems among patients with infectious disease admitted to medical wards of Wollega University Referral Hospital: Prospective observational study. **SAGE Open Medicine**, vol. 9, p. 1–8, DOI: 10.1177/2050312121989625, 2021.

BELKINA, T., *et al.* Antibiotic use and knowledge in the community of Yemen, Saudi Arabia, and Uzbekistan. **J Infect Dev Ctries**, vol. 8, p. 424–429, 2014.

BHAGAVATHULA, A.S., *et al.*: Assessment of Drug Related Problems and its Associated Factors among Medical Ward Patients in University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia: A Prospective Cross-Sectional Study. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**, v. 8, n1, 2017.

BIRARRA, M.K., *et al.* Assessment of drug-related problems in pediatric ward of Zewditu Memorial Referral Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. **Int J Clin Pharm**, vol. 39, n. 5, p. 1039–1046, 2017.

CAMARGO, A.L. *et al.* Adverse Drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, p.143-149, 2006.

CARIZIO, F.A.M. **Reações adversas a medicamentos: incidência e fatores de risco em idosos internados em um centro de terapia intensiva.** 2019. Tese (Doutorado em Medicamentos e Cosméticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

COLLIGNON, P., *et al.* One health—its importance in helping to better control antimicrobial resistance. **TropicalMed**, vol. 4, p. 22, 2019.

DAVIES, J., *et al.* Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiol Mol Biol Rev**, vol 74, p. 417–433, 2010.

DEVABHAKTHUNI, S., *et al.* Evaluation of vancomycin dosing and monitoring in adult medicine patients., **Hospital Pharmacy**, vol 47, p. 451–459, 2012.

DE WET, C.; BOWIE, P. Screening electronic patient records to detect preventable harm: a trigger tool for primary care. **Quality in primary care**, v. 19, n. 2, p. 115–125, 2011.

EBIOWEI, S. F., *et al.* Assessing Antimicrobial Resistance, Utilization, and Stewardship in Yemen: An Exploratory Mixed-Methods Study. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, vol. 105, n. 5, p. 1404–1412. DOI:10.4269/ajtmh.21-0101, 2021.

EDWARDS, R. An agenda for UK clinical pharmacology pharmacovigilance. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 73, n. 6, p. 979–982, 2012.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA (EUA). National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; Board on Global Health; Committee on Improving the Quality of Health Care Globally. **Crossing the global quality chasm: improving health care worldwide**. Washington (DC): National Academies Press; 2018.

FALAGAS, M.E., *et al.* Continuous versus Conventional Infusion of Amphotericin B Deoxycholate: a meta-analysis. **PlosOne**, vol. 8: e77075. 2013.

FEDERICO, F. Preventing harm from high-alert medications. **Jt Comm J Qual Patient Saf**, vol. 33, p. 33:537-42, 2007.

FRANGIOTI, M.A.C. *et al.* Análise do impacto da pandemia de COVID-19 no consumo hospitalar de antimicrobianos. **Revista Eletrônica Qualidade HC**, vol 2, p. 40-46, 2021.

GASPAR, G.G., *et al.* Avaliação pré e pós-COVID-19 da suscetibilidade aos antimicrobianos para infecções associadas à saúde na unidade de terapia intensiva de um hospital terciário. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 54. DOI: 10.1590/0037-8682-0090-2021, 2021.

GELCHU, T. *et al.* Drug therapy problems among patients with cardiovascular disease admitted to the medical ward and had a follow-up at the ambulatory clinic of Hiwot Fana Specialized University Hospital: the case of a tertiary hospital in eastern Ethiopia. **SAGE Open Med**, vol. 7:2050312119860401.2019.

HANDLER, S.M. *et al.* Identifying Modifiable Barriers to Medication Error Reporting in the Nursing Home Setting. **J Am Med Dir Assoc**, vol. 8, p. 568–574, 2007.

HARBARTH, S. *et al.* The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. **Am J Med**. 111:528. 2001.

HARTMAN. *et al.* Effect of a multifaceted antibiotic stewardship intervention to improve antibiotic prescribing for suspected urinary tract infections in frail older adults (ImpresU): pragmatic cluster randomised controlled trial in four European countries **BMJ**, vol 380 :e072319, 2023.

HAZLEWOOD, K.A., *et al.* Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? **Am J Med**. 123:182.e1, 2010.

HUTTNER, B., *et al.* Covid-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! **Clinical Microbiology and Infection**, vol 26, n.7, p. 808-801, 2020.

JACOB, W.F., *et al.* Anatomia e fisiologia do envelhecimento. In: Atheneu, editor. **Geriatría: Fundamentos, Clínica e Terapêutica**. São Paulo; p. 31-40, 2000

JEFFRES, M.N., *et al.* A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care associated methicillin resistant staphylococcus aureus pneumonia. **Clin Ther**, vol. 29, p. 1107-1115, 2007.

JESUS, I.S. *et al.* Eventos adversos associados a antimicrobianos em um hospital público. **Revista Eletrônica de Farmácia Eletronc Journal of Pharmacy**. doi 10.5216/ref.v15ie.45949, 2018.

KABBARA, W. K., *et al.* Prospective evaluation of vancomycin therapeutic usage and trough levels monitoring. **J Infect Dev Ctries** vol.12, n.11, p. 978-984. DOI:10.3855/jidc.9800. 2018.

KIMERA, Z.I., *et al.* Antimicrobial use and resistance in food-producing animals and the environment: an African perspective. **Antimicrob Resist Infect Control**, vol. 9, p.37, 2020.

LANGFORD, B. J., *et al.* Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, vol. 27, 520e531. 2021.

LANIADO-LABORIN, R., CABRALES-VARGAS, M.N. Amphotericin B: side effects and toxicity. **Rev Iberoam Micol**, vol. 26, p. 223–27, 2009.

MAZZEO, F. *et al.* Hospital-based intensive monitoring of antibiotic induced adverse events in a university hospital. **Pharmacol Res**, vol 51, p 269-74, 2004.

MIASSO, A.I., *et al.* The medication preparation and administration process: problem identification in order to propose improvements and prevent medication errors. **Rev Lat Am Enfermagem**, vol. 14, p. 354–63, 2006.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. **Crossing the Global Quality Chasm: Improving Health Care Worldwide**. Washington, DC, 2018. Disponível em <<https://doi.org/10.17226/25152>>. Acesso em 16 jul. 2021.

NWOKIKE, J., *et al.* Medicines quality assurance to fight antimicrobial resistance. **Bull World Health Organ**, vol. 96, p. 135–137, 2018.

OLESEN, S.W., *et al.* The distribution of antibiotic use and its association with antibiotic resistance. **eLife**, vol. 7:e39435, 2018.

OLIVEIRA, A. C., *et al.*, Infecção hospitalar em unidade de tratamento intensivo de um hospital universitário brasileiro. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Minas Gerais, p. 1-8, 2010.

ONG, D.S.Y., *et al.*, Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. **Clin Infect Dis**; 64:1731. 2017.

ONG, D.S.Y., *et al.*, Is a randomized trial of a short course of aminoglycoside added to β -lactam antibiotics for empirical treatment in critically ill patients with sepsis justified? **Clin Microbiol Infect**; 24:95, 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **A resistência de antimicrobianos, acelerada pela pandemia COVID-19**. Informe de política. Novembro, 2021. Disponível em <
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55936/OPASCDEAMRCOVID19220006_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em 11 jun. 2023 .

PEREZ, M., *et al.* Analysis of clinical pharmacist interventions in the COVID-19 units of a French University hospital. **Eur. J. Hosp. Pharm**, v. 29, e30–e35. DOI:10.1136/ ejhpharm-2020-002542. 2021.

PHARMACEUTICAL CARE NETWORK EUROPE FOUNDATION. Classification for drug-related problems revised V 9.1. Netherlands: PCNEF, p.2, 2020.

RAO, G. G., *et al.* Improving the efficacy of essential oils as antimicrobials in foods: mechanisms of action. **Annual Review of Food Science and Technology**, vol. 10, n.1, p. 365-387, 2019.

REIS, A.M.M. *et al.* Errors in medicine administration - profile of medicines: knowing and preventing. **Acta Paul Enferm**, vol 23, p. 181-6, 2010.

RICHARDSON, L.P., *et al.* Effectiveness of vancomycin restriction policy in changing the prescribing patterns of house staff. **Microbial Drug Resistance**, vol. 6, p. 327-330, 2000.

ROUGHEAD, E. E., *et al.* Medicine-Induced Acute Kidney Injury Findings from Spontaneous Reporting Systems, Sequence Symmetry Analysis and a Case–Control Study with a Focus on Medicines Used in Primary Care. **Drug Safety**, vol. 45, p. 1413–1421, 2022.

ROZICH, J.D. *et al.* Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. **Qual Saf Health Care**, vol 12, p. 194-200, 2003.

RYBAK, M., *et al.*, Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of

- America, and the society of infectious diseases pharmacists. **Am J Health-Syst Pharm**, vol. 66, p. 82-98, 2009.
- SÁNCHEZ, J.L. et al., Population pharmacokinetics of vancomycin in adult and geriatric patients: Comparison of eleven approaches. **Int. J. Clin. Pharmacol. Ther**, vol. 48, p. 525–533, 2010.
- SANTOS, G.A.S. et al. Mortalidade e internações hospitalares por intoxicações e reações adversas a medicamentos no Brasil: análise de 2000 a 2014. **Cad. Saúde Pública**. Vol 34:e00100917. 2018.
- SANTOS, L., et al. Medicamentos na Prática da Farmácia Clínica. **Artmed Editora**. ISBN 8582710011, ISBN 9788582710012. 1117p. 2013.
- SILVA, A.E.B.C. et al, Eventos adversos a medicamentos em um hospital sentinela do Estado de Goiás. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, vol, 19, n 2, 2011.
- SILVA, I.P., et al. Perfil de prescrições de medicamentos para o tratamento da Covid-19 no Hospital Geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia, **Research, Society and Development**, ISSN 2525-3409, v. 10, n. 15, e123101522698, 2021
- SLAWOMIRSKI, L. et al. The economics of patient safety: strengthening a value-based approach to reducing patient harm at national level. **OECD Health Working Papers**, n 96. Paris. 2017. Disponível em <<https://doi.org/10.1787/5a9858cd-en>>. Acesso em 25 set. 2022.
- SRIKANTH A. Assessment of drug related problems and its associated factors among medical ward patients in University of Gondar Teaching Hospital, Northwest Ethiopia: a prospective cross-sectional study. **J Basic Clin Pharm**, vol. 8: S016-S021, 2017.
- STEWART, M. et al. Medicina centrada na pessoa: transformando o método clínico. **Artmed**, Porto, 2010.
- TEIXEIRA, R. A., et al. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: a systematic review of qualitative studies. **Int J Antimicrob Agents**, vol. 41, p. 203–212, 2013.
- VAN BOECKEL, T.P., et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. **Science**, 365: eaaw1944, 2019.
- VLAHOVIC-PALCEVSKI, V. et al., Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. **Eur J Clin Pharmacol**, vol 56, p. 97-101, 2000.
- ZHOU, D., et al. COVID-19: uma recomendação para examinar o efeito da hidroxicloroquina

na prevenção da infecção e progressão. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, vol. 75, n. 7, p. 1667-1670. DOI 10.1093. 2020.

WEI, W. *et al.* Limited Role for Antibiotics in COVID-19: Scarce Evidence of Bacterial Coinfection, **medRxiv**, p.2020-06, 16.20133181, 2020.

WELCH, H.K., et al. **Drug-Associated Acute Kidney Injury Identified in the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database.** *Pharmacotherapy*, 38:785; 2018.

WILLIAMS, C.M. Using Medications Appropriately in Older Adults. **American Family Physician**, vol. 66, n. 10, p. 1917-24, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety.** Geneva [Switzerland]: WHO, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rapid advice: Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children.** Geneva [Switzerland]: WHO; 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance.** Geneva, Switzerland: WHO, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO launches global effort to halve medication-related errors in 5 years.** Genebra: WHO. 2017. Disponível em <<https://www.who.int/news/item/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>> Acesso em 24 de jan. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The third WHO Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm.** Genebra: WHO. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The 2019 WHO AWaRe Classification of Antibiotics for Evaluation and Monitoring.** Geneva, Switzerland: WHO, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **Preventing the COVID-19 pandemic from causing an antibiotic resistance catastrophe.** Europa, v. 1, n. 1, p. 1-1, 2020. Disponível em:< <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/news/news/2020/11/preventing-the-covid-19-pandemic-from-causing-an-antibiotic-resistance-catastrophe>>. Acesso em: 20 mai. 2021.

7. ANEXOS

ANEXO A

Ferramenta de coleta de dados

Registro	Idade	Sexo	Cor	Comorbidades prévias? Quais?	Tempo de internação	Covid positivo?	ATB prescritos	Vancocinemia? Resultado	RAM? Qual?	ATB relacionado	Local RAM	EM? Qual?	ATB relacionado	Local EM

Legenda:

ATB= antibióticos

Vancocinemia= quando prescrito vancomicina

RAM= reação adversa a medicamento relacionada a antimicrobiano identificada

EM= erro de medicação relacionado a antimicrobiano identificado

Local= enfermaria ou UTI onde o EM ou RAM ocorreu

ANEXO B

Os dados coletados foram transferidos para planilha eletrônica no Excel® considerando os seguintes códigos:

Sexo	
Masculino	0
Feminino	1
Cor	
Branco	0
Preto	1
Outros	2
Grau de Dano	
Nenhum	0
Leve	1
Moderado	2
Grave	3
Óbito	4
Local do erro de medicação ou reação adversa a antimicrobiano	
UTI	1
Enfermaria	0
COVID positivo; Comorbidades prévias; Erro de medicação relacionado a antimicrobianos; Reação adversa relacionada a antimicrobiano	
Sim	1
Não	0
Sinalização se antimicrobiano foi ou não prescrito	
Sim	1
Não	0
Representação de cada antimicrobiano	
aciclovir	1
amicacina	2
amoxicilina	3
amoxicilina + clavulanato	4
ampicilina	5
anfotericina B complexo lipídico	6

anfotericina B desoxicolato	7
anidulafungina	8
azitromicina	9
benzilpenicilina potássica	10
cefalexina	11
cefazolina	12
cefepime	13
ceftazidima	14
ceftriaxona	15
ciprofloxacino	16
claritromicina	17
clindamicina	18
ertapenem	19
fluconazol	20
ganciclovir	21
gentamicina	22
itraconazol	23
levofloxacino	24
linezolida	25
meropenem	26
metronidazol	27
norfloxacino	28
oseltamivir	29
oxacilina	30
piperacilina-tazobactam	31
polimixina B	32
sulfadiazina	33
sulfametoxazol-trimetoprima	34
tigeciclina	35
vancomicina	36

ANEXO C
Aprovação pelo CEP



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Identificação de erros de medicação e eventos adversos relacionados ao uso de antimicrobianos e seu impacto clínico em um hospital de ensino: um estudo descritivo

Pesquisador: MARILIA AMARAL COSTA FRANGIOTI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48508821.5.0000.5440

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.826.658

Apresentação do Projeto:

Eventos adversos relacionados aos erros de medicação e reações adversas a medicamentos são importantes problemas de saúde pública, uma vez que estão associados ao prolongamento de tempo de internação hospitalar, maior oneração de custos e morbimortalidade. Os antimicrobianos representam uma classe relevante de medicamentos que têm sido frequentemente associados à ocorrência de eventos adversos, o que pode contribuir para a resistência bacteriana, indo muito além de um problema individual, pois pode ser disseminada entre a população.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever a ocorrência de erros de medicação e reações adversas a medicamentos, bem como seus possíveis danos relacionados ao uso de antimicrobianos em um hospital público.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Apresenta riscos mínimos.

Benefícios: Considerando que a identificação de erros de medicação, eventos adversos e reações adversas contribuem para a melhoria dos processos, garante-se, portanto, uma maior qualidade na assistência ao paciente, bem como sua segurança e maior qualidade nos cuidados prestados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo farmacoepidemiológico observacional e descritivo de amostra de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



**USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP -**



Continuação do Parecer: 4.826.658

conveniência, uma vez que serão analisados os eventos adversos notificados em um hospital no interior do estado de São Paulo através de um sistema de notificação já existente no local de estudo, além da realização de busca ativa de eventos adversos pela análise de prontuários para os pacientes que fizeram uso de antimicrobianos classificados como “antimicrobianos de uso restrito” pela instituição no período de 2020 e 2021.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e esclarecido, por se tratar de análise de fonte secundária de dados

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1681922.pdf	25/06/2021 09:16:14		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_cep.pdf	25/06/2021 09:14:24	MARILIA AMARAL COSTA FRANGIOTI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	25/06/2021 09:12:35	MARILIA AMARAL COSTA FRANGIOTI	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_cep.pdf	25/06/2021 09:12:14	MARILIA AMARAL COSTA FRANGIOTI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	aprovacaoUPCcarimbada.pdf	25/06/2021 09:11:36	MARILIA AMARAL COSTA FRANGIOTI	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DE RIBEIRÃO
PRETO DA USP -



Continuação do Parecer: 4.826.658

Orçamento	orcamento.pdf	01/06/20 21 15:55:55	MARILIA AMARAL COSTA FRANGIOTI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.pdf	22/03/20 21 11:32:55	MARILIA AMARAL COSTA FRANGIOTI	Aceito
Declaração de concordância	AceiteHospitalEstadual.pdf	04/03/20 21 10:48:02	MARILIA AMARAL COSTA FRANGIOTI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 05 de Julho de 2021

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

8. APÊNDICE

Identification of antimicrobials related to medication errors and adverse drugs reactions when administered to hospitalized patients during the Covid-19 pandemic: a cross-sectional pharmacoepidemiological study

Abstract:

Background: The coronavirus pandemic declared by the World Health Organization has contributed to the indiscriminate use of antimicrobials (AMs). **Aim:** This study aimed to elucidate the AMs most frequently associated with medication errors (ME) and adverse drug reactions (ADRs) when prescribed and dispensed to hospitalized patients.

Methods: This was a cross-sectional pharmacoepidemiological study. We retrospectively evaluated the medical records of admitted patients who received AMs considered restricted by the study facility in 2020 to identify possible ME and ADRs. Data were analyzed using the STATA program. We applied univariate (two-tailed Fisher's exact test) and multivariate (logistic regression model) analyzes to investigate potential risk factors for ME and ADRs.

Results: Among 307 patients included, 21,7% (71/307) experienced at least one ME, while 19,9% (61/307) experienced one or more ADR. The main restricted AM involved in ME were vancomycin, amphotericin B-deoxycholate and tigecycline. The principal ADR identified was nephrotoxicity. Amphotericin B-deoxycholate, amphotericin B complex lipidico and vancomycin were the main restricted AM associated with ADRs. Most patients did not experience injury from ME. 30,3% (93/307) experienced at least one adverse event related to AM. On the multivariable analysis, ME was independently associated with chronic obstructive pulmonary disease (OR:0.36; 95%CI: 0.13 – 1.03), number of comorbidities (OR: 4.38; 95%CI: 0.975 – 19.684), and the number of AM prescribed (OR:1.705; 95%CI:1.35 – 2.14). ADR was independently associated only with the number of AM prescribed (OR: 2.328; 95%CI: 1.798 – 3.014).

Conclusions: During the pandemic period, more than a quarter admitted patients experienced at least one adverse event associated with AM prescriptions. Our findings highlight the clinical relevance of AM stewardship programs in the acute-care hospital setting.

Introduction

Excessive diagnostic and therapeutic interventions represent a risk to patients. Process failures involving medications (e.g., prescribing, indication, and treatment duration) are monitored using pharmacovigilance, which is defined as "activities related to preventing, identifying, understanding and evaluating adverse events or any problems related to the use of medicines"[1].

Adverse events (AEs), in turn, are defined as unnecessary damage/harm not related to the evolution of the underlying disease in the patient [2]. These AEs can be preventable (generally related to process failure) or are unavoidable (harm that occurs despite the correct use of medication). It is estimated that 10% of people admitted to hospitals experience at least one AE during their period of hospitalization in high-income nations, of which 50% are possibly preventable [3]. In general, AEs occur due to the omission of processes, which may be related to self-confidence and work overload. Medication errors (ME) are the main preventable AEs. These are related to the steps associated with supplying/delivering the drug to the patient, such as prescribing, dispensing, and administration [4]. An adverse drug reaction (ADR) is defined by the World Health Organization (WHO) as injury that occurs to the patient using the drug at the normal therapeutic, prophylactic, or diagnostic dose [5]. Every ADR is an AE; however, not every AE is an ADR. A study conducted in a public hospital in São Paulo found that half of the ADRs that presented in patients during hospitalization were possibly related to administration of opioids and antimicrobials [6]. It is important to note that older people, due to physiological changes, use multiple medications for chronic diseases, among other factors, and patients admitted to the intensive care unit (ICU) have an increased risk of developing ADRs and experiencing ME [7,8].

In Brazil, the drugs most commonly associated with ME are those used for the cardiovascular system, nervous system, alimentary tract and metabolism, and antibiotics [9]. Antimicrobials

(AMs) are a class of drugs that can inhibit multiplication or facilitate the death of bacteria, fungi or viruses. They are pharmacological agents that not only affect the patient but also the hospital environment by altering the microbial ecology; therefore, the indiscriminate use of this class contributes to bacterial resistance [10]. Studies have shown that the cost of AMs in a hospital environment represents up to 50% of the total value of all medicines. In addition, it is estimated that approximately 30%–50% of prescriptions involving AMs are inadequate, which contributes to the emergence of AE, increased costs, morbidity and mortality, and microbial resistance [11]. The rational use of AMs involves drug prescription only when necessary, with adequate treatment time, dose optimization, correct class selection, and route of administration. This in turn maximizes the therapeutic effectiveness of these agents, reducing costs and the occurrence of AE [10]. Although microbial resistance is inevitable, proper use of AMs slows its spread and reduces harm to patients and the population at large [12].

The coronavirus pandemic declared in 2020 by the WHO contributed to immense unexpected pressure on the health system. Consequently, this contributed to the indiscriminate use of AMs which has allowed for the dissemination of microbial resistance [13,14]. To this end, the WHO cautioned the global population about the exacerbated use of AMs. In addition, at the height of the pandemic, there was an increase in self-medication by the public in an attempt to control or prevent the effects of the virus, practices which can cause unnecessary harm to the user. In this regard, it is important to mention quaternary prevention, which aims to protect users against harm related to unnecessary interventions through person-centered care [15].

Because ADRs, ME, and bacterial resistance are important public health problems, the identification of AMs associated with these complications is necessary to define so as to implement strategies to mitigate patient harm.

Aim

This study's aim was to describe the main ME and ADR associated with the use of AM and the AM most frequently related to these incidents when prescribed and dispensed to hospitalized patients in a public hospital, and investigate potential risk factors for ME and ADRs.

Ethical approval

The present study was authorized on July 5, 2021 for execution by the Institutional Review Board (University Hospital of Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo). Due to its nature that involved the use of secondary source data, the request to waiver informed consent was granted (process 4.826.658/2021).

Methods

This was a cross-sectional pharmacoepidemiological study. We analyzed the medical records of patients who used AMs considered to be of restricted use by the institution in question. This study was conducted by collecting secondary data from the Américo Brasiliense State Hospital (HEAB), located in the interior of the state of São Paulo. HEAB is a public hospital of medium complexity, with exclusive care provided by the Unified Public Health System. The hospital beds are divided between a clinical stabilization room and clinical, surgical, and intensive care inpatient units. At the height of the coronavirus pandemic, the hospital was the first regional reference for hospitalizations of infected patients in the central region of Regional Health Department III, Araraquara.

During the data collection period (2020), the following AMs were classified as AMs for restricted use by the health care-related Infection Control Service (SCIH) because of their wide spectrum of action and high cost. The use of these AMs was closely tied to recommendations and indications by infectologists:

amphotericin B lipid complex, amphotericin B deoxycholate, anidulafungin, ertapenem, fluconazole, linezolid, meropenem, piperacillin and tazobactam, polymyxin B, tigecycline and vancomycin.

The study population consisted of all admitted patients who had been prescribed ARU from January 1 to December 31, 2020. ME and ADR related to any AM were evaluated. The subjects analyzed were those who had received a prescription and used at least one AMs for restricted use.

As inclusion criteria, it was considered all patients admitted to the HEAB who used at least one AMs for restricted use. If the same patient were admitted at different times in 2020, only the first admission - if they used at least one ARU - was considered.

Medical prescriptions, laboratory tests, medical records and other procedures that were associated with the selected patients were analyzed from January 1 to December 31, 2020.

The following trigger tools were used to guide possible incidents: creatinine, use of antihistamine, vancomycin, amikacin and gentamicin, and results of vancokinemia.

The prescribed dose and ADRs was checked using the UPTODATE database and the type of AE was classified according to the WHO classification. The data collection tool was composed of demographic and clinical variables (age, sex, skin color, length of stay, comorbidities, Covid-19, local where the EM and/or ADR occurred) and drug therapy variables (antimicrobials prescribed, EM and ADRs identified, whether or not vancokinemia was requested when applicable and results obtained).

The collected data were stored in an Excel® spreadsheet and transferred for the STATA program for descriptive analysis, that is presented in Tables 3 and 4, and for correlation test using Fisher test. All statistical tests were two-tailed. The independent variables were age and sex, and effect sizes were expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI). The criteria of use of these variables was based on rational logic and related to the p-value identified and statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Following an analysis of patients who administered at least one ARU, 307 subjects were obtained, of which 20,9% (64/307) had been diagnosed with COVID-19.

The sample was mostly male (193/307), white (207/307), and had comorbidities (284/307). The average hospitalization period was 16 days, with an average use of three AMs and a mean age of 64 years. A total of 23.1% (71/307) of patients experienced at least one ME, while 19.9% (61/307) minimally experienced an ADR. A total of 6.5% (20/307) of the subjects developed ADRs and experienced ME. The total number of ME identified in the analyzed sample was 83, while the total number of ADRs was 80. The average hospitalization period in the sample that had at least one ME related to restricted AM was 20 days, with an average use of two AMs and a mean age of 65 years. Most of these patients had comorbidities (69/71) and were male (44/71). Those who had at least one ADR had an average length of stay of 23 days, with an average use of two restricted AMs and an average age of 61 years (table 1). Most of them also had previous comorbidities (39/61) and were male (41/61).

Using multivariable analysis, there was a borderline association between the variables number of comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with the ME related to the use of AM, however, while the number of comorbidities was identified as a risk factor (OR: 4.383; 95%CI: 0.975 – 19.684), COPD was identified as a protective factor (OR:0.362; 95%CI: 0.1271 – 1.032) for ME related to AM use, as shown in table 1 and 2.

Table 1: Association between age, number of comorbidities and number of antimicrobials, color, sex, COVID-19, and HIV in use with medication error and adverse reaction related to the use of antimicrobials.

Variable	Medical errors (ME)			Adverse Drug reactions (ADR)				
	Median	Patient that experienced at least one ME (IQR)	Patient that experienced any ME (IQR)	<i>p</i> *	Median (IQR)	Patient that experienced at least one ADR (IQR)	Patient that experienced any ADR (IQR)	<i>p</i> *
Age	65 (28-89)		63 (17-97)	0.5382	64 (22-90)	64 (17-97)		0.67
Number of comorbidities	2 (0-5)		2 (0-6)	0.049	2 (0-5)	2 (0-6)		0.3894
Number of AM	2 (1-6)		1 (1-5)	<0.001	2 (1-6)	1 (1-5)		<0.001
Color	---		---	0.980	---	---		0.626
Sex	---		---	1.000	---	---		0.366
COVID-19	71,88% (18/64)		28,12% (46/64)	0.753	31,25% (20/64)	68,75% (44/64)		0.687
HIV	40,91% (9/22)		59,09% (13/22)	0.135	54,55% (12/22)	45,45% (10/22)		0.014

IQR: Interquartile range; *Wilcoxon (Mann-Whitney) test.

In this analysis, there was no association between the variable COVID 19 and the onset of ADRs or ME ($p > 0.05$), as well as there was no association between the color variable and ME ($p > 0.05$). On the other hand, there was a correlation between the number of AM in use by the patient and the ME, as well as the appearance of ADRs (OR: 1.705; 95%CI: 1.35 – 2.14 and OR: 2.328; 95%CI: 1.798 – 3.014, respectively) (table 2).

Table 2: Relation between DPOC, number of comorbidities and number of antimicrobials prescribed with the appearance of medication errors and adverse reactions related to the use of antimicrobials.

Variables	Sample that experienced at least one ME			Sample that experienced at least one ADR		
	Odds Ratio	p	95 % CI	Odds Ratio	p	95 % CI
Number of AM	1.705	0.000	1.35 – 2.14	2.328	0.000	1.798 – 3.014
Number of comorbidities	4.383	0.054	0.975 – 19.684	--	--	--
DPOC	0.362	0.057	0.1271 – 1.032	--	--	--

ME: medical error; ADR: adverse drug reaction; CI: confidence interval; AM: antimicrobial; DPOC:

The main AMs involved in ME were as follows: vancomycin (41/136) > amphotericin B deoxycholate (2/16) > tigecycline (2/16). A total of 97,6% (81/83) ME were associated with the wrong prescription of AM and 2,4% (2/83) were associated with inadequate administration of AM. As a wrong prescription it was identified that the AM dose prescription was not related to the weight, clearance or vancokinemia. The ME associated with the identified AMs are summarized in Table 3.

Table 3 Antimicrobials involved in medication errors and related frequency

AM	Number of ME identified	Number of patients who used the AM	Frequency of ME related to each AM (%)
vancomycin	48	136	35,3
amphotericin B desoxycolate	2	16	12,5
tigecycline	2	16	12,5
piperacillin + tazobactam	17	155	11
fluconazole	3	38	7,9
meropenem	10	139	7,2
polymyxin B	1	38	2,6

AM= antimicrobial; ME: medication errors

Among the identified ME, 96,4% (80/83) were classified as no harm events, 2.4% (2/83) as slight damage AEs, and 1.2% (1/83) as moderate damage AEs. Of the total ADRs identified, 50% (40/80) were classified as AEs with slight damage, 48,8% (39/80) as moderate damage, and 1.2% (1/80) as severe damage. ADRs occurred in 53.7% (43/80) of ICU patients and 46.3% (37/80) of ward patients. As shown in Table 4, the main ADRs identified were nephrotoxicity (42.2%), diarrhea (22.5%), and alterations in electrolytes (12.5%).

Table 4 Frequency of identified adverse drug reactions

ADR	N	Frequency (%)
Nephrotoxicity	34	42,2 (34/80)
Diarrhea	18	22,5 (18/80)
Electrolyte disorders	10	12,5 (10/80)
Pharmacodermia	9	11,3 (9/80)
Hepatic disorders	3	3,8 (3/80)
Colite pseudomembranosa	2	2,5 (2/80)
Neutropenia	1	1,3 (1/80)
Hypotension	1	1,3 (1/80)
Peripheral polyneuropathy	1	1,3 (1/80)
Hypothermia	1	1,3 (1/80)

Total	80	100
--------------	-----------	------------

ADR= adverse drug reactions

The main AMs related to ADRs, considering the number of patients that used it, were amphotericin B desoxycholate (11/16), amphotericin B lipid complex (3/7), and vancomycin (33/136). In this study, ADRs related to one AM and not to their association were considered.

The ADR associations with the above-mentioned AMs are presented in Table 5.

Table 5 Antimicrobials involved in ADR and related frequency

AM	Number of identified ADRs	Number of patients who used the AM	Frequency of ADR related to each AM (%)
amphotericin B desoxycholate	11	16	68,7
amphotericin B lipid complex	3	7	42,8
vancomycin	33	136	24,3
piperacillin + tazobactam	24	155	15,5
anidulafungin	1	9	11,1
tigecycline	1	16	6,2
polymyxin B	2	38	5,3
meropenem	4	139	2,9
fluconazole	1	38	2,6

AM= antimicrobial; ADRs= adverse drug reactions

Discussion

Key findings

The results revealed that the main AM related to the ME is vancomycin and the main AM related to the ADR is amphotericin B desoxycholate. The most medication errors were related to the dose of antimicrobials and nephrotoxicity was the identified main adverse reaction. It was not identified any relation between the patient color and ME, sex and patient COVID-19 with ME and ADR. It was revealed that patients with COPD had less chance to ME when compared to other comorbidities. The number of comorbidities and number of restricted AM contributed to ME. The number of restricted AM contributed only to ADR. Finally, more than a quarter admitted patients experienced at least one adverse event associated with AM prescriptions.

Strengths and Weaknesses

The strengths of this study are that all sample's medical records were analyzed, even if there were none of the trigger tools in order to find some ME and/or ADR. The main highlight is the fact that 30,3% of patients suffer at least one adverse event related to restricted AM. The results show that medication errors and adverse drug reactions are common problems associated with the use of antimicrobials, with a potential negative impact over the individual and public health. The main limitation of this study relates to its retrospective design. Considering that medication errors were identified by reviewing medical records, failures at the time of administration that were not recorded were not part of the research. And given the criticality of patients and the use of more than one nephrotoxic AM, it was difficult to associate nephrotoxicity as an ADR of a single agent.

Interpretation

In the present study, the mean age of the patients who experienced a ME or an ADR during their hospital stay was 65 and 64 years, respectively. Although older people are at a higher risk

for ME related to incorrect dosing given the need to adjust for age and due to physiological changes, they are at greater risk of developing ADRs, our results were unrelated to ME, ADRs and age [7].

Studies have shown that patients hospitalized in ICUs are at greater risk of experiencing ADRs. This result is expected given the greater clinical complexity and the baseline severity of illness of critical patients, the need to prescribe many drugs daily, including potentially dangerous agents, and the use of different routes of administration, especially intravenously, in addition to an environment of constant stress for the professionals involved [16]. Also the long period of hospitalization, the number of diagnostics interventions and the medical turnover during coronavirus pandemic contributed to the ME.

By multivariate analysis, there was a correlation between the number of comorbidities of patients, chronic obstructive disease and HIV with medication errors ($p < 0.05$), as well as the number of antimicrobials prescribed was related to medication error and adverse reaction. A prospective observational study identified that patients with previous comorbidity were twice as likely to have a problem related to the use of medication, as well as patients using polypharmacy were 2.5 times more likely to have problems related to medications than patients with a prescription less than five drugs [17].

Although studies indicate that patients with COVID-19 are at greater risk of being affected by drug-related problems, the present study did not identify a relationship between medication error and adverse reaction related to AUR with this profile of patients ($p > 0.05$). A study carried out in France found that, during a month, 28.8% of patients with COVID-19 were affected by at least one medication-related incident [18].

Amphotericin B deoxycholate, an agent used in the treatment of fungal infections, was the main AM associated with ADRs. It is known that its use is frequently associated with kidney injury and electrolyte disorders (urinary potassium wasting, hypomagnesemia and hypokalemia)

[19,20]. Nephrotoxicity and chronic kidney disease may be related to the concomitant use of amphotericin B deoxycholate with other nephrotoxic drugs; however, the weight-based dose of 0.5 mg/kg is less likely to cause nephrotoxicity [21,22]. Nephrotoxicity results in magnesium depletion. In the present study, patients using amphotericin B deoxycholate also concomitantly used other drugs that may have contributed to the severity of this condition. Nonetheless, nephrotoxicity associated with amphotericin B deoxycholate is reversible. Electrolyte disorders were among the top three ADRs identified herein. It is possible to prevent kidney damage by avoiding concurrent therapy with other nephrotoxins and using lipid formulations of amphotericin B when possible. In addition, the use of saline solution before infusion of amphotericin B deoxycholate is beneficial [23].

Similar to amphotericin B deoxycholate, vancomycin is among the AMs most frequently related to the onset of ADRs, including nephrotoxicity, as well as ME due to incorrect dose prescription. Such an association may raise the question of whether the incorrect dose could have contributed to renal impairment; in this case this would be a ME and not an ADR since the latter occurs when the correct therapeutic doses are used. It is important to note that at the study site, although vancokinemia was requested for different patients for dose adjustment, the test was performed at an outsourced laboratory and the result was often received within two days after the test samples were submitted. Owing to this, these results might no longer have been useful for the requesting physician because of possible changes in the patient's clinical status during this waiting period.

Aminoglycosides, such as vancomycin, are often used in combination in empirical therapies for septicemia, nosocomial respiratory tract infections, urinary tract infection complications, and intra-abdominal complications [24,25]. The main AEs of this group of drugs are nephrotoxicity, which is reversible after discontinuation of therapy, and ototoxicity, which is not always reversible. Considering the occurrence of nephrotoxicity associated with the use of

vancomycin, the findings in the present study corroborate literature reports [26,27]. The importance of dose monitoring is related to the decrease in aminoglycoside toxicity. In addition, the monitoring of renal function during the use of aminoglycosides should be considered as a way to identify and manage their possible toxicity. Extended-interval dosing results in less nephrotoxicity, in addition to reducing the chances of ME given that they are generally a single administration regimen. In the present study, the infusion time of this AM class was not analyzed; therefore, it was not possible to report the relationship between nephrotoxicity and the AM infusion rate.

Herein, the obtained data showed that the vast majority of patients did not experience harm/injury from process failures, unlike ADRs, which, since nephrotoxicity was predominant, moderate harm was the most evident. Nephrotoxicity contributes to an increase in resources (financial, structural, and personal) in addition to a longer stay of the patient in hospital, making them more susceptible to hospital infections.

Conclusions

During the pandemic period, more than a quarter admitted patients experienced at least one adverse event associated with AM prescriptions. Our findings highlight the clinical relevance of AM stewardship programs in the acute-care hospital setting.

In addition to preventing AEs and in turn reducing unnecessary expenses and patient hospital stay, these measures strengthen quaternary prevention, which allows a positive patient experience and safe care during their hospitalization.

References

1. World Health Organization. Farmacovigilance internationale: the role of hospital. Report of a WHO meeting. Technical report series, 425. Geneva [Switzerland]: WHO Press; 1969
2. Organização PanAmericana de Saúde. A importância da farmacovigilância. OPAS, Brasília 2005.
3. Slawomirski L, Auraen A, Klazinga N. The economics of patient safety: strengthening a value-based approach to reducing patient harm at national level. OECD Health Working Papers No. 96. Paris: Organisation for Economic Co-operation. 2017. Accessed September 25,2022. <https://doi.org/10.1787/5a9858cd-en>
4. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM BL. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalizations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Saf.* 2016; 39:847–57.
5. World Health Organization . International drug monitoring: the role of the national centers. Technical Report Series n. 498. Geneva [Switzerland]: WHO Press; 1972.
6. CARIZIO, FAM. Reações adversas a medicamentos: incidência e fatores de risco em idosos internados em um centro de terapia intensiva. 2019. Tese (Doutorado em Medicamentos e Cosméticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019. doi:10.11606/T.60.2019.tde-04092019-101423. Acesso em: 2022-09-18.
7. Gomes GKA, Aquino JA, Santos TBE, Baldoni AO. Farmacoterapia na geriatria. In: OBRWELI NETO, P.R.; Baldoni, A.O./ Guidoni, C.M.; Pereira, L.R.L. (Orgs) Farmacoterapia: guia terapêutico de doenças mais prevalentes. São Paulo: Pharmabooks, 2018. p. 391–412.
8. Kane-Gill SL, Dasta JF, Buckley MS, et al. Clinical practice guideline: safe medication use in the ICU. *Critical Care Medicine.* 2017; 45 :877–915.

9. Reis AMM, Marques TC, Opitz SP, et al. Errors in medicine administration - profile of medicines: knowing and preventing. *Acta Paul Enferm.* 2010;23:181–6
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Brasil. Antimicrobianos: base teórica e uso clínico. Disponível em. Accessed September 25, 2022 https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm
11. Vlahovic-Palcevski V, Morovic M, Palcevski G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56:97–101.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). BRASIL. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde; Brasília, 2017. Disponível em. Accessed September 25, 2022 <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/publicacoes/publicacoes/diretriz-nacional-para-elaboracao-de-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude.pdf/view>.
13. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). A resistência de antimicrobianos, acelerada pela pandemia COVID-19. Informe de política. Novembro, 2021. Disponível em. Accessed September 18, 2022 https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55936/OPASCDEAMRCOVID19220006_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
14. Frangioti MAC, Valim NC, Campos CP, et al. Análise do impacto da pandemia de COVID-19 no consumo hospitalar de antimicrobianos. *Revista Eletrônica Qualidade HC*, 2021, 2: 40–46.
15. Stewart M, Brwon JB, Weston WW, et al. Medicina centrada na pessoa: transformando o método clínico. Porto Alegre: Artmed; 2010

16. Miasso AI, Silva AEBC, Cassiani SHB, et al. The medication preparation and administration process: problem identification in order to propose improvements and prevent medication errors. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2006;14:354–63.
17. BEKELE, F. *et al.* Drug-related problems among patients with infectious disease admitted to medical wards of Wollega University Referral Hospital: Prospective observational study. *SAGE Open Medicine*, vol. 9, p. 1–8, DOI: 10.1177/2050312121989625, 2021.
18. PEREZ, M., *et al.* Analysis of clinical pharmacist interventions in the COVID-19 units of a French University hospital. *Eur. J. Hosp. Pharm*, v. 29, e30–e35. DOI:10.1136/ ejhpharm-2020-002542. 2021.
19. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26:223–27.
20. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Tansarli GS. Continuous versus Conventional Infusion of Amphotericin B Deoxycholate: a meta-analysis. *PlosOne*. 2013; 8: e77075.
21. Bates DW, Su L, Yu DT, , et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001; 60:1452.
22. Harbarth S, Pestotnik SL, Lloyd JF, et al. The epidemiology of nephrotoxicity associated with conventional amphotericin B therapy. *Am J Med* 2001; 111:528.
23. World Health Organization. Rapid advice: Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva [Switzerland]: WHO Press; 2011.
24. Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC, et al. Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2017; 64:1731.
25. Ong DSY, van Werkhoven CH, Cremer OL, et al. Is a randomized trial of a short course of aminoglycoside added to β -lactam antibiotics for empirical treatment in critically ill patients with sepsis justified? *Clin Microbiol Infect* 2018; 24:95.

26. Hazlewood KA, Brouse SD, Pitcher WD, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity: grave concern or death by character assassination? *Am J Med* 2010; 123:182.e1.
27. Welch HK, Kellum JA, Kane-Gill SL. Drug-Associated Acute Kidney Injury Identified in the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *Pharmacotherapy* 2018; 38:785.