



**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS**  
**MESTRADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO**

**INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM UM**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL**

**PATRÍCIA C. B. TUST**

**ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. MARIA CRISTINA GONZALEZ**

**Pelotas, RS**

**2011**



**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS**  
**MESTRADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO**

**INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM UM**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL**

**PATRÍCIA C. B. TUST**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para a obtenção do título de Mestre em Saúde e  
Comportamento.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Cristina Gonzalez

**Pelotas, RS**

**2011**

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora Cristina, pela orientação segura, eficiente, pela referência como professora e pesquisadora, pelas valiosas contribuições e pelo carinho, paciência e atenção a mim dispensados.

Aos meus familiares, Orestes, Otília, Fábio, João Paulo, Marcelo e Iara, pelos ensinamentos, dedicação, incentivo e paciência.

Aos colegas do mestrado, pelo convívio enriquecedor, especialmente à Ana Carolina Zago, à Eliane Lopes, à Tânia Centenaro Hellwig e à Michele Budziareck pelo apoio e incentivo.

Aos meus colegas e amigos da UCPel, em especial à Aline Machado Carvalho, à Bruna Macedo Almeida, à Camila Sarmento de Souza, à Caroline da Silva Garcia, à Fernanda Garcia Escobar, à Isis Almeida de Almeida, à Josiane Silva, à Manuela Vianna Wiener Vasconcellos, à Natalia Quadrado Moreira, à Paula Bottermund, à Roberta Borges Canez, à Saris Mileni Scaglioni, à Silvana Rodrigues Lemos, à Vanessa Iribarrem Avena e ao Arthur Hipólito da Silva Neves pelo auxílio e estímulo a este trabalho.

<b>PROJETO DE MESTRADO.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>2</b>
Histórico.....	7
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>10</b>
<b>IMPORTÂNCIA.....</b>	<b>11</b>
<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>12</b>
Bases de dados pesquisadas .....	12
Descritores .....	12
Artigos encontrados .....	14
Análise da revisão bibliográfica .....	18
<b>DURAÇÃO PREVISTA .....</b>	<b>24</b>
<b>LOCAL.....</b>	<b>25</b>
<b>PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS .....</b>	<b>26</b>
Delineamento .....	26
População alvo .....	26
Processo de amostragem .....	26
Tamanho da amostra.....	27
Instrumentos .....	27
Variáveis .....	27
Variável dependente .....	27
Variáveis independentes .....	28
Logística.....	28
Controle de qualidade .....	28
Processamento de dados.....	29

Análise de dados .....	29
<b>DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>31</b>
<b>ORÇAMENTO .....</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS E APÊNDICES.....</b>	<b>37</b>
Apêndice I .....	37
Apêndice II.....	40
Anexo I42	
<b>ARTIGO .....</b>	<b>44</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>46</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>48</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>49</b>
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>52</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>55</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>58</b>
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>62</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>63</b>
<b>TABELA 1.....</b>	<b>66</b>
<b>FIGURA 1 .....</b>	<b>67</b>
<b>FIGURA 2 .....</b>	<b>68</b>



**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS  
MESTRADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO**

**PROJETO DE MESTRADO**

**PREVALÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM UM  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL.**

**PATRÍCIA C. B. TUST**

**ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. MARIA CRISTINA GONZALEZ**

**Pelotas, RS**

**2007**

## PROJETO DE MESTRADO

### INTRODUÇÃO

As reações adversas a medicamentos (RAMs), definidas como qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se apresente após a administração das doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou o tratamento de uma enfermidade [1], tornaram-se relevantes para a saúde pública em virtude de suas conseqüências e pela sua magnitude.

Estudos descritivos do problema têm enfatizado diferentes prevalências a nível hospitalar, que variam entre 2,2 e 23% [2-8]. Tais reações são responsáveis ou tem participação em 6,6% das internações [9] e estão entre a 4<sup>a</sup> e 6<sup>a</sup> maiores causas de mortalidade nos EUA [10]. No Brasil, existem poucos estudos sobre a freqüência de reações adversas aos medicamentos [11].

Há muita limitação quanto a disponibilidade de informação sobre RAMs nos países em desenvolvimento e países em transição, e é possível que a situação piore [12]. Este problema, em alguns países, também é causado pela falta de legislação e regulamentação apropriada no campo de medicamentos, incluindo-se notificações de RAMs, pela existência de um grande número de medicamentos com desvio da qualidade e produtos falsificados que circulam no mercado, pela falta de informações independentes e pelo uso irracional de medicamentos [12].

Embora sejam formulados para prevenir, aliviar e curar enfermidades, os medicamentos podem produzir efeitos indesejáveis, maléficos e danosos [13], que não são

detectados pelos ensaios clínicos pré-lançamento. Estes ensaios são restritivos, pois os pacientes são selecionados, em condições controladas, o que torna impossível conhecer os efeitos em idosos, crianças, gestantes, pacientes que fazem uso de outras medicações e portadores de insuficiência renal e hepática. Além disto, o período de duração destes ensaios não é suficiente para se determinar reações adversas raras e reações devido à administração por tempo prolongado do fármaco [14].

É fundamental para o diagnóstico das reações adversas estabelecer uma relação causal entre o evento observado e o medicamento suspeito, o que até hoje permanece subjetivo e depende em grande parte da experiência e do conhecimento teórico do profissional envolvido [15].

Com o intuito de estabelecer esta causalidade foram desenvolvidos algoritmos, caracterizados por uma estrutura básica comum, composta de questões que avaliam as circunstâncias associadas ao uso de medicamentos e ao aparecimento da reação [15]. As respostas são convertidas em um padrão de probabilidade de aquele evento ter sido efetivamente provocado pelo medicamento. São avaliadas a seqüência cronológica entre o uso do medicamento e o aparecimento de RAM; a plausibilidade farmacológica, ou seja, a avaliação das propriedades farmacológicas do medicamento e se estas poderiam explicar o evento, bem como relatos prévios em literatura; efeito da retirada e reintrodução do medicamento, quando cabível; e a existência de causa alternativa que não o medicamento [15].

Para este estudo optou-se pela aplicação do algoritmo de Naranjo [16], método já empregado no HUSFP. Este algoritmo pode ser visualizado no anexo I. Conforme a pontuação obtida, as reações adversas podem ser classificadas como definidas ( $\geq 9$  pontos), prováveis (5 a 8 pontos), possíveis (1 a 4 pontos) e duvidosas ( $<1$  ponto).

Além da determinação da causalidade, é importante que as RAMs sejam classificadas farmacologicamente e quanto a sua frequência e gravidade.

O HUSFP adotou a classificação de Edwards e Aronson, de forma que as reações são classificadas farmacologicamente em A, B, C, D, E e F [17].

Quadro 1 – Classificação farmacológica das RAMs.

<b>Tipo de reação</b>	<b>Mnemônico</b>	<b>Características</b>	<b>Exemplos</b>
A: Relacionada à dose	Aumentado	- Comum - Relacionada a um efeito farmacológico da droga - Esperada - Baixa mortalidade	-Efeitos tóxicos: intoxicação digitálica; síndrome serotoninérgica com ISRSs -Efeitos Colaterais: efeitos anticolinérgicos de antidepressivos tricíclicos
B: Não relacionada à dose	Bizarro	- Incomum - Não relacionada a um efeito farmacológico da droga - Inesperada - Alta mortalidade	- Reações imunológicas: hipersensibilidade à penicilina - Reações idiossincráticas: porfiria aguda, hipertermia maligna, pseudoalergia (ex.: rash em uso de ampicilina)
C: Relacionada à dose e ao tempo de uso	Crônico	- Incomum - Relacionada ao efeito cumulativo do fármaco	- Supressão do eixo hipotalâmicohipofisário-adrenal por corticosteróides
D: Relacionada ao tempo de uso	Atraso (do inglês <i>delayed</i> )	- Incomum - Normalmente relacionado à dose - Ocorre ou aparece algum tempo	- Teratogênese (ex.: adenocarcinoma associado ao dietilelbestrol) - Carcinogênese - Discinesia tardia

		após o uso do medicamento	
E: Abstinência	Fim do uso (do inglês <i>end of use</i> )	- Incomum - Ocorre logo após a suspensão do medicamento	- Síndrome de abstinência à opiáceos - Isquemia miocárdica (suspensão de beta- bloqueador)
F: Falha inesperada da terapia	Falha	- Comum - Relacionado à dose - Frequentemente causado por interação de medicamentos	- Dosagem inadequada de anticoncepcional oral particularmente quando utilizados indutores enzimáticos

Fonte: adaptado de Edwards, 2000.

A classificação das RAMs quanto a frequência [18] pode ser visualizada no quadro 2.

Quadro 2 – Classificação das reações adversas quanto à frequência.

<b>Classificação</b>	<b>Frequência</b>	<b>Frequência</b>
Muito comum	$\geq 1/10$	$\geq 10\%$
Comum (frequente)	$\geq 1/100$ e $< 1/10$	$\geq 1\%$ e $< 10\%$
Incomum (infrequente)	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$	$\geq 0,1\%$ e $< 10\%$
Rara	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$	$\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$
Muito rara	$< 1/10000$	$< 0,01\%$

Fonte: adaptado de WHO, 1995.

Em relação à gravidade, as RAMs podem ser classificadas em graves e não graves [19, 20]. As reações do tipo grave são definidas como um efeito nocivo, que ocorre durante tratamento medicamentoso e pode resultar em morte, ameaça à vida, incapacidade persistente ou significativa, anomalia congênita, efeito clinicamente importante, hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente.

O termo “ameaça a vida” refere-se a uma reação em que o paciente apresenta risco de morte no momento da ocorrência da reação, não se referindo a uma reação que poderia ter causado a morte se ocorresse com maior intensidade [19, 20].

O termo “clinicamente importante” é apropriado quando a reação for perigosa ou requeira intervenção para se prevenirem os outros desfechos descritos na definição [19, 20].

A reação adversa não grave é aquela que não se enquadra no conceito de reação adversa grave, descrito acima [19, 20].

No intuito de prevenir ou reduzir os efeitos nocivos manifestados pelo paciente e melhorar as ações de saúde pública é fundamental que se disponha de um serviço de farmacovigilância [21], que realiza atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com fármacos.

Entendendo este cenário, o Hospital Universitário São Francisco de Paula (HUSFP), implantou em outubro de 2002 o Programa de Farmacovigilância com o objetivo de diagnosticar, monitorar e prevenir reações adversas a medicamentos.

Neste contexto, o interesse pelo tema está em medir a prevalência de reações adversas a medicamentos nos pacientes internados no HUSFP.

## **Histórico**

O primeiro relato de uma reação adversa a medicamento (RAM) ocorreu no século XVIII, quando William Withering observou sintomas inesperados após o uso de um digitalico: “o medicamento, quando administrado em doses elevadas e rapidamente repetidas, leva a náuseas, vômitos, tonturas, embaçamento visual, visualização de objetos nas cores amarela e verde, lentificação do pulso, sudorese e até mesmo síncope e óbito” [22].

Um século após, ocorreram casos de intoxicação causados pelo mercúrio, usado no tratamento de febre amarela além de terem sido evidenciadas mortes súbitas durante anestesia por clorofórmio [23].

Após estas observações, várias outras reações foram evidenciadas, tornando-se marcos históricos das RAMs. Em 1937, nos Estados Unidos houve morte de 107 pessoas após a ingestão de etilenoglicol, excipiente utilizado na preparação de um xarope de sulfanilamida [24]. Entre 1959 e 1961, mulheres tratadas com talidomida durante a gravidez tiveram seus bebês acometidos por focomelia [23] e, no ano de 2000, trezentas pessoas apresentaram reações adversas locais sérias após administração de antimonio de meglumina [23].

A partir de 2001, foi retirado o álcool presente na composição de orexígenos, mediante evidencia de dependência causada por esta substância. Já em 2003 o incidente com o medicamento Celobar® teve grande repercussão, dada a sua contaminação por carbonato de bário, que o tornou absorvível pelo organismo. Ocorreram ainda em 2004 reações adversas após o uso de flutamida para tratamento de mulheres com acne, hirsutismo e alopecia. Recentemente, no ano de 2005, três pacientes morreram na Bahia após ingestão

de lidocaína, utilizada para passagem de endoscópio. Este fármaco deveria ser utilizado somente na forma de spray para aplicação tópica oral [23].

Fatos como estes reforçaram a iniciativa do desenvolvimento de processos de monitorização de medicamentos no Brasil. Foi com este intuito que em 1999, foi criada a Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária [13] e com ela o Sistema Nacional de Farmacovigilância gerenciado pela Unidade de Farmacovigilância (UFARM) [23].

Um dos passos iniciais para consolidação do sistema da farmacovigilância brasileiro foi a inserção do Brasil, em 3 de agosto de 2001, como o 62º membro oficial do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos coordenado pelo *the Uppsala Monitoring Centre* – Suécia, centro colaborador da OMS [25].

A UFARM optou por iniciar a construção do Sistema Nacional de Farmacovigilância com a implantação de Hospitais Sentinelas. Estes têm por objetivo, constituir, em todo o país, uma rede de hospitais, qualificada e motivada para a notificação de eventos adversos e queixas técnicas sobre os produtos de saúde: materiais médico-hospitalares, sangue, medicamentos, saneantes, produtos para diagnóstico e equipamentos médicos. Estas informações integrarão o sistema nacional de vigilância pós-comercialização, cuja finalidade principal é subsidiar a Anvisa nas ações necessárias à regulamentação do mercado desses produtos [26].

## **OBJETIVOS**

- Medir a prevalência de reações adversas a medicamentos nos pacientes internados no HUSFP;
- Determinar qual classe farmacológica aparece mais frequentemente relacionada ao desenvolvimento de RAMs;
- Verificar se há variação na prevalência de RAMs de acordo com o sexo do paciente;
- Verificar se há variação na prevalência de RAMs de acordo com a faixa etária do paciente;
- Verificar a existência de sub-notificação de RAMs.

- 

## **JUSTIFICATIVA**

O monitoramento das RAMs torna-se eminente mediante aos dados internacionais citados e considerando que as RAMs determinam índices importantes de morbidade e mortalidade, acometendo 2,2 a 23% dos pacientes hospitalizados [2-8]. Podendo ainda constituir a própria causa de hospitalização em 3 a 6% dos pacientes de todas as idades [27-30].

Além disto, o impacto negativo das RAMs sobre os pacientes contribui para o aumento de até quatro dias no tempo de internação e pode estar associada a um aumento de € 2.721 nos custos hospitalares por RAM [31].

Em 2007, realizou-se no Hospital Universitário São Francisco de Paula um estudo para avaliar a implantação da farmacovigilância [32]. O estudo evidenciou apenas 67 reações adversas a medicamentos entre outubro de 2002 e dezembro de 2006.

Este dado justifica a realização de um estudo para determinação da real prevalência e posteriormente uma intervenção, voltada para a sensibilização dos profissionais da área da saúde a respeito das reações adversas medicamentosas, com o intuito de incentivar o processo de notificação de RAMs.

## **IMPORTÂNCIA**

A importância das reações adversas a medicamentos para a saúde pública é determinada não apenas pelos riscos subsequentes de morbidade e mortalidade, mas também pela frequência que as mesmas ocorrem.

Embora a qualidade dos registros de RAMs venha melhorando nos últimos anos, as pesquisas epidemiológicas oferecem inúmeras vantagens para um melhor entendimento da problemática estudada, incluindo maior fidedignidade dos dados obtidos e possibilidade de verificar a qualidade da informação estatística obtida.

O conhecimento da prevalência institucional permitirá que medidas específicas sejam adotadas visando reduzir a ocorrência e gravidade dos casos, bem como o seu impacto no serviço de saúde e, conseqüentemente, melhorar a qualidade da assistência prestada.

Entendendo que melhorias na qualidade da assistência prestada podem ser obtidas através de treinamentos para os profissionais, faz-se necessário um processo contínuo de educação. Este deve incentivar a detecção e prevenção de RAMs, melhorar as habilidades necessárias para prescrever, incluir mais informações farmacológicas e sobre o uso racional de medicamentos, assim como o desenvolvimento de protocolos clínicos que otimizem a detecção precoce destas reações ou estabeleçam medidas preventivas.

## FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### Bases de dados pesquisadas

- PubMed através do software EndNote
- LILACS através do site [www.bireme.br](http://www.bireme.br)
- MEDLINE através do site [www.bireme.br](http://www.bireme.br)
- SCIELO através do site [www.bireme.br](http://www.bireme.br)
- WHOLIS através do site [www.bireme.br](http://www.bireme.br)

### Descritores

Foi feita pesquisa através dos descritores DeCS/ MeSH Terminologia em Saúde em combinação com algumas palavras.

#### Descritores

- Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos/ Adverse Drug Reaction Reporting Systems
- Vigilância de produtos comercializados/ Product Surveillance, Postmarketing
- Monitoramento de medicamentos/ Drug Monitoring
- Prevalência/ Prevalence
- Estudos transversais/ Cross-Sectional Studies
- Hospitais/ Hospitals
- Hospitais universitários/ Hospitals, University
- Farmacoepidemiologia/ Pharmacoepidemiology

### Palavras

- Farmacovigilância/ Pharmacovigilance
- Adverse drug reactions

## Artigos encontrados

Quadro 3 - Revisão bibliográfica PubMed em 26/09/07.

<u>Pesquisa via descritores DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores DeCS/MeSH</u>	<b>Nº ARTIGOS</b>
ADVERSE DRUG REACTION REPORTING SYSTEMS				3236
ADVERSE DRUG REACTION REPORTING SYSTEMS	OR "PRODUCT SURVEILLANCE POSTMARKETING"  OR "DRUG MONITORING"			11158
ADVERSE DRUG REACTION REPORTING SYSTEMS	OR "PRODUCT SURVEILLANCE POSTMARKETING"  OR "DRUG MONITORING"	and "PREVALENCE"		85
ADVERSE DRUG REACTION REPORTING SYSTEMS	OR "PRODUCT SURVEILLANCE POSTMARKETING"  OR "DRUG MONITORING"	AND "PREVALENCE" OR "CROSS SECTIONAL STUDIES"		78456
ADVERSE DRUG REACTION REPORTING SYSTEMS	OR "PRODUCT SURVEILLANCE POSTMARKETING"  OR "DRUG MONITORING"	and "PREVALENCE"	and ( "HOSPITALS" ) or "UNIVERSITY HOSPITALS"	13613
ADVERSE DRUG REACTION REPORTING SYSTEMS	OR "PRODUCT SURVEILLANCE POSTMARKETING"  OR "DRUG MONITORING"	and "PREVALENCE"	and "HOSPITALS" or " UNIVERSITY HOSPITALS" and "FARMACOVIGILANCE" [Any field]	19
ADVERSE DRUG REACTION REPORTING SYSTEMS	OR "PRODUCT SURVEILLANCE POSTMARKETING"  OR "DRUG MONITORING"	and "PREVALENCE"	and "HOSPITALS" or " UNIVERSITY HOSPITALS" and "FARMACOEPIDEMIOLOG Y"	0

Quadro 4 - Revisão bibliográfica LILACS 1997-2007 em 26/09/07.

<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	Nº ARTIGOS
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"				54
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"			310
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "PREVALENCIA"		0
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and ( "HOSPITAIS" ) or "HOSPITAIS UNIVERSITARIOS"		4
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and ( "HOSPITAIS" ) or "HOSPITAIS UNIVERSITARIOS"	and "FARMACOVIGILANCIA" [Palavras]	3
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "FARMACOEPIDEMIOLOGIA"		14

Quadro 5 - Revisão bibliográfica MEDLINE 1997-2007 em 21/08/07.

<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	Nº ARTIGOS
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"				2588
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"			10245
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "PREVALENCIA"		85
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "PREVALENCIA" or "ESTUDOS TRANSVERSAIS"		153
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "PREVALENCIA" or "ESTUDOS TRANSVERSAIS"	and ( "HOSPITAIS" ) or "HOSPITAIS UNIVERSITARIOS"	6
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "PREVALENCIA" or "ESTUDOS TRANSVERSAIS"	and "FARMACOVIGILANCIA" [Palavras]	0
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "PREVALENCIA" or "ESTUDOS TRANSVERSAIS"	and "PHARMACOVIGILANCE" [Palavras]	5
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "FARMACOEPIDEMIOLOGIA"		134
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "FARMACOEPIDEMIOLOGIA"	and ( "HOSPITAIS" ) or "HOSPITAIS UNIVERSITARIOS"	3
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "FARMACOEPIDEMIOLOGIA"	and "PHARMACOVIGILANCE" [Palavras]	50
"PREVALENCIA"	and "ADR" [Palavras]			10

Quadro 6 - Revisão bibliográfica SCIELO em 17/09/07.

<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	Nº ARTIGOS
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"				0
REACAO ADVERSA A MEDICAMENTOS or REACAO ADVERSA MEDICAMENTOSA or REACAO ADVERSA [Assunto]				5
( REACAO ADVERSA A MEDICAMENTOS ) or REACAO ADVERSA MEDICAMENTOSA or REACAO ADVERSA [Assunto] or FARMACOVIGILANCIA [Assunto] or FARMACOEPIDEMOLOGIA [Assunto]	or FARMACOVIGILANCIA [Assunto] or FARMACOEPIDEMOLOGIA [Assunto]			36
( REACAO ADVERSA A MEDICAMENTOS ) or REACAO ADVERSA MEDICAMENTOSA or REACAO ADVERSA [Assunto] or FARMACOVIGILANCIA [Assunto] or FARMACOEPIDEMOLOGIA [Assunto]	and ESTUDOS DE PREVALENCIA [Assunto]			0
REACAO ADVERSA A MEDICAMENTOS or REACAO ADVERSA MEDICAMENTOSA or REACAO ADVERSA [Assunto]	and PREVALENCIA [Todos os índices]			0
REACAO ADVERSA A MEDICAMENTOS or REACAO ADVERSA MEDICAMENTOSA or REACAO ADVERSA [Assunto]	and PREVALENCIA [Assunto]			0
REACAO ADVERSA A MEDICAMENTOS or REACAO ADVERSA MEDICAMENTOSA or REACAO ADVERSA [Assunto]	and ( HOSPITAIS ) or HOSPITAIS UNIVERSITARIOS [Assunto]			0
EVENTOS ADVERSOS [Assunto]				6
ADVERSE AND DRUG AND REACTION [Todos os índices]				5
FARMACOVIGILANCIA [Todos os índices]				20

Quadro 7 - Revisão bibliográfica WHOLIS 1997-2007 em 26/09/07.

<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	<u>Pesquisa via descritores</u> <u>DeCS/MeSH</u>	Nº ARTIGOS
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"				53
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"			137
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "PREVALENCIA"		0
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "PREVALENCIA" or "ESTUDOS TRANSVERSAIS"		0
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "FARMACOEPIDEMIOLOGIA"		0
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and ( "HOSPITAIS" ) or "HOSPITAIS UNIVERSITARIOS"		0
"SISTEMAS DE NOTIFICACAO DE REACOES ADVERSAS A MEDICAMENT"	or "VIGILANCIA DE PRODUTOS COMERCIALIZADOS"  or "MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS"	and "FARMACOVIGILANCIA" [Palavras]		1

### **Análise da revisão bibliográfica**

Estudos sobre reações adversas a medicamentos têm sido realizados em diversas partes do mundo. Um resumo pode ser visualizado no quadro 8.

A prevalência de reações adversas medicamentosas é controversa e apresenta uma grande variabilidade de 2,2 % até 23% [2-8] segundo a literatura revisada.

As diferenças observadas nos estudos podem ser atribuídas ao conceito de RAM adotado, método de detecção usado, natureza do hospital, natureza da doença sob

tratamento e utilização de algoritmos. Alguns estudos relatam a prevalência global de RAMs, enquanto outros levam em consideração somente reações classificadas quanto a causalidade como prováveis e definidas, ou então classificadas quanto a gravidade como moderadas, graves e letais. O tempo de duração do estudo e de acompanhamento dos pacientes também influencia os resultados obtidos [2-8].

Deve ser considerada ainda a padronização dos medicamentos de cada instituição, visto que algumas instituições são mais criteriosas nos seus protocolos de inclusão e exclusão de fármacos, sendo a segurança de uso um dos aspectos relevantes [23].

Além destes aspectos, a racionalidade dos medicamentos utilizados, ou seja, a garantia de que o paciente receberá medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade é um fator apontado pelos autores como decisivo para a redução de reações adversas [23].

Estudos têm mostrado que as RAMs são causa de admissão hospitalar em aproximadamente 6,6% das internações [9]. Outros autores investigaram o aumento de permanência hospitalar determinado por estas reações, podendo variar de 1,8 dias a até 4 dias além do período que o paciente deveria ficar hospitalizado [2, 31].

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro destas reações nos hospitais, alguns autores investigaram este aspecto e encontraram dados referentes ao custo das RAMs. Estes podem variar de 5% a 9% dos custos hospitalares [4]. Alguns artigos evidenciam um gasto por internação de até € 2.721 por RAM [31].

Quadro 8 – Revisão bibliográfica de alguns estudos realizados no Brasil e no exterior sobre RAMs.

Autor/ ano	Amostra	Métodos	Resultados	Limitações
Bordet, R. (2001) [2]	16916 pacientes adultos admitidos em hospital cardiológico universitário na França  66% homens  Idade média de 59,0 anos (0 a 102 anos)	Estudo prospectivo  Definição WHO  Classificação WHO  18 meses de duração	Prevalência de 2,2%  55% RAMs homens  Idade média de 66,0 + ou - 2 anos  Aumento taxa RAMs conforme idade  Aumento de 4 dias na permanência hospitalar (7-11 dias)  Manifestações clínicas: 24% cutâneas 21% cardiovasculares 12% metabólicas  Classe terapêutica: 36% agentes cardiovasculares 14% antibióticos	Cálculo custos não leva em consideração custos indiretos e não utiliza algoritmo
Lagnaoui, R.; et al (2000) [31]	444 pacientes internados no departamento de medicina interna  51,6% mulheres  Idade média de 59,0 anos (15 a 94 anos)	Coorte prospectiva  Definição e classificação Bordeaux Regional Pharmacovigilance Centre  4 meses de duração	Prevalência de 4,7%  49,1% RAMs mulheres  Idade média de 60,9  Aumento de 1,8 dias na permanência hospitalar (5,3-11,2 dias)  Custo de € 2.721 por RAM  Manifestações clínicas: 8 desordens neurológicas 6 reações cutâneas 4 desordens TGI	Utilização de outro algoritmo  Curto período tempo  Amostra não representativa da população alvo

Fatinger, K. (2000) [5]	3624 pacientes 2 HU 2154 homens Idade média dos homens 59 (46 a 71 anos) Idade média das mulheres 64 (46 a 77 anos)	Coorte retrospectiva Definição pelo CID 10 Sistema computadorizado de registro dos pacientes Em média 8 dias de duração	Prevalência de 11% Manifestações clínicas: desordens TGI desordens hematológicas reações cutâneas	Perdas: 5% óbitos
Pirmohamed, M. (1998) [7]		Artigo de revisão Definição pelo autor Busca em banco de dados por palavras chave Duração entre 1991 e 1997	Prevalência de 10-20%	Não descreve métodos com clareza
Moore, N. (1998) [4]	329 Pacientes internados no Departamento de medicina interna 212 homens Idade média de 57,2 (17 a 95 anos)	Estudo prospectivo Definição do autor 6 meses de duração	Prevalência de 6,6% 4 RAMs fatais 5 a 9% dos custos hospitalares relacionados com RAMs Manifestações clínicas: Alergias Desidratação Distúrbios do sono e quedas Hipocalemia Classe terapêutica: Antibióticos Antidepressivos Hipnóticos	
Camargo, A. L. ; Ferreira, M. B. C. ; Heineck, I. (2006) [33]	333 pacientes adultos hospitalizados no HCPA 184 mulheres Idade média de 52,3 anos Período: maio a	Coorte Definição WHO Uso do algoritmo Naranjo Classificação RAMs Rawlins and Thompson (A e B)	43% (IC 95% 37,5-48,4%) pacientes com RAMs definidas, prováveis ou possíveis. 25,9% (IC 95% 21,0-30,7%) pacientes com RAMs definida ou provável	Curta duração Perdas: 5,1% óbito 107 exclusões de pacientes desorientados e transferências entre clínicas Amostra

	outubro de 2001.		<p>Medicamentos envolvidos: 18,1% (IC 95% 12,7-23,5%) antimicrobianos sistêmicos</p> <p>14,4% (IC 95% 9,7-19,4%) com ação no SNC</p> <p>13,9% (IC 95% 8,9-18,9%) com ação no TGI</p>	<p>remanescente de 78,2%</p> <p>Coleta de dados interrompida</p> <p>RAMs na admissão não foram separadas do período de hospitalização</p> <p>Utilização de registros médicos dos pacientes</p>
Patel, K. J.; et al (2007) [34]	<p>6899 pacientes que procuraram o Departamento de emergência médica de um centro terciário de referência em Mumbai (Bombai-India)</p> <p>Idade média de 40 anos</p> <p>Adultos &gt;18 anos</p> <p>Período: 1º maio a 15 de junho de 2005.</p>	<p>Estudo observacional prospectivo</p> <p>Definição WHO</p> <p>Uso do algoritmo Naranjo</p> <p>Gravidade determinada por Modified Hartwig and Seigel scale</p>	<p>265/6889 pacientes tiveram RAMs (3,84%)</p> <p>2046 admissões</p> <p>RAM foi causa de admissão de 6,89% do total de admissões</p> <p>Incidência de RAMs fatais 0,83% (17/2046)</p> <p>Medicamentos envolvidos: 52,0% agentes antituberculosos</p> <p>36% antiepiléticos</p> <p>30% antimaláricos</p>	<p>Curta duração</p> <p>Restrição aos medicamentos do Departamento</p> <p>Restrição do estudo a adultos</p>
Rosenfeld, S. (2007) [11]	<p>1.898.676 internações</p> <p>Sem perdas de informação por registro inadequado</p> <p>Pacientes maiores de 20 anos de idade</p> <p>Exclusão de pacientes da obstetrícia</p>	Estudo retrospectivo	<p>No Brasil há poucos estudos sobre a frequência de RAMS</p> <p>3241 APM</p> <p>Sendo o tipo mais comum o de efeitos adversos</p> <p>64,5% dos homens</p> <p>45,2% nos leitos de clínica médica</p> <p>Proporção similar EA</p>	<p>Internações por um dos códigos da CID-10 (2000) suspeitos de serem agravos provocados por medicamentos, que estivessem nos campos de diagnóstico principal ou secundário</p> <p>Coleta de dados por AIH (CD do DATASUS)</p>

	Hospitais do SUS  Período entre 1999 e 2002		entre hospitais filantrópicos e municipais  Maior concentração EA em hospitais contratados, federais, estaduais e universitários	
Pfaffenbach, G.; Carvalho, O. M.; Mendes, G. B. (2002) [9]	Idade igual ou superior a 13 anos Assinatura do termo de consentimento  Primeira internação no período do estudo  Exclusão de transferências entre hospitais ou enfermarias, internação inferior a 72hs e dados insuficientes  Idade média de 49,3 anos	Definição WHO  Uso do algoritmo Naranjo  Fase 1 (1997): análise dos padrões de morbidade dos pacientes internados na Enfermaria de medicina interna  Fase 2 (1999): Acompanhamento pacientes desta enfermaria	Fase 1- 938 internações  135 pacientes na segunda fase  52% mulheres  88% RAMs em mulheres  RAMs foram responsáveis por 6,6% das internações	Pacientes avaliados na primeira fase não são os mesmos da segunda fase.  Na primeira fase foi avaliado sexo e diagnóstico de admissão hospitalar.  Diagnósticos classificados em 1997 pelo CID 9 e em 1999 CID 10.  Sub-notificação de RAMs em 1997



**LOCAL**

A pesquisa será realizada no Hospital Universitário São Francisco de Paula.

## **PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS**

### **Delineamento**

O modelo investigacional a ser aplicado é o de um estudo transversal.

### **População alvo**

Todos os pacientes internados nas clínicas Pediatria, UTI Semi-Intensiva, UTI-Pediátrica, UTI-Geral, Médica, Cirúrgica e Maternidade do HUSFP.

### **Processo de amostragem**

Serão incluídos neste estudo todos pacientes que estiverem internados nas unidades citadas do hospital até obtenção do tamanho da amostra. O estudo terá início no mês de abril de 2008.

A identificação do número de pacientes será feita através do Sistema Integrado de Gerenciamento Hospitalar – SIGH, sistema utilizado no HUSFP.

O processo de investigação de RAMs nos pacientes será feito pelo método de busca ativa, ou seja, a farmacêutica entra em contato com as enfermeiras responsáveis pelas unidades com o intuito de questionar a existência de pacientes com RAMs.

Ao ser detectado algum paciente com suspeita de RAM, a farmacêutica iniciará o processo de coleta de dados com o instrumento descrito abaixo e posterior investigação da causalidade da RAM através da aplicação do Algoritmo de Naranjo.

Os pacientes que concordarem com a participação no estudo deverão assinar um termo de consentimento livre e esclarecido (apêndiceI).

## **Tamanho da amostra**

O cálculo foi feito através do programa Epi Info 6.04d, utilizando-se 9400 pacientes como tamanho de população, baseado no número de internações ocorridas no ano de 2006.

Para estabelecer o tamanho da amostra foi considerada a prevalência de RAMs em pacientes hospitalizados, a qual varia entre 2,2 e 23%, conforme a literatura revisada.

Para a prevalência de 2,2% atribuiu-se um erro máximo aceitável de 0,5% e, para a prevalência de 23% atribuiu-se um erro máximo aceitável de 5%. Adotou-se um intervalo de confiança de 95%.

Assim, para determinar a prevalência de RAMs serão necessários 2446 pacientes. Tendo em vista que a instituição teve 9408 pacientes internados em 2006, e uma média mensal de 784 internações, espera-se obter o tamanho de amostra desejado em aproximadamente três meses.

## **Instrumentos**

Serão utilizados dois instrumentos, já existentes na instituição. O primeiro instrumento será destinado à coleta de dados do paciente, dos medicamentos suspeitos de terem causado a reação adversa e da própria RAM (apêndice II).

Para avaliação da causalidade das reações adversas medicamentosas será utilizado o Algoritmo de Naranjo (anexo I).

## **Variáveis**

### **Variável dependente**

Reação adversa a medicamento.

### **Variáveis independentes**

Sexo, idade, diagnóstico principal, unidade de internação, período de internação em dias, data de início do tratamento, data de início da RAM, duração da RAM em dias, medicamentos relacionados com a RAM, classe de medicamentos envolvidos, sistema afetado, tipo de RAM apresentada, evolução do paciente, conduta médica, tratamento específico, número de medicamentos utilizados pelo paciente e causalidade da RAM.

### **Logística**

Como a pesquisa será desenvolvida pela mestrandia, esta fará a coleta de dados utilizando os instrumentos apresentados nos anexos I e apêndices II.

A pesquisadora responsável submeteu-se a um treinamento de Farmacovigilância, promovido pela Anvisa no dia 15/10/07 com vistas a aprimorar seus conhecimentos a respeito das RAMs e sobre o processo de notificação. Tais conhecimentos podem ser aplicados diretamente na realização desta pesquisa, tanto para a coleta de dados, quanto para o processo posterior de investigação da causalidade.

Após esta etapa as RAMS são notificadas para a Anvisa e as informações são arquivadas no Serviço de Farmácia do HUSFP, para eventual consulta.

### **Controle de qualidade**

O controle de qualidade será assegurado através de dois mecanismos. O primeiro será a utilização de instrumentos padronizados para a coleta dos dados e avaliação da causalidade das RAMs. O segundo mecanismo será através da digitação dos dados

coletados no programa Epi Info 6.04d, com dupla digitação para comparação e detecção de possíveis erros.

### **Processamento de dados**

Os dados serão processados através do programa Epi Info 6.04d, com elaboração prévia de uma estrutura para a entrada dos dados. Serão adotados limites para as variáveis para evitar erros na amplitude e consistência dos dados.

Posteriormente será feita a transferência dos dados para o programa SPSS 10.0 for Windows.

### **Análise de dados**

Os dados serão analisados no software SPSS versão 10.0 versão for Windows.

Será feito o cálculo da frequência de todas as variáveis.

Tabelas serão utilizadas para descrever o perfil dos pacientes e a frequência das categorias nas variáveis independentes.

## **DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS**

Os resultados deste projeto serão publicados sob a forma de artigo científico, em revista especializada. Além disto, haverá divulgação na comunidade dos principais achados e implicações.

**ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da UCPEL.

Os pacientes somente serão incluídos no estudo mediante esclarecimentos sobre a pesquisa e assinatura de um termo de consentimento informado.

**ORÇAMENTO**

DESCRIÇÃO	Valor total (R\$)
1.Material de consumo	2568,30
2.Organização de eventos	0
3.Serviços técnicos	0
4.Manutenção	0
5.Equipamentos e material permanente	0
6.Material bibliográfico	200,00
7.Bolsa de Iniciação científica	0
FONTE FINANCIADORA	Recursos pessoais
TOTAL GERAL	2768,30
10% RESERVA TÉCNICA	3045,13

**REFERÊNCIAS**

- [1] WHO. International drug monitoring: the role of National centres. Technical Report Series. Geneva; 1972. Report No.: 498.
- [2] Bordet R, Gautier S, Louet HL, Dupuis B, Caron J. Analysis of direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;56:935-41.
- [3] Lugardon S, Desboeuf K, Fernet P, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Using a capture-recapture method to assess the frequency of adverse drug reactions in a French university hospital. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006 Aug;62 (2):225-31.
- [4] Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 1998 Mar;45(3):301-8.
- [5] Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Feb;49:158-67.
- [6] Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2006 Aug;31:335-41.
- [7] Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ Clinical research ed*. 1998 Apr 25;316 (7140):1295-8.
- [8] Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, Egger T, Radespiel-Tröger M, Azaz-Livshits T, et al. Readmissions and adverse drug reactions on internal medicine: the economic impact. *Journal of Internal Medicine*. 2004;255:653-63.

- [9] Pffafenbach G, Carvalho O, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48:237-41.
- [10] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA.* 1998 Apr;279:1200-5.
- [11] Rozenfeld S. Drug adverse events in hospitals in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Saude Publica.* 2007 Feb;41(1):108-15.
- [12] OMS, OPAS. Segurança dos medicamentos. *Um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos*: Organização Mundial da Saúde 2005.
- [13] Anvisa. Farmacovigilância. 2003 [cited 08/11/07]; Available from: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta.htm>
- [14] Zanini AC, Carvalho MF. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em farmacovigilância. *Rev Bras Ciênc farm* 2001:215-24.
- [15] Passareli MCG. Reações adversas a medicamentos em uma população idosa hospitalizada [Tese de Doutorado]. São Paulo: USP; 2005.
- [16] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 1981 Aug;30(2):239-45.
- [17] Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000 Oct 7;356(9237):1255-9.
- [18] WHO - World Health Organization. Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs. Geneva; 1995.
- [19] UMC - Uppsala Monitoring Centre. Definitions. 1999 [cited 05/11/07]; Available from: <http://web.archive.org/web/20051105051155/http://www.who-umc.org/defs.html>

- [20] Figueiredo PMd, Costa AAd, Cruz FdCS, Melo JRR, Nogueira MS, Góes TPdA. Reações adversas a medicamentos. *Revista Racine*. 2005.
- [21] OMS - Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad em el uso de los medicamentos. *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*. Ginebra 2004:1-6.
- [22] Davies DM. History. In: Davies DM, Ferner R.E., de Glanville H, ed. *Davies's Textbook of Adverse Drug Reaction* Fifth ed. London 1998:1-5.
- [23] Dias MF. Farmacovigilância. 2º Congresso Brasileiro sobre o Uso Racional de Medicamentos. Florianópolis; 2007.
- [24] Barros JAC. A preocupação com os efeitos indesejáveis dos medicamentos. *Saúde em Debate*. LondrinaL 1992:76-80.
- [25] Sobravime. A farmacovigilância na Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2005. Report No.: 44/45.
- [26] Anvisa. Serviços de Saúde. 2003 [cited 08/11/07]; Available from: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/hsentinel/apresentacao.htm>
- [27] Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes ZT, Vigliotti DJ, Mullis SR. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *American journal of hospital pharmacy*. 1994 Sep 15;51(18):2268-72.
- [28] Melnon K. Preventable drug reactions-causes and cures. *N Engl J Med*. 1971;284:1361-8.
- [29] Lucas LM, Colley CA. Recognizing and report adverse drug reactions. *West J Med* 1991;156:172-5.

- [30] Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring--cost and benefit considerations. Part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 1997 Oct;6 Suppl 3:S71-7.
- [31] Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégau B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;55:181-6.
- [32] Primo FT, Primo LS, Barboza PC, Pinho DC. Implantação do Serviço de Farmacovigilância no Hospital Universitário São Francisco de Paula. *Revista de Saúde*. 2007; 1: 83-7.
- [33] Camargo AL, Cardoso Ferreira MB, Heineck I. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 Feb;62(2):143-9.
- [34] Patel KJ, Kedia MS, Bajpai D, Mehta SS, Kshirsagar NA, Gogtay NJ. Evaluation of the prevalence and economic burden of adverse drug reactions presenting to the medical emergency department of a tertiary referral centre: a prospective study. *BMC Clinical Pharmacology*. 2007;7:8.

## **ANEXOS E APÊNDICES**

### Apêndice I

**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO DE PAULA**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

### **INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA**

Título do projeto: Prevalência de reações adversas a medicamentos em um hospital universitário do sul do Brasil.

Pesquisador responsável: Patrícia Barboza.

Telefone para contato: 53 - 84093714

Esta pesquisa é justificada pela necessidade de se conhecer a quantidade de reações indesejáveis devido ao uso de medicamentos, que ocorrem nos pacientes hospitalizados, tendo como objetivo a identificação o mais cedo possível e a redução das complicações que

podem acontecer nos pacientes, bem como o conhecimento sobre o uso seguro dos medicamentos. O objetivo da pesquisa é determinar a quantidade de pacientes com estas reações indesejáveis.

Serão convidados a participar da pesquisa todos os pacientes internados no Hospital Universitário São Francisco de Paula que apresentarem as reações indesejadas. Os pacientes deverão responder um questionário sobre algumas informações pessoais e sobre a reação indesejada que sentiram, além de serem avaliados pela pesquisadora responsável. Os pacientes serão visitados, durante a internação, pela pesquisadora para acompanhamento. Não há desconfortos e riscos para o paciente pela participação no estudo.

Como benefício espera-se descobrir mais cedo possível uma reação e iniciar o tratamento rapidamente, além de termos informações disponíveis a respeito da segurança de uso dos medicamentos e uma melhoria na qualidade do atendimento hospitalar para todos os pacientes.

O método já é utilizado neste hospital para avaliação e acompanhamento de todos os pacientes que apresentarem reações indesejáveis.

Qualquer dúvida antes e durante a pesquisa será esclarecida pela pesquisadora responsável.

Os pacientes poderão se recusar ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhum prejuízo na qualidade de seu atendimento.

Todos os participantes terão sua identidade preservada e nenhum paciente será pago para participar da pesquisa.

**CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DO PACIENTE**

Eu, \_\_\_\_\_,  
RG \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_,  
abaixo assinado, responsável pelo(a) \_\_\_\_\_, concordo  
com a participação no estudo de Prevalência de reações adversas a medicamentos em um  
hospital universitário do sul do Brasil, como sujeito. Fui devidamente informado e  
esclarecido pela pesquisadora Patrícia Barboza sobre a pesquisa, os procedimentos nela  
envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação.

Fui informado que posso desistir de participar no estudo a qualquer momento, sem  
que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/  
assistência/tratamento.

Local e data \_\_\_\_\_

Nome e Assinatura do sujeito ou responsável: \_\_\_\_\_

## Apêndice II

Instrumento para a coleta de dados:

## I. Dados do paciente

Nome do paciente:	Quest _ _ _ _
Prontuário do paciente:	Prontu _ _ _ _ _ _ _ _
Sexo: (1)-Masculino (2)-Feminino	Sexo _
Idade:	Idade _ _ _
Diagnóstico principal*:	Diag _ _ _
Unidade de internação: 1- UTI - Geral 2- Maternidade 3- Clínica médica 4- Convênios 5- Pediatria 6- UTI Pediátrica 7- UTI Semi - Intensiva 8- Cirúrgica	Unidd _ _
Data da internação:	Intern _ _ _ _ _ _ _ _
Data da alta:	Alta _ _ _ _ _ _ _ _
Data início do tratamento:	Initra _ _ _ _ _ _ _ _

## II. Dados relacionados com a RAM

Data início da RAM:	Iram _ _ _ _ _ _ _ _
Tempo duração RAM (dias):	Durram _ _
Medicamentos relacionados com a RAM:	Medic1 _ _ _ _ _ _ _ _ Medic2 _ _ _ _ _ _ _ _ Medic3 _ _ _ _ _ _ _ _ Medic4 _ _ _ _ _ _ _ _ Medic5 _ _ _ _ _ _ _ _
Classe de medicamentos envolvida*:	Clasmed _ _
Sistema afetado*:	Sistafe _ _
Tipo de RAM apresentada*:	Tipram _ _

--	--

### III. Evolução

Evolução: 9- Ainda não recuperado 10- Recuperado sem seqüela 11- Recuperado com seqüela 12- Óbito 13- Evolução desconhecida	Evoluç _
--	----------

### IV. Conduta

Conduta: 1- Medicamento suspenso com melhora 2- Medicamento suspenso sem melhora 3- Alteração da posologia 4- Continuou a medicação 5- Necessitou tratamento específico	Conduç _
Se sim, qual*:	Tratesp_ _ _

### V. Demais dados da prescrição

Número de medicamentos prescritos ao paciente:	Nummed _ _
--	------------

### Medicamentos prescritos e dose

Medicamento	Dose	Início	Término

### VI. Causalidade da RAM

Causalidade: 1- Possível 2- Provável 3- Duvidosa 4- Definida	Causal _
--	----------

\* Variáveis que serão categorizadas conforme o seu aparecimento no processo de coleta de dados

## Anexo I

## Algoritmo de Naranjo para classificar a causalidade das RAMs

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

Fonte: adaptado de Naranjo, 1981.

## Causalidade das RAM conforme o Algoritmo de Naranjo

Somatório dos scores	Classes de causalidade
9 ou mais	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou menos	Duvidosa

Fonte: adaptado de Naranjo, 1981.



**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS**  
**MESTRADO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO**

**ARTIGO**

**INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM UM  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO SUL DO BRASIL**

**PATRÍCIA C. B. TUST**

**ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. MARIA CRISTINA GONZALEZ**

**Pelotas, RS**

**2011**

## ARTIGO

### **Incidência de Reações Adversas a Medicamentos em um Hospital Universitário do Sul do Brasil**

Patrícia Barboza Tust<sup>1</sup>

M. Cristina Gonzalez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas, RS, Brasil

<sup>2</sup> Professora Adjunta do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas, RS, Brasil

#### **Correspondência**

Patrícia Barboza Tust

Email: patriciabarboza@gmail.com

**Running head:** Busca ativa de incidência de reações adversas a medicamentos

**Palavras-chave:** Reações adversas a medicamentos, hospital, paciente internado, incidência

**Contagem de palavras:** 3294

**Numero de tabelas e figuras:** 1 tabela e 2 figuras

**O que já se conhece sobre este tema**

-Reações adversas a medicamentos (RAMs) são causas importantes de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados, assim como influencia significativamente nos custos de saúde.

-Estudos epidemiológicos, em diversos países, evidenciam a sua ocorrência de 2,2 a 26,1% dos pacientes durante sua hospitalização.

-Muitos métodos utilizados até hoje para identificação de RAMs fornecem sub-registros das suas ocorrências durante a internação hospitalar.

**O que este estudo acrescenta**

- O método da busca ativa evidenciou que ocorria subnotificação em nossa instituição universitária, onde os registros de RAMs eram feitos através de relatos voluntários.

- Os pacientes adultos do sexo feminino, que se encontram internados na Ginecologia e Obstetrícia, são um grupo de risco para o desenvolvimento de RAMs em nosso hospital, necessitando atenção e cuidados especiais.

## **RESUMO**

### **Objetivos**

Determinar a incidência de reações adversas a medicamentos (RAMs) em um hospital universitário no sul do país. Pretende-se, também, verificar a variação na incidência de RAMs entre os sexos e faixa etária dos pacientes, bem como a classe farmacológica mais frequentemente envolvida.

### **Métodos**

Foi conduzido um estudo prospectivo longitudinal, durante um período de cinco meses, através de busca ativa nas unidades do hospital. Foi utilizada a definição de RAM da OMS e o algoritmo de Naranjo para determinar a sua causalidade.

### **Resultados**

Foram acompanhados 446 pacientes durante toda a sua internação e 103 apresentaram RAMs, determinando uma incidência de 23%. Nestes 103 pacientes, ocorreram 136 episódios de RAMs, sendo que a causalidade foi considerada como definida em 9 eventos (6,6%), provável em 77 (56,6%) e possível em 50 eventos (36,8%). Foi evidenciada a subnotificação dos casos em anos anteriores (2002 a 2007) quando comparado com a incidência observada neste estudo. O sexo feminino, pacientes com menos de 65 anos e internação no setor da Ginecologia e Obstetrícia foram fatores associados a uma maior incidência de desenvolvimento das RAMs.

### **Conclusões**

A busca ativa foi um instrumento adequado para a determinação da real incidência de RAMs no âmbito hospitalar. Percebeu-se, com isso, a imprescindibilidade de treinamento dos profissionais da saúde e da elaboração de uma cartilha de instrução, para ser entregue

ao paciente no momento da internação, a fim de alertá-lo e incentivá-lo a relatar sintomas relacionados ao desenvolvimento de RAMs.

## **ABSTRACT**

### **Aims**

To evaluate the incidence of adverse drug reactions (ADRs) at a University Hospital in the South of Brazil. The aim is also to determine the variation of ADRs incidence between genders and among age groups and to know the most often involved pharmacological class.

### **Methods**

A longitudinal prospective study was conducted over a period of five months using an active search in the hospital units. ADR definition from WHO and Naranjo algorithm were used to assess causality.

### **Results**

Four hundred and forty six patients were followed during their hospitalization and 103 of them showed ADRs, resulting in a 23% overall incidence. Suspected ADR was identified in 136 patients. From this group of patients, nine reactions were classified as definite (6.6%), 77 as probable (56.6%) and 50 as possible (36.8%). Undernotification was identified in the previous years (2002 to 2007), when the results from these years were compared to the incidence observed in this study. Women, patients younger than 65 years and hospitalization in the Obstetrics and gynaecology wards were factors associated with a higher incidence of ADRs development.

### **Conclusions**

The active search was a suitable instrument to assess the real incidence of ADRs in the hospital. It is necessary to train health professionals and to develop a handbook, to be delivered to the inpatients at the hospital admission to alert and encourage them to report symptoms related to the ADRs development.

## INTRODUÇÃO

As reações adversas a medicamentos (RAMs) são definidas como qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se apresente após a administração das doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou o tratamento de uma enfermidade [1]. Essas reações tornaram-se relevantes para a saúde pública em virtude de suas consequências e pela sua magnitude.

Estudos descritivos do problema têm enfatizado diferentes incidências em nível hospitalar, que variam entre 2,2 e 26,1% [2-5]. Tais reações são responsáveis ou têm participação em 6,6% das internações [6], estão entre a 4ª e 6ª maiores causas de mortalidade nos EUA [7]. No Brasil, existem poucos estudos sobre a frequência de reações adversas aos medicamentos [8].

Existe uma grande limitação quanto à disponibilidade de informações sobre RAMs nos países em desenvolvimento, e é possível que a situação torne-se ainda pior [9]. Este problema, em alguns países, é causado pela falta de legislação e regulamentação apropriada no campo de medicamentos. Isto inclui a não notificação obrigatória da ocorrência de RAMs, assim como a existência de um grande número de medicamentos com desvio da qualidade ou produtos falsificados circulantes no mercado. A falta de informações independentes e o uso irracional de medicamentos ajudam a agravar ainda mais esta situação [9].

Embora sejam formulados para prevenir, aliviar e curar enfermidades, os medicamentos podem produzir efeitos indesejáveis, maléficos e danosos [10], que não são detectados pelos ensaios clínicos pré-lançamento. Estes ensaios são restritivos, pois os pacientes são

selecionados, em condições controladas, o que torna impossível conhecer os efeitos em idosos, crianças, gestantes, assim como, pacientes que fazem uso de outras medicações e portadores de insuficiência renal e hepática. Além disso, o período de duração destes ensaios não é suficiente para se determinar reações adversas raras e reações devido à administração por tempo prolongado do fármaco [11]. Nesse contexto, a informação sobre medicamentos é de extrema importância, pois pode interferir de forma decisiva na utilização dos mesmos, minimizando os riscos previsíveis, potencializando resultados terapêuticos e melhorando a adesão ao tratamento [12].

É fundamental, portanto, para o diagnóstico das reações adversas, estabelecer uma relação causal entre o evento observado e o medicamento suspeito, o que até hoje permanece subjetivo e depende, em grande parte, da experiência e do conhecimento teórico do profissional envolvido [13].

Com o objetivo de estabelecer esta causalidade foram desenvolvidos algoritmos, os quais são compostos de questões que avaliam as circunstâncias associadas ao uso de medicamentos e ao aparecimento da reação [13]. Neste estudo, optou-se pela aplicação do algoritmo de Naranjo [14], método já empregado no Hospital Universitário São Francisco de Paula (HUSFP), onde foi desenvolvido este estudo.

No intuito de prevenir ou reduzir os efeitos nocivos manifestados pelo paciente e melhorar as ações de saúde pública, é fundamental que se disponha de um serviço de farmacovigilância [15], o qual realize atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer problema possível relacionado com fármacos.

Entendendo este cenário, o HUSFP implantou, em outubro de 2002, o Programa de Farmacovigilância. A partir deste ano, a Gerência de Risco (GR) apresentava relatórios

anuais, baseados nas notificações espontâneas dos profissionais da área da saúde. Estes dados, no entanto, evidenciavam incidências muito baixas de RAM em relação à literatura. Baseando-se neste fato, surgiu o interesse em verificar se haveria uma modificação na incidência de RAM e maiores detalhes referentes aos pacientes que apresentavam RAM durante a internação, utilizando-se de uma metodologia diferente, como a busca ativa.

## MÉTODOS

O estudo foi conduzido num hospital universitário terciário, localizado no sul do Brasil, com 223 leitos. O estudo constou, inicialmente, de uma análise retrospectiva dos dados do Programa de Farmacovigilância, junto à Gerência de Risco. Após, foi realizado um estudo piloto, durante um período de 15 dias, para adequação dos instrumentos e da dinâmica de trabalho, sendo em seguida realizada uma busca ativa prospectiva, durante o período de cinco meses, compreendido entre junho e novembro de 2008.

No decorrer do Programa de Farmacovigilância (2002 - 2007) ocorreram 72 notificações, e em 2005 o programa obteve seu recorde, com 30 suspeitas de RAMS. Tendo o objetivo de comparar dados atuais com os retrospectivos e na tentativa de identificar maiores detalhes acerca do perfil dos pacientes que apresentariam RAMs, foi ampliada a busca de informações sobre os pacientes.

Pacientes adultos ou pediátricos internados durante o período do estudo foram convidados a participar. Pacientes que permaneciam internados por tempo inferior a 24 horas, admitidos durante o final de semana ou ainda aqueles que permaneceram somente em terapia de hidratação endovenosa foram excluídos. O acompanhamento foi mantido, inclusive, com a transferência dos pacientes entre as unidades do hospital.

Estudantes do curso de Medicina e de Farmácia e Bioquímica, previamente treinados, coletaram as informações utilizando um questionário desenvolvido especificamente para o acompanhamento dos pacientes. As principais informações coletadas foram idade, sexo, diagnóstico, doenças concomitantes e medicamentos administrados. A relação diária dos pacientes internados foi fornecida pelo Sistema de Internações. Após o esclarecimento e

consentimento por escrito para participação na pesquisa, os pacientes eram questionados sobre suas condições de saúde e comorbidades, passando a ser visitados diariamente. As informações eram complementadas com a revisão dos prontuários médicos e, em casos de dúvida, a equipe de enfermagem e/ou o médico assistente eram consultados para maiores esclarecimentos. Todas as medicações administradas aos pacientes, incluindo dosagem, frequência, via de administração e duração do tratamento, bem como informações possivelmente relacionadas às RAMs, após a internação hospitalar, eram transcritas da prescrição para o instrumento de coleta de dados. Os pacientes foram acompanhados até o momento do óbito, alta ou transferência hospitalar.

Os medicamentos administrados foram classificados de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* [16]. Os diagnósticos foram classificados de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde (CID-10) [17]. Foi utilizada, também, a definição de RAM da OMS. [1] O método utilizado para estabelecer a causalidade entre as reações e o tratamento medicamentoso administrado foi o algoritmo de Naranjo [14], composto por questões que avaliam a sequência cronológica entre o uso do medicamento e o aparecimento de RAM, bem como a plausibilidade farmacológica e a existência de causa alternativa que não o medicamento [13]. As reações adversas detectadas seguiram a *Adverse Reaction Terminology (WHO-ART)* [18].

O Estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas (UCPel). Diante disso, somente pacientes devidamente esclarecidos e que assinaram o termo de consentimento foram acompanhados pelos pesquisadores.

O controle de qualidade foi assegurado através de alguns mecanismos como a utilização de instrumentos padronizados para a coleta dos dados e para a avaliação da causalidade das RAMs, com reavaliação de 10% da amostra pela pesquisadora principal. Além disso, foi

realizada dupla digitação dos dados coletados no programa Epi Info 6.04, para comparação e detecção de possíveis erros.

As informações coletadas foram transferidas para um banco de dados feito através do programa Epi Info 6.04. As análises estatísticas foram feitas no programa SPSS versão 13.0 e Stata 9.2. Foram realizadas análises descritivas e testadas as associações através do teste de  $\chi^2$  entre a presença de RAM e demais variáveis de interesse. A análise da diferença do tempo de internação e número de medicamentos administrados entre os pacientes que apresentaram ou não RAM foram realizadas através de testes não paramétricos (teste de Mann-Whitney). Foi utilizado o nível de significância de 5% para todos os testes.

## RESULTADOS

O estudo acompanhou 446 internações entre junho a novembro de 2008, sendo que oito pacientes reinternaram durante o período da pesquisa. A tabela 1 mostra as características gerais dos pacientes, com predomínio de pacientes do sexo feminino e adultos.

A mediana de idade dos pacientes foi de 33 anos, variando de 01 dia de vida até 92 anos de idade. A maioria dos pacientes (71,4%) apresentava apenas um diagnóstico, enquanto os demais apresentavam mais de uma comorbidade associada. A maioria dos pacientes esteve internada na unidade de Ginecologia e Obstetrícia (29%), seguida de 24% na Clínica Cirúrgica. O tempo mediano de internação foi de 4 dias (IIQ: 2; 7 dias) e o tempo mediano de acompanhamento dos pacientes foi de 3 dias (IIQ: 1; 6 dias). As UTIs estão entre as unidades com medianas mais elevadas de internação: 16,5 dias na UTI - Pediátrica, 8 dias na UTI – Semi – Intensiva, seguidos de 7,5 dias na UTI – Geral.

A maioria dos pacientes (95,5%) foi acompanhada até o momento da sua alta hospitalar, sendo que apenas 20 pacientes (4,5%) tiveram o acompanhamento interrompido por óbito, transferência ou fuga hospitalar.

Durante o período do estudo, 103 pacientes apresentaram pelo menos uma RAM. Destes, 81 apresentaram apenas uma RAM (78,6%), 15 (14,6%) pacientes apresentaram 2 RAMs, 3 (2,9%) pacientes apresentaram 3 RAMs e apenas 4 (3,9%) pacientes apresentaram 4 RAMs. Nestes pacientes com suspeitas de reações, foram identificados 136 sintomas. A figura 1 mostra a distribuição das RAMs mais frequentemente observadas. Fezes líquidas e vômitos foram os sintomas mais prevalentes entre os pacientes pediátricos. Entre os adultos, foram mais frequentes urticárias, vômitos e náuseas.

Os pacientes idosos (>65 anos) tiveram uma incidência de RAMs significativamente menor quando comparados aos pacientes mais jovens (12,7% e 26,3%, respectivamente,  $p = 0,02$ ). Observamos, ainda, que as mulheres apresentaram uma incidência significativamente maior de RAM quando comparadas aos homens (26,7% e 16% respectivamente,  $p = 0,01$ ). As unidades clínicas que mais apresentaram RAMs foram a Ginecologia e Obstetrícia (43,5% dos pacientes), seguida pela UTI Geral (37,5% dos pacientes) e pela Pediatria (25,5% dos pacientes).

Houve uma tendência a um maior tempo de internação no grupo de pacientes que desenvolveram RAM (5 X 4 dias, respectivamente,  $p = 0,06$ ).

Cada paciente teve um uso mediano de 11 medicamentos, variando de 1 a 36 medicamentos. Os pacientes que desenvolveram RAMs receberam 2 medicamentos a mais quando comparados aos pacientes que não desenvolveram RAM, (13 X 11 medicamentos,  $p = 0,002$ ). As classes de medicamentos que mais frequentemente estiveram relacionadas aos episódios de RAM são apresentadas na figura 2. Entre os pacientes adultos, as classes de medicamentos mais frequentemente relacionadas às RAMs foram os analgésicos, seguidos pelos antibacterianos e anti-inflamatórios e antirreumáticos. Entre os pacientes pediátricos, os antibacterianos estiveram mais frequentemente relacionados às RAMs, seguidos pelos analgésicos e medicamentos para doenças aéreas obstrutivas.

Do total de 136 RAMs, a relação de causalidade com o medicamento suspeito foi classificada como definida em 9 eventos (6,6%), como provável em 77 eventos (56,6%) e possível em 50 eventos (36,8%). Nenhuma foi classificada como duvidosa.

Os eventos classificados como definidos estiveram associados aos seguintes medicamentos: Anfotericina EV (calafrios e febre medicamentosa); Sulfato ferroso Comp (constipação); Hidralazina EV (edema e prurido no local da injeção); Ciclofosfamida EV (náuseas e

vômitos) e Dipirona EV/ Comp (sonolência). Entre os eventos prováveis, a urticária foi o sintoma mais prevalente.

## **DISCUSSÃO**

O Programa de Farmacovigilância foi introduzido no hospital em 2002, no entanto os resultados descritos anteriormente foram incidências anuais que variaram de 0,01% e 0,3%, muito abaixo das referidas pela literatura. Tal fato pode ser justificado pela diferente metodologia utilizada para a coleta dos dados (notificação espontânea) ao invés da busca ativa realizada pelos profissionais da área da saúde. Neste sentido, a realização deste estudo evidenciou a importância da metodologia proposta para alcançar um objetivo principal, a determinação da real incidência de RAMs, ao invés de subnotificações, como provavelmente ocorria anteriormente. Isto permitiria disponibilizar tratamentos mais seguros e eficazes aos pacientes, reduzindo as taxas de morbimortalidade por meio da detecção precoce de problemas de segurança de medicamentos nos pacientes.

Vários fatores interferem na incidência de RAMs, tais como diferentes metodologias para a coleta e a análise dos dados, como citados anteriormente. Além destes, diferentes definições de RAMs, diferentes populações estudadas, além dos medicamentos, aos quais estão expostos, tornam a incidência de RAMs muito variável [4]. Essa constatação foi feita em nosso próprio hospital, onde este estudo evidenciou que 23% dos pacientes apresentaram RAMs, contrariando as incidências descritas anteriormente neste serviço.

Nossos achados são similares a outros relatos da literatura [3, 4, 5], os quais relataram que até 26,1% dos pacientes podem apresentar RAMs. Lazarou descreveu uma incidência bastante menor (6,7%) [7]. Apesar de haver incluído em sua meta-análise estudos que descreviam a ocorrência de RAM durante a hospitalização ou como causa de admissão hospitalar, sua busca ativa não ocorria diariamente, aceitando que fosse realizada pelo

menos uma vez por semana. Talvez esta frequência na verificação das RAMs justifique sua menor incidência encontrada.

Tal incidência também pode variar dependendo do tipo de paciente atendido, como a menor incidência encontrada num estudo de pacientes adultos atendidos numa unidade cardiológica [2]. Contrariando o esperado, em nosso estudo os pacientes da UTI Geral não foram os mais acometidos pelas RAM, considerando a sua gravidade e o número de medicamentos aos quais são expostos. No entanto, nesta unidade e nas demais UTIs ocorreu uma grande dificuldade para encontrar os familiares e apresentar o termo de consentimento, bem como obter informações a partir do próprio paciente. Devido a estas dificuldades metodológicas, pode ter ocorrido uma subnotificação neste setor. Em nosso estudo 23,6% dos pacientes adultos apresentaram RAMs, sendo que 26,7% dos episódios foram entre as mulheres. Estudos prévios demonstraram que as mulheres apresentam maior incidência de RAMs [19], semelhante aos nossos achados. Esta maior suscetibilidade poderia ser explicada por uma maior concentração de tecido adiposo [20] ou por um provável determinante hormonal, que afetaria o metabolismo dos fármacos [21]. No presente estudo, não observamos uma maior incidência de RAMs entre os idosos acompanhados, resultado similar ao descrito por outros autores [3, 5].

Já entre os pacientes pediátricos, nosso estudo detectou 20,9% de RAMs, incidência semelhante à descrita por Buajordet, de 18,1% [22]. Taxas menores também são descritas, como nas revisões sistemáticas conduzidas por Santos, Impicciatore e Clavenna, que encontraram incidências de 4,4%, 9,53% e 10,9% respectivamente [23-25]. Considerando a escassez de publicações sobre a incidência de RAM em pediatria e a heterogeneidade dos trabalhos publicados, há limitações para extrapolar os resultados para outras realidades [23]. No entanto, isto não anula a validade interna das informações obtidas neste estudo.

Com a metodologia proposta, observamos que as classes de medicamentos analgésicos, antibacterianos e anti-inflamatórios e antirreumáticos, que estiveram mais frequentemente envolvidas com as RAMs, são semelhantes às descritas por outros autores em pacientes hospitalizados [2, 5, 19]. Em relação aos sintomas mais comumente detectados entre estes pacientes, também encontramos similaridade aos já relatados em outros estudos [2, 3, 19], destacando a presença de urticária, vômito, náusea e fezes líquidas. A urticária induzida por fármacos é a segunda forma mais comum de reação cutânea. Sua aparência clínica é indistinguível da urticária ocorrida por outras causas, mas revela-se frequentemente mais grave. Pode ocorrer após a primeira exposição a um fármaco ou após muitas exposições prévias bem toleradas [26].

Nosso estudo evidenciou que entre os pacientes pediátricos, os sintomas relacionados ao sistema gastrointestinal e a classe medicamentosa dos agentes anti-infecciosos de uso sistêmico estiveram mais frequentemente associados aos episódios de RAMs neste grupo, conforme descrito na literatura [23].

A relação definida de causalidade da RAM com os medicamentos suspeitos, encontrada em nosso estudo, foi de apenas 6,6%, em acordo com os achados da literatura [19]. Esse resultado evidencia que, apesar de utilizarmos um algoritmo conhecido para definir a causalidade, independentes do julgamento clínico, as manifestações das RAM ainda são inespecíficas e podem ser confundidas com outras causas, como as manifestações das próprias doenças que o paciente apresenta [14].

Nossos resultados sugerem que a incidência das reações adversas é maior que a conhecida previamente neste hospital, acomete na maior parte dos casos pacientes adultos, do sexo feminino e internadas na unidade Ginecologia e Obstetrícia, ou seja, elas são previsíveis e podem ser prevenidas neste perfil de pacientes. Além disto, informações referentes às

classes medicamentosas e aos sintomas mais frequentemente envolvidos nos episódios de RAMs permitirão um planejamento de futuras ações, visando intensificar a identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos, assim como incentivar estudos complementares.

Medidas facilitadoras tais como a elaboração de cartilhas explicativas aos pacientes sobre as RAMs devem ser adotadas para evitar a subnotificação, mesmo quando se utiliza o método de busca ativa.

**AGRADECIMENTOS**

Aos colaboradores do HUSFP que contribuíram com informações sobre os pacientes e aos alunos do curso de Farmácia da UCPel que auxiliaram na coleta dos dados.

## REFERÊNCIAS

- [1] WHO. International Drug Monitoring: The Role of National Centres. Technical Report Series. Geneva; 1972. Report N°. 498.
- [2] Bordet R, Gautier S, Louet HL, Dupuis B, Caron J. Analysis of direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;56:935-41.
- [3] Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégaud B. Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;55:181-86.
- [4] Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a pilot study. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:335-41.
- [5] Camargo AL, Ferreira MBC, Heineck I. Adverse Drug Reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62:143-49.
- [6] Pffafenbach G, Carvalho O, Bergsten-Mendes G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48:237-41.
- [7] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA*. 1998;279:1200-05.
- [8] Rozenfeld S. Drug adverse events in hospitals in the State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2007;41:108-15.
- [9] OMS, OPAS. Segurança dos medicamentos. *Um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos*: Organização Mundial da Saúde 2005.
- [10] Anvisa. Farmacovigilância. 2003 [cited 08/11/07]; Available from: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/apresenta.htm>

- [11] Zanini AC, Carvalho MF. Definições, conceitos e aspectos operacionais utilizados em farmacovigilância. *Rev Bras Ciênc Farm* 2001;215-24.
- [12] Vidotti CCF, Silva EV, Hoefler R. Centro de Informações sobre medicamentos e sua importância para o uso racional de medicamentos. In: Gomes MJV, Reis AMM, eds. *Ciências Farmacêuticas: Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar*. São Paulo: Atheneu 2001:311-27.
- [13] Passareli MCG. Reações adversas a medicamentos em uma população idosa hospitalizada [Tese de Doutorado]. São Paulo: USP; 2005.
- [14] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
- [15] OMS. La farmacovigilancia: garantía de seguridad em el uso de los medicamentos. *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*. Ginebra 2004:1-6.
- [16] WHO. ATC/DDD Index 2010. 2009 [cited 23/09/2010]; Available from: [http://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whooc.no/atc_ddd_index/)
- [17] OMS. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Cid-10. 2008 [cited 23/09/2010]; Available from: <http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm>
- [18] WHO. WHO-ART. 2008 [cited 23/09/2010]; Available from: <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlogin.asp>
- [19] Arulmani R, Rajendran SD, Suresh B. Adverse drug reaction monitoring in a secondary care hospital in South India. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;65:210-16.

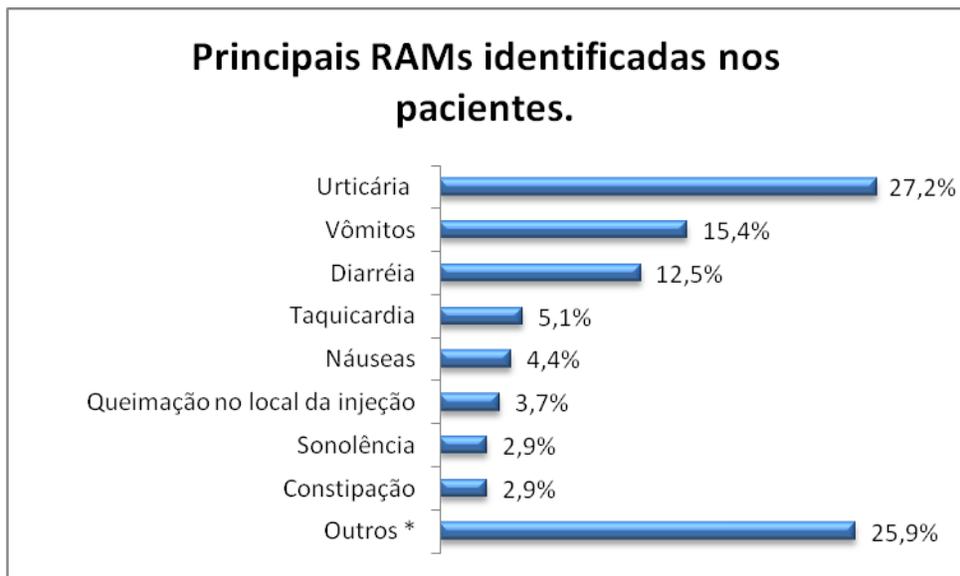
- [20] Magalhães SMS, Carvalho WdS. Reações Adversas a Medicamentos. In: Gomes MJVdM, Reis AMM, eds. *Ciências Farmacêuticas: Uma abordagem em Farmácia Hospitalar*. São Paulo: Atheneu 2003:125-45.
- [21] Edwards IR. Pharmacological basis of adverse drug reactions. In: Speight TM, Holford NHG, eds. *Avery's drug treatment*. 4 ed. Barcelona: Adis International 1997:261-300.
- [22] Buajordet I, Wesenberg F, Brors O, Langslet A, . Adverse Drug events in children during hospitalization and after discharge in a Norwegian university hospital. *Acta Paediatrica*. 2002;91:88-94.
- [23] Santos DB, Coelho HLL. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. *Rev Bras Saúde Materno Infantil*. 2004;4:341-49.
- [24] Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:77-83.
- [25] Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009;94:724-28.
- [26] Lee A. Reações Adversas a Medicamentos. 2 ed. Porto Alegre: Artmed 2009.

TABELA 1

**Características dos pacientes internados no HUSFP, 2008.**

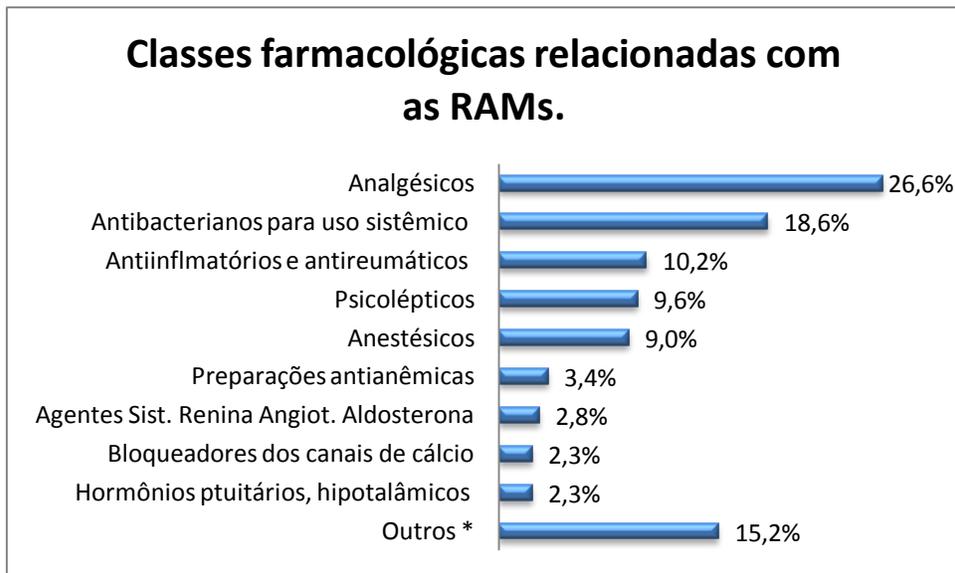
<i>Variável</i>	<i>n (%)</i>	<i>% de RAM</i>	<i>RR (IC 95%)</i>	<i>p</i>
<b>Sexo</b>				
Masculino	150 (33,6%)	16,0%	1,00	0,02
Feminino	296 (66,4%)	26,7%	1,67 (1,10 ; 2,52)	
<b>Idade (anos)</b>				
Até 11	86 (19,3%)	20,9%	1,65 (0,79 ; 3,45)	0,3
Adultos (< 65)	289 (64,8%)	26,3%	2,07 (1,09 ; 3,94)	
Adultos (> 65)	71 (15,9%)	12,7%	1,00	
<b>Cor</b>				
Branco	349 (79,1%)	22,3%	1,00	0,5
Não brancos	92 (20,9%)	26,1%	1,17 (0,79 ; 1,73)	
<b>Gestante</b>				
Sim	51 (38,6%)	39,2%	1,18 (0,23 ; 6,04)	1,0
Puerpério	78 (59,1%)	39,7%	1,19 (0,24 ; 6,05)	
Aborto	3 (2,3%)	33,3%	1,00	
<b>Diagnóstico principal</b>				
Cirúrgico	137 (30,7%)	14,6%	1,00	<0,001
Clínico	188 (42,2%)	19,1%	1,31 (0,80 ; 2,16)	
Ginecológico	121 (27,1%)	38,8%	2,66 (1,68 ; 4,23)	
<b>Duração da internação (dias)</b>				
Até 2	156 (35,0%)	20,5%	1,00	0,1
3 a 6	162 (36,3%)	21,0%	1,02 (0,67 ; 1,57)	
7 ou mais	128 (28,7%)	28,9%	1,41 (0,93 ; 2,13)	
<b>Total</b>	<b>446 (100%)</b>	<b>23,1%</b>	<b>--</b>	<b>--</b>

FIGURA 1



\* Porcentagem inferior a 2,2%

FIGURA 2



\* Porcentagem inferior a 2,3%