

NOTIFICAÇÕES ESPONTÂNEAS DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS HOSPITALARES: ESTUDO PILOTO

Tais Orlandin Dias de Aguiar
Helaine Carneiro Capucho
Fabiana Rossi Varallo
Patricia de Carvalho Mastroianni¹

RESUMO

INTRODUÇÃO: A vigilância pós-comercialização de medicamentos visa à detecção de problemas de segurança, qualidade e efetividade. A identificação de eventos adversos a medicamentos (EAM) é realizada, principalmente pela notificação espontânea por profissionais da saúde. Este método permite a comunicação dos riscos em farmacovigilância e contribui para a regulamentação do mercado. **OBJETIVO:** Estimar a prevalência de reações adversas a medicamentos (RAM) e de suspeitas de inefetividade terapêutica (IT) notificadas por profissionais da saúde; verificar os fármacos e o tipo medicamentos envolvidos, a gravidade, a causalidade, o mecanismo de produção e as manifestações clínicas dos EAM notificados. **MÉTODOS:** Estudo transversal foi conduzido, em 2008, num hospital de ensino de alta complexidade e integrante da Rede Sentinela. A gravidade das RAM foi classificada quanto à intensidade (leve, moderada, grave e letal), o grau de causalidade foi imputado com o algoritmo de Naranjo e o mecanismo de ocorrência da RAM foi analisado segundo a definição de Rawlins e Thompson (A e B). Os medicamentos associados aos EAM foram categorizados segundo o tipo (referência ou similar). **RESULTADOS:** No período, houve 103 notificações, sendo 39 de IT e 64 de RAM. As prevalências de EAM/paciente e EAM/leito foram, respectivamente, 0,3% e 11,9%. O enfermeiro foi o principal notificador (53,4%). A maioria das RAM foi classificada como sendo do tipo A (82,8%), leve (81,3%), de causalidade *possível* (57,8%) e relacionada aos medicamentos referência (20/35). Imunoglobulina humana, docetaxel e paclitaxel foram os fármacos comumente associados à RAM. As IT relacionaram-se ao uso de medicamentos similares (26/29), principalmente dos fármacos midazolam e ganciclovir. **CONCLUSÕES:** Os resultados das notificações contribuíram para a proposição de rastreadores de monitoramento da segurança dos medicamentos e na qualificação de fornecedores para a instituição.

Palavras-chave: Gerenciamento de segurança. Vigilância de produtos comercializados. Sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos. Farmacovigilância. Uso de medicamentos.

¹ Doutorado em Psicobiologia (UNIFESP). Docente do Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara, SP. Contato: patriciamastroianni@yahoo.com.br.

SPONTANEOUS REPORTING OF HOSPITAL ADVERSE DRUG EVENTS: PILOT STUDY

ABSTRACT

INTRODUCTION: Post-marketing surveillance of drugs aims to detect problems related to safety, effectiveness and quality. The identification of adverse drug events (ADE) is made, mainly, by health professionals' spontaneous reporting. This method allows risk communication in pharmacovigilance and contributes for market regulation. **OBJECTIVE:** To estimate the prevalence of adverse drug reaction (ADR) and the suspicions of therapeutic failure (TF) reported by health professionals; to verify the active principle and type of drugs related to ADE, seriousness, causality, production mechanism and clinical manifestation of the events identified. **METHODS:** A cross-sectional study was performed in a teaching and public hospital which integrates the Sentinel Hospital Network, in 2008. ADR seriousness was classified according to intensity (mild, moderate, serious and lethal); drugs associated with ADE were categorized according to type (brand name drugs and non-brand name drugs); causality was imputed with Naranjo algorithm and the mechanism of occurrence was analyzed according to Rawlins e Thompson definitions (A or B). **RESULTS:** There were 103 ADE reports in the period, of which 39 comprised TF and 64 ADR. Nurses reported the most ADE (53.4%). The majority of ADR were classified as type A (82.8%), mild (81.3%), possible (57.8%), according to causality assessment, and related to brand name drugs (20/35). Human immunoglobulin, docetaxel and paclitaxel were the drugs frequently associated with ADR. TF arising from no-brand name drugs (26/29), regarding, mainly, midazolam and ganciclovir. **CONCLUSION:** The results of the ADE report contribute for proposition of trigger tools for intensive monitoring of drug safety, as well as for the supplier qualification and for the improvement of quality products.

Keywords: Safety management. Product surveillance. Postmarketing. Adverse drug reaction reporting systems. Pharmacovigilance. Drug utilization.

NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS HOSPITALÁRIOS: ESTUDIO PILOTO

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La vigilancia poscomercialización de medicamentos tiene como objetivo la detección de problemas de seguridad, efectividad y cualidad. La identificación de acontecimientos adversos a medicamentos (AAM) se realiza, principalmente, por las notificaciones espontáneas de profesionales de la salud. Este método permite la comunicación de riesgos en farmacovigilancia y contribuye para la reglamentación del mercado. **OBJETIVO:** Estimar la prevalencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y las sospechas de ineffectividad terapéutica (IT) notificadas por los profesionales de la salud; verificar los fármacos y el tipo de medicamento envueltos; la gravedad; causalidad, el mecanismo de producción y las manifestaciones clínicas de los acontecimientos. **METODOLOGÍA:** Se ha realizado, en 2008, un Estudio transversal en un hospital de público de enseñanza, integrante de la Red de Hospitales Centinelas. La gravedad de las RAM fue clasificada según la intensidad (leve, moderada, grave y fatal);

los medicamentos asociados a los AAM fueron categorizados según el tipo (similar o de marca); el grado de causalidad fue imputado con el algoritmo de Naranjo y el mecanismo de ocurrencia de las RAM fue evaluado según la definición de Rawlins y Thompson (A y B). **RESULTADOS:** Durante el período del estudio hubo 103 notificaciones, de las cuales 39 eran de IT y 64 de RAM. Los enfermeros fueron los principales notificantes (53,4%). La mayoría de las RAM fueron del tipo A (82,8%), leves (81,3%) de causalidad posible (57,8%) y relacionadas con los fármacos de referencia (20/35). La inmunoglobulina humana, docetaxel y paclitaxel estaban comúnmente asociados con RAM. Las IT se asociaron al uso de medicamentos similares (26/29), especialmente midazolam y ganciclovir. **CONCLUSIONES:** Los resultados de las notificaciones contribuyeron para la propuesta de rastreadores de seguimiento de seguridad de medicamentos. Además, permitió la calificación de proveedores de medicamentos en el hospital.

Palabras clave: Administración de la seguridad. Vigilancia de productos comercializados. Sistemas de registro de reacción adversa a medicamentos. Farmacovigilancia. Utilización de medicamentos.

INTRODUÇÃO

Os Eventos Adversos (EA) são definidos como “qualquer ocorrência médica desfavorável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possuem, necessariamente, relação causal com este tratamento” ([WHO, 2000](#); [BRASIL, 2012a](#)). Assim, podem contemplar suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), Inefetividade Terapêutica (IT), EA por desvios de qualidade de medicamentos, EA decorrentes do uso não aprovado ou não indicado de medicamentos (*off-label*), interações medicamentosas, erros de medicação, dentre outros.

Os EAM são considerados um problema de saúde pública, uma vez que podem ser a causa/motivo do ingresso ao nível terciário de atenção em 0,2 a 41,4% das admissões hospitalares ([BEIJER; BLAY, 2002](#)); podem causar danos ao paciente, prolongar o tempo de hospitalização e aumentar os gastos hospitalares ([CLASSEN et al., 1997](#)). Estima-se que o gasto adicional por paciente com RAM é de US\$ 2.013,00; porém, o custo por RAM pode oscilar entre US\$ 677,00 e US\$ 9.022,00 dependendo do tipo ([CLASSEN et al., 1997](#)).

Em 2001, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) implantou a rede Hospital Sentinela, projeto que alavancou a prática da farmacovigilância no Brasil. Atualmente, os hospitais que compõem esta rede são responsáveis pela maioria das notificações de EAM que ocorrem no nível terciário de atenção à saúde. Em 2008, a ANVISA recebeu 23.388 notificações de EAM, das quais 36,1% foram oriundas de Hospitais Sentinelas ([BRASIL, 2012b](#)).

Os EAM devem ser pesquisados no momento da ocorrência ou de seu conhecimento, pois estão relacionados à segurança do paciente e, por isso, devem fazer parte de um sistema de monitoramento. A análise desses eventos por meio de indicadores compreende um instrumento que mede o quão sério, indesejável e evitável é um resultado nos cuidados prestados ao paciente ([BITAR, 2001](#)).

As informações coletadas em cada hospital da rede são cruzadas e analisadas, o que possibilita conhecer o perfil de segurança dos medicamentos e os fatores de risco para a ocorrência de EAM, distinguir os perfis dos profissionais notificadores, e entre

outros aspectos, diminuir erros de medicação ([COELHO; ARRAIS; GOMES, 1999](#); [ARULMANI; RAJENDRAN; SURESH, 2007](#); [BEZERRA et al., 2009](#)). Dessa maneira, a divulgação de tais informações é fundamental para regulamentar o mercado farmacêutico e incentivar outras instituições a desenvolverem melhorias nos sistemas de saúde no que diz respeito a maior segurança dos pacientes e o uso racional de medicamentos.

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar os resultados das notificações de eventos adversos, como indicadores de monitoramento da segurança de pacientes internados, durante o ano de 2008, em um Hospital Sentinela.

MÉTODOS

Realizou-se estudo transversal retrospectivo em um hospital público de ensino, localizado no interior do estado de São Paulo, em janeiro de 2011. A instituição é integrante a rede Hospital Sentinela da ANVISA e é considerada referência no tratamento de patologias complexas na região. O hospital possui um gerente de riscos que analisa as notificações. O sistema de notificação é espontâneo e estimulado por meio de cursos, devolutivas dos eventos notificados, brindes e destaque dos profissionais notificadores.

Um instrumento foi elaborado para coleta e avaliação de todas as notificações espontâneas de EAM recebidas pela gerência de risco do hospital em 2008. O formulário contemplava as seguintes variáveis de estudo: categoria profissional do notificador, medicamento notificado [fármaco e tipo ([BRASIL, 1999](#)), ou seja, referência, genérico ou similar], EAM notificado (RAM ou inefetividade terapêutica), gravidade [leve, moderada, grave e letal] ([MOORE et al., 1998](#)) e mecanismo de produção da RAM [A ou B] ([RAWLINS, 1981](#)), o grau de causalidade da RAM [improvável, possível, provável e definida], segundo o Algoritmo de Naranjo et al. ([1981](#)) e se houve prolongamento do tempo de internação devido ao evento.

Os fármacos relatados nas notificações foram classificados de acordo com 4º nível de classificação Anatômico-Terapêutica-Química (ATC code).

Considerou-se inefetividade terapêutica a ausência ou a redução do efeito esperado do medicamento, sob as condições de uso prescritas ou recomendadas em bula ([BRASIL, 2012a](#)).

As prevalências de RAM e inefetividade terapêutica foram calculadas considerando o número de pacientes que apresentaram pelo menos um evento de RAM e inefetividade terapêutica (numerador) e o número de pacientes internados no ano de 2008 e o número de leitos disponíveis (denominador).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do Hospital, Protocolo nº 4723/2009.

RESULTADOS

No período de janeiro a dezembro de 2008, a gerência de risco do hospital estudado recebeu 103 notificações espontâneas de EAM. Destas, 39 (37,9%) foram casos de inefetividade terapêutica e 64 (62,1%) de RAM. A prevalência de EAM por pacientes foi 0,3%, já a prevalência de EAM por leito foi de 11,9%. Não foi observada sazonalidade de notificações entre os meses. Além disso, o maior número de notificações foi realizado por enfermeiros (Tabela 1).

Tabela 1. Notificações de reações adversas a medicamentos e suspeitas de inefetividade terapêutica, segundo o notificador e o tipo de medicamento notificado, num Hospital Sentinela do estado de São Paulo, Brasil (2008).

Parâmetros		RAM N(%)	IT N(%)	Total N(%)
Profissional notificador	Enfermeiro	47 (73,4)	8 (20,5)	55 (53,4)
	Médico	13 (20,3)	24 (61,5)	37 (35,9)
	Farmacêutico	4 (6,3)	-	4 (3,9)
	ND ^a	-	7 (18,0)	7 (6,8)
	Total	64 (100,0)	39 (100,0)	103 (100,0)
Tipo de medicamento notificado	Similar	13 (37,1)	26 (89,7)	39 (60,9)
	Referência	20 (57,2)	2 (6,9)	22 (34,4)
	Genérico	2 (5,7)	1 (3,4)	3 (4,7)
	Total^b	35 (100,0)	29 (100,0)	64 (100,0)

Nota: IT= inefetividade terapêutica

Observou-se que cada notificação de RAM relatava pelo menos uma queixa/sintoma indesejável relacionado ao uso de medicamentos (Quadro 1). Entretanto, para cada notificação, os sintomas reportados foram agrupados em um único evento, a fim de promover as análises de gravidade, quanto ao tipo (A ou B) e causalidade. Por isso, o número de queixas/sintomas descritos é superior ao número de notificações no período.

Segundo a classificação das RAM pelo mecanismo de produção, 53 (82,8%) foram do tipo A, oito (12,5%) do tipo B e três (4,7%) não puderam ser classificadas por falta de dados (preenchimento inadequado da ficha de notificação).

Quanto à gravidade, 52 (81,2%) foram classificadas como leves, quatro (6,3%) como moderadas, duas (3,1%) como graves e quatro (6,3%) como letais; em dois casos (6,3%) não foi possível classificar. A maioria das queixas leves caracterizou-se por sintomas inespecíficos (Quadro 1).

Quadro 1. Frequência (N) das principais queixas/sintomas relatados nas notificações de reação adversa a medicamentos, segundo gravidade, num Hospital Sentinela do estado de São Paulo, Brasil (2008).

Gravidade	Notificações N (%)	Frequência (N) das queixas/sintomas relatados por notificação
Leve	52 (81,2)	Dispneia (14); mal estar geral (10); tremor (8); taquicardia (7); calafrios (7); opressão torácica (6); hiperemia (6); prurido (5); dor abdominal (5); febre (4); hiperemia cutânea (4); eritema (3); tosse (3); edema (3); cefaléia (3); sensação de frio (3); dor torácica (3); dor nos membros (3); cianose periférica (2); hiperemia ocular/conjuntiva (2); sudorese excessiva (2); rubor (2); hiperêmese (2); dor lombar (2); dor nas costas (2);

Moderada	4 (6,3)	Convulsão tônica (2); cianose labial (1); eritema bolhoso (1); erupção cutânea generalizada (1); pirogenia (1); taquicardia (1); tremor generalizado (1).
Grave	2 (3,1)	Edema de glote (1); hipotensão (1); prejuízo hepático (1); parada cardíaca (1); suspeita de choque anafilático (1).
Letal	4 (6,3)	Parada cardíaca (2); abscesso (1); hepatite fulminante (1).
TOTAL	64 (100,0)	

De acordo com o grau de causalidade imputado pelo algoritmo de Naranjo, 37 (57,8%) RAM notificadas foram classificadas como possíveis, 24 (37,5%) como prováveis e duas como improváveis. Nenhuma RAM foi classificada como definida.

Foram identificados 23 fármacos envolvidos nas notificações de RAM, sendo os mais frequentes a imunoglobulina humana (28,1%), o docetaxel (17,2%) e o paclitaxel (7,8%) (Quadro 2).

Quadro 2. Frequência (N) e sintomas das principais Reações Adversas a Medicamentos identificadas nos pacientes internados em um Hospital Sentinela, estado de São Paulo, Brasil, em 2008, segundo os fármacos utilizados.

Fármacos	N (%)	RAM relacionadas
imunoglobulina humana	18 (28,1)	Taquicardia, calafrios, dor torácica, cianose central, febre, bradicardia, agitação, tremor, cianose periférica, opressão torácica, tosse, dispneia, sudorese excessiva, mal estar geral, cefaléia, eritema, sensação de frio.
docetaxel	11 (17,2)	Hiperpigmentação cutânea, dor venosa, necrose no local de injeção, hiperemia cutânea, dor, edema no local da punção, dor no local, dor no peito, dispneia, dor abdominal, calor cutâneo, hiperemia, sensação de morte iminente, rubor, prurido, descamação da pele, dor lombar e membros inferiores, dor nas costas, hiperemia, dor membros, náuseas, mal estar geral, dor epigástrica.
paclitaxel	5 (7,8)	Dispneia, dor abdominal, hiperemia, tremores de frio, dor lombar e MI, mal estar geral, sensação de calor.
trastuzumabe	3 (4,7)	Hipotensão, edema de glote, mal estar geral, dor dorsal, tremores de frio, calafrios, opressão torácica, dor abdominal.
ácido ioxitalâmico	3 (4,7)	Dificuldade respiratória, dificuldade para conversar, hipotensão, tosse, liberação de esfíncter, pele fria, agitação, papula, prurido, opressão torácica, rubor facial, membro superior, tronco e palmas, eritema.
infiximabe	2 (3,1)	Sensação de sufocação, hiperemia conjuntiva, dispneia, hiperemia ocular, "rash", dispneia.
ácido diatrizóico	2 (3,1)	Sudorese, pele fria, dispneia, dificuldade de verbalização, prurido, urticária, hiperemia cutânea, dificuldade respiratória.

iopamidol	2 (3,1)	Dispneia, hiperemia, tosse, dor torácica.
fenitoína	2 (3,1)	Parada cardíaca.
tacrolimo	2 (3,1)	Convulsão tônica.
oxaliplatina	2 (3,1)	Hiperemese.

Nota: RAM= reação adversa a medicamento

As 39 notificações de inefetividade terapêutica foram ocasionadas pela administração de 21 fármacos, sendo que os mais frequentes foram: ganciclovir, midazolam, teicoplanina, anfotericina B desoxicolato, besilato de atracúrio, lidocaína+epinefrina e trinitrato de gliceril.

Apenas 62,1% das notificações apresentavam a informação do tipo de medicamento, sendo a maioria de medicamentos similares (n=39; 60,9%), os quais foram responsáveis pelo maior número de notificações de inefetividade terapêutica. Já quanto às notificações de RAM, os medicamentos referência foram os principais responsáveis (n=20) (Tabela 2).

Tabela 2. Número de notificação e prevalência de eventos adversos a medicamentos, reações adversas a medicamentos e suspeitas de inefetividade terapêutica, por mês, em um Hospital Sentinela, estado de São Paulo, Brasil, 2008.

Meses	Reações Adversas a Medicamentos				Inefetividade Terapêutica			Reações Adversas a Medicamentos e Inefetividade terapêutica		
	N paciente	N notificações	Prevalência por N pacientes (%)	Prevalência por N leitos (%)	N notificações	Prevalência por N pacientes (%)	Prevalência por N leitos (%)	N notificações	Prevalência por N pacientes (%)	Prevalência por N leitos (%)
Jan	2742	11	0,4	1,3	2	0,1	0,1	13	0,5	1,5
Fev	2629	2	0,1	0,2	0	0,0	0,0	2	0,1	0,1
Mar	3003	8	0,3	0,9	5	0,2	0,6	13	0,4	3,5
Abr	2894	4	0,1	0,5	7	0,2	0,8	11	0,4	1,3
Mai	2887	0	0,0	0,0	4	0,1	0,5	4	0,1	0,5
Jun	2888	6	0,2	0,7	5	0,2	0,6	11	0,4	1,3
Jul	2964	6	0,2	0,7	3	0,1	0,4	9	0,3	1,0
Ago	2903	4	0,1	0,5	6	0,2	0,7	10	0,3	1,2
Set	2852	9	0,3	1,0	4	0,1	0,5	13	0,5	1,5
Out	2972	5	0,2	0,6	0	0,0	0,0	5	0,2	0,6
Nov	2773	5	0,2	0,6	1	0,0	0,1	6	0,2	0,7
Dez	2590	4	0,2	0,5	2	0,1	0,1	6	0,2	0,7
Total	34097	64	0,2	7,4	39	0,1	4,5	103	0,3	11,9

^aND: Informação não disponível; ^bValores desconsiderando as 39 fichas não preenchidas, sendo 29 de RAM e 10 de IT.

Em relação aos pacientes com suspeita de inefetividade terapêutica, 18 deles tiveram prolongamento no tempo de internação. Apenas seis pacientes que apresentaram RAM permaneceram mais tempo hospitalizados, devido a complicações como edema de glote, convulsão tônica, erupção cutânea generalizada e parada cardíaca.

Os fármacos responsáveis pelas RAM que prolongaram o tempo de hospitalização foram: trastuzumabe, tracolimus, triancinolona e as interações: (a) clobazam, sertralina, fexofenadina e venlafaxina; (b) fenitoína, fenobarbital e ácido valpróico; (c) succinato de hidrocortisona, ranitidina e dexclorfeniramina. Os fármacos relacionados com IT que aumentaram o tempo de internação foram ganciclovir, teicoplanina, anfotericina B, varfarina e benzilpenicilina.

Em 11 casos de suspeitas de inefetividade terapêutica se fez necessário administrar outro medicamento, uma vez que o primeiro não alcançou o efeito desejado. E na maioria dos episódios de RAM (n=44) foi preciso administrar outros medicamentos a fim de tratar os efeitos adversos causados pelo medicamento inicial. Desses episódios de RAM, 38 eram previsíveis, uma vez que foram reações do tipo A e, portanto, poderiam ser prevenidas.

DISCUSSÃO

No hospital estudado, observou-se 0,003 notificações/paciente internado e 0,12 notificações/leito, o que sinaliza que mesmo com tantas campanhas e incentivos há subnotificação dos casos, uma vez que se esperava, em média, 0,1 notificações/paciente ([LAZAROU; POMERANZ; COREY, 1998](#)).

Estudos têm demonstrado que muitos profissionais deixam de notificar por insegurança (por não saber se o medicamento é o responsável pelo sintoma observado) e notificam apenas os casos em que se observa relação causal. Muitas vezes desconhecem o que notificar (alguns acreditam que apenas as RAM graves e raras devem ser relatadas) e são complacentes (pois creem que todos os EAM foram identificados na etapa da pesquisa clínica). De forma geral, estes estudos demonstram que os profissionais de saúde não estão devidamente sensibilizados e motivados acerca da farmacovigilância, uma vez que ainda não são devidamente elucidados os conceitos, a importância e as práticas envolvidas neste serviço ([HERDEIRO et al., 2005](#); [NICHOLS et al., 2009](#); [SU; JI; SU, 2010](#); [VESSAL; MARDANI; MOLLAI, 2009](#)).

Neste sentido, se faz necessária a formação de recursos humanos qualificados e cientes das responsabilidades relacionadas à monitorização das tecnologias de saúde para consumo humano. A inclusão das disciplinas em farmacovigilância é recente nas grades curriculares dos cursos de saúde. Porém, embora o desenvolvimento de competências, habilidades para a atuação de profissionais nesta área tenha se iniciado na graduação, não se deve dissociar o conhecimento da prática. Deste modo, é de suma importância inserir os acadêmicos nas instituições de saúde que contemplem as atividades de vigilância pós-comercialização, para que a formação em farmacovigilância seja efetiva e divulgada, atendendo às demandas relacionadas à segurança do medicamento e do paciente, por mudança de comportamento/atitudes dos profissionais inseridos no mercado de trabalho. Assim, os recursos humanos formados terão condições de serem agentes transformadores no meio em que atuam, para incentivar as notificações de EAM.

No entanto, a ausência de devolutiva é outro fator que contribui para a não adesão do notificador na farmacovigilância ([NICHOLS et al., 2009](#)). Portanto, a retroalimentação para todos os envolvidos no sistema é fundamental para que a prática de farmacovigilância seja consolidada nos estabelecimentos de saúde e, por conseguinte, os pacientes e a instituição sejam beneficiados com este serviço.

Outras estratégias para diminuir a subnotificação são as buscas ativas de EAM para melhoria constante da segurança dos pacientes no hospital. A cada dia estão crescendo os hospitais que utilizam os rastreadores de EAM ([ROZICH; HARADEN; RESAR, 2003](#)) como uma forma de identificar estes problemas e, ao conhecê-los, investir em tecnologias que reforcem as barreiras de segurança das etapas do processo de utilização de medicamentos (ex. adoção da prescrição eletrônica, automação da farmácia hospitalar, pulseira de identificação de pacientes com código de barras), para impedir ou minimizar a propagação destes problemas.

O médico foi o que mais notificou inefetividade terapêutica (61,5%), uma vez que é o profissional responsável pela análise do paciente, sua evolução clínica e pela prescrição. É possível que durante a análise da evolução do paciente, o médico identifique casos de inefetividade total ou parcial de certos medicamentos, que podem levá-lo a prescrever doses mais altas ou outros medicamentos que sejam eficientes. Porém, estas medidas podem ser ineficazes, pois há várias causas relacionadas à diminuição ou ausência total ou parcial do efeito esperado do medicamento, que vão desde características do pacientes (polimorfismos genéticos, por exemplo) e do medicamento (polimorfismos de estruturas cristalinas do fármaco; desvios da qualidade) a outros aspectos como erros de medicação (administração em dose ou via incorretas), interações entre medicamentos e alimentos ([CAPUCHO; MASTROIANNI; CUFFINI, 2008](#)).

Por esses motivos, torna-se importante notificar inefetividade terapêutica, pois o alto índice deste problema referente a determinado medicamento pode dar subsídio à ANVISA para exigir que a empresa fabricante realize novos testes e garanta, por meio de estudos de Fase IV (pós-comercialização), a efetividade do medicamento. A ANVISA poderia analisar, ainda, a viabilidade de exigir que as empresas apresentassem testes de polimorfismo desde o desenvolvimento farmacotécnico até os produtos acabados, o que não acontece atualmente no Brasil ([CAPUCHO; MASTROIANNI; CUFFINI, 2008](#)).

A participação do farmacêutico foi baixa: quatro (6,3%) notificações de RAM e nenhuma de inefetividade terapêutica. Essa situação demonstra a limitação da atuação do farmacêutico na esfera técnica da gestão hospitalar: na seleção, aquisição, armazenamento e dispensação dos medicamentos. Ou ainda, o baixo número de funcionários com esta graduação contratados no hospital e, também, a falta de formação em farmacovigilância (não possuem conhecimento de que podem notificar, o que notificar e por que notificar).

O farmacêutico clínico, atuante na equipe multidisciplinar de cuidado ao paciente, ainda não é uma realidade na maioria dos hospitais do Brasil. Esse profissional, uma vez que acompanha a farmacoterapia dos pacientes, passa a ser responsável pelo monitoramento das RAM, pois tem acesso livre aos registros e prontuários e contato próximo com os médicos, caracterizando-se como o profissional ideal para realizar as notificações (SU et al., 2010). Ele pode ainda realizar busca ativa de casos de reação adversa por meio de visitas aos leitos, entrevistas com os médicos e enfermeiros e pela leitura dos prontuários. Um estudo refere que o farmacêutico clínico é mais eficiente que

outros tipos de vigilância para detecção de eventos adversos ([FRANKLIN et al., 2009](#)). Além disso, também pode ser de sua responsabilidade a coleta das notificações preenchidas por outros profissionais, avaliação dos casos, criação de avisos e proposições de melhorias ([COELHO; ARRAIS; GOMES, 1999](#); [ARULMANI; RAJENDRAN; SURESH, 2007](#)).

Quanto à natureza das RAM notificadas, a maioria (53; 82,8%) foi do tipo A, ou seja, dose-dependente ([RAWLINS, 1981](#)). Isso quer dizer que a maioria das reações ocorreu devido a efeitos farmacológicos aumentados, que podem ser previstos diante do conhecimento do mecanismo de ação do fármaco. Portanto, esse tipo de reação pode ser evitado por meio do monitoramento do fármaco, ao utilizar doses apropriadas para cada paciente ([LAZAROU; POMERANZ; COREY, 1998](#); [WHO, 2000](#)).

Já quanto à classificação segundo a gravidade, a maioria das RAM notificadas foi classificada como leve (81,3%), corroborando dados de outros estudos ([COELHO; ARRAIS; GOMES, 1999](#); [ARULMANI; RAJENDRAN; SURESH, 2007](#)). Pelo fato de suas manifestações clínicas serem inespecíficas, há indícios de que o número real de RAM leve seja maior, pois possivelmente muitos eventos desse tipo são subnotificados pela falta de habilidade do profissional em identificá-los como EAM.

Devido à alta complexidade do Hospital estudado, as RAM graves foram menos frequentes, porém são fáceis de ser identificadas, pois os sintomas são, na maioria das vezes, potencialmente fatais (Quadro 1). A ocorrência dos casos letais pode indicar a necessidade de: (a) monitoramento das funções fisiológicas, principalmente renal e hepática, para minimizar os impactos negativos a estes órgãos e prevenir EAM, como no caso da hepatite fulminante em paciente sob tratamento com clobazam, sertralina, fexofenadina e venlafaxina; (b) qualificação de fornecedores, uma vez que o abcesso positivo observado no paciente utilizando triancinolona pode ter ocorrido em função de desvio de qualidade do medicamento, por contaminação; (c) acompanhamento de pacientes em uso de medicamentos com estreita faixa terapêutica, como a fenitoína, que, segundo a análise de causalidade, possivelmente estava relacionada com a parada cardíaca observada em dois pacientes.

As notificações dos hospitais sentinelas têm contribuído substancialmente para vigilância pós-comercialização de medicamentos. No mesmo ano do estudo (2008), os medicamentos Arcóxia® e Prexige® tiveram cancelamento de registro. O primeiro, a dosagem de 120 mg foi retirada por causar problemas hepatopáticos, permanecendo apenas as dosagens de 60 e 90 mg. Já o Prexige® foi retirado do mercado por apresentar risco de arritmias cardíacas, hipertensão, doenças hepáticas e hemorrágicas, que não justificavam o seu uso.

Outra contribuição das notificações dos hospitais sentinelas foi o fornecimento de informações para o registro de medicamentos a fim de diminuir ou evitar erros de medicação. Como por exemplo, alterações das bulas do medicamento diclofenaco, injetável inclui a frase: "ATENÇÃO: Aplicar exclusivamente no glúteo. Não aplicar no braço" ([BRASIL, 2003](#)). Ou ainda, o medicamento paracetamol "não use outro produto que contenha paracetamol" ([BRASIL, 2003](#)).

Quanto à análise de causalidade, dados evidenciam a necessidade de ser adaptada para a realidade brasileira, uma vez que a maioria (57,8%) das RAM foi classificada como possível. Tal fato pode estar relacionado aos critérios adotados pelo algoritmo de decisão empregado pelo presente estudo, como por exemplo: a administração de placebo e reexposição ao medicamento que causou o efeito adverso. Esses procedimentos raramente são realizados, assim como exames de concentração

plasmática do fármaco para verificar possível nível tóxico. Dessa forma, apenas um dos parâmetros para análise do nexo de imputabilidade evidencia a causalidade: os sintomas melhorarem após a suspensão do medicamento ([ALEXOPOULOU et al., 2008](#)).

Além disso, outra hipótese que pode justificar a elevada frequência de RAM considerada possível é o preenchimento inadequado da ficha de notificação de EAM, com falta de informações importantes para análise da causalidade pelo algoritmo de Naranjo.

Ao analisar os medicamentos envolvidos com RAM, é importante destacar que os medicamentos imunoglobulina humana, docetaxel e paclitaxel foram responsáveis por mais da metade das RAM notificadas. Como estratégia para comunicar os riscos aos detentores de registro de medicamentos, estas informações foram encaminhadas via e-mail para as indústrias, com o intuito de alertá-las sobre os eventos notificados. Esse levantamento pode se tornar um importante critério para estabelecer como prioridade no monitoramento da segurança do paciente, bem como torna-los rastreadores de EAM.

As interações medicamentosas também foram responsáveis por RAM e, inclusive, causando aumento do tempo de internação. Já foi correlacionado estatisticamente que quanto maior o número de medicamentos ingeridos, maior a possibilidade de admissão hospitalar e a ocorrência de RAM ([MASTROIANNI et al., 2009](#); [VARALLO et al., 2011](#); [VARALLO; COSTA; MASTROIANNI, 2013](#)). O uso de mais de um medicamento concomitante é muito comum no ambiente hospitalar, portanto vê-se a necessidade de estudar a incompatibilidade dos fármacos e as interações, que podem aumentar ou diminuir os níveis séricos das substâncias ativas, alterando assim o efeito esperado do medicamento.

Houve o prolongamento do tempo de internação hospitalar em 24 pacientes notificados, sendo na maioria por suspeita de inefetividade terapêutica. O prolongamento do tempo de internação envolve a continuidade do tratamento medicamentoso, com possível aumento no número de medicamentos, a ocupação do leito que poderia estar disponível para outro paciente, a pesquisa do diagnóstico da causa e, dessa forma, o aumento nos gastos gerais do hospital ([CLASSEN et al., 1997](#)).

O possível aumento dos gastos poderia ser evidenciado também pela quantidade de pacientes que precisaram de tratamento específico para tratar os efeitos adversos causados por outros medicamentos ([CLASSEN et al., 1997](#)). Pode-se prever que o gasto poderia ser evitado, uma vez que 44 dos pacientes com RAM precisaram de tratamento adicional, e destes, 38 estavam envolvidas reações do Tipo A, as quais poderiam ser prevenidas e os gastos alocados para outros serviços. Portanto, capacitar os profissionais a identificar sinais e sintomas relacionados ao uso do medicamento é fundamental para evitar ônus desnecessários e melhorar a qualidade da assistência médica prestada em instituições de nível terciário.

As expressivas notificações relacionadas aos medicamentos similares podem ser explicadas como consequência da aquisição majoritária destes medicamentos, porque são, geralmente, mais baratos que os de referência e os genéricos nos processos licitatórios ([BRASIL, 1994](#)). Isso se deve ao princípio da Lei de Licitação (Lei Nº 8666/1993), que possibilita a concorrência entre as empresas fornecedoras, de forma que a administração pública consiga pagar o menor preço ([BRASIL, 1994](#)). No entanto, dados sugerem que mesmo sendo os de menor preço unitário, podem ser mais caros se considerarmos os custos relacionados ao prolongamento da internação.

A maior frequência de suspeitas de inefetividade terapêutica dos similares pode ser explicada porque nem todos os similares passaram por estudos de biodisponibilidade e

equivalência farmacêutica, ensaios que comprovam *in vitro* e *in vivo* que o perfil de ação do medicamento similar é o mesmo que o de um referência, garantindo assim a eficácia necessária ([MASTROIANNI; LUCCHETTA, 2011](#)).

O registro dos medicamentos similares era realizado mediante apresentação apenas do certificado de Boas Práticas de Fabricação. Em 2003, passou a existir uma exigência legal para a realização dos ensaios citados, biodisponibilidade e equivalência farmacêutica ([MASTROIANNI; LUCCHETTA, 2011](#)).

Dados evidenciam que as notificações de suspeita de IT do hospital sentinela estudado contribuíram para a regulamentação pós-comercialização de medicamentos.

Outra contribuição importante do sistema de farmacovigilância é a qualidade dos medicamentos adquiridos no âmbito hospitalar e qualificação dos fornecedores. O histórico de notificações colaborou com a gestão do hospital, suspendendo nove marcas do processo licitatório e dez interdições de lotes de medicamentos, por suspeitas de inefetividade terapêutica, apenas no ano de 2008.

A limitação do estudo foi que a coleta de dados foi realizada em um hospital de ensino de alta complexidade. No entanto, os dados estabelecem parâmetros para avaliação de processo e desempenho para outros hospitais sentinelas, além de descrever a contribuição qualitativa das notificações no ano de 2008 para vigilância pós-comercialização de medicamentos, uma vez que favoreceu a comunicação de risco destes produtos, culminando na regulamentação do mercado farmacêutico.

CONCLUSÃO

Os indicadores de farmacovigilância contribuem para o monitoramento da segurança do paciente no âmbito hospitalar ([BRASIL, 2013](#)). Além disso, a baixa prevalência de notificações de pacientes com EAM (0,3%) alerta a necessidade de estimular a prática da farmacovigilância entre os profissionais de saúde, e, uma vez que se conhece o perfil dos notificadores, é possível identificar alvos para intervenções educativas eficazes.

A análise do tipo de medicamento envolvido nos eventos adversos a medicamentos, como similares, referências e genéricos, permite formar um histórico de notificações que poderá auxiliar a gestão hospitalar no que se refere à qualificação de fornecedores para os processos licitatórios de melhor custo-efetividade, considerando as notificações de inefetividade terapêutica.

As suspeitas de inefetividade terapêutica foram relacionadas principalmente ao midazolam e ao ganciclovir, sendo este último o principal responsável por aumento no tempo de hospitalização dos casos de inefetividade terapêutica. Conhecer os medicamentos mais notificados permite priorizar o monitoramento dos pacientes sob tais tratamentos, bem como propor programas de busca ativa em farmacovigilância, prevenindo gastos desnecessários em saúde e riscos ao paciente.

Os fármacos mais frequentemente relacionados com reação adversa a medicamento foram a imunoglobulina humana, o docetaxel e o paclitaxel. Portanto, sugere-se que os mesmos devam ser utilizados como rastreadores de EAM em hospitais sentinelas.

A baixa relação causal da reação adversa a medicamento sugere que devem ser revistos os instrumentos de imputabilidade adotados de forma a se adequarem à realidade hospitalar brasileira, uma vez que é complexa a avaliação de causalidade de reação adversa a medicamento na prática clínica.

SUBMETIDO EM 18 mar. 2014
ACEITO EM 14 nov. 2014

Referências

[ALEXOPOULOU, A.; DOURAKIS, S. P.; MANTZOUKIS, D.; PITSARIOTIS, T.; KANDYLI, A.; DEUTSCH, M.; ARCHIMANDRITIS, A. J.](#) Adverse drug reactions as a cause of hospital admissions: A 6-month experience in a single center in Greece. **European Journal of Internal Medicine**, v. 19, p. 505-510, 2008.

[ARULMANI, R.; RAJENDRAN, S. D.; SURESH, B.](#) Adverse drug reaction monitoring in a secondary care hospital in South India. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Oxford, v. 65, n. 2, p. 210-216, 2007.

[BEIJER, H. J. M.; BLAEY, C. J.](#) Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. **Pharmacy world & science**, Heidelberg, v. 24, n. 2, p. 46-54, 2002.

[BEZERRA, A. L. Q.; SILVA, A. E. B. C.; BRANQUINHO, N. C. S. S.; PARANAGUÁ, T. T. B.](#) Análise de queixas técnicas e eventos adversos notificados em um hospital sentinela. **Revista Enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 4, p. 467-72, 2009.

[BITAR, O. J. N.](#) Indicadores de quantidade qualidade e quantidade em saúde. **Revista de Administração em Saúde**, São Paulo, v. 3, n. 12, p. 21-28, jul./set. 2001.

[BRASIL.](#) Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Glossário**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Glossario>>. Acesso em: 12 abr. 2012a.

[BRASIL.](#) Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada n. 137, de 29 de maio de 2003. Autoriza, apenas, o registro/renovação de registro de medicamentos pertencentes às classes/ princípios ativos, só se as bulas e embalagens contiverem a advertência pertinente. **Diário Oficial da União**, 22 set. 2003.

[BRASIL.](#) Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária**: Relatório Geral: período: janeiro a dezembro/2008. Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:TGcPRzYJDUkJ:www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/relatorio_geral_%2520agrupado_ea_qti_intoxicacoes_dezembro.ppt+&cd=6&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em: 12 abr. 2012b.

[BRASIL.](#) Ministério da Saúde. Lei n. 8.666, de 21 de junho 1993. Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 06 jul.

1994.

[BRASIL](#). Ministério da Saúde. Lei n. 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 11 fev. 1999.

[BRASIL](#). Ministério da Saúde. Portaria n. 529, de 01 de abril de 2013. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 de abril de 2013.

[CAPUCHO, H. C.; MASTROIANNI, P. C.; CUFFINI, S.](#) Farmacovigilância no Brasil: a relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 29, n. 3, p. 277-283, 2008.

[CLASSEN, D. C.; PESTOTNIK, S. L.; EVANS, R. S.; LLOYD, J. F.; BURKE, J. P.](#) Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. **JAMA**, Chicago, v. 277, n. 4, p. 301-306, 1997.

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

[FRANKLIN, B. D.; BIRCH, S.; SAVAGE, I.; WONG, I.; WOLOSHYNOWYCH, M.; JACKLIN, A.; BARBER, N.](#) Methodological variability in detecting prescribing errors and consequences for the evaluation of interventions. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 18, n. 11, p. 992-999, 2009.

[HERDEIRO, M. T.; FIGUEIRAS, A.; POLÓNIA, J.; GESTAL-OTERO, J. J.](#) Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting: a case-control study in Portugal. **Drug Safety**, Auckland, v. 28, n. 9, p. 825-833, 2005.

[LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N.](#) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA**, Chicago, v. 279, n.15, p. 1200-1205, 1998.

[MASTROIANNI, P. C.; LUCCHETTA, R. C.](#) Regulamentação sanitária de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 32, n. 1, p. 127-132, 2011.

[MASTROIANNI, P. C.; VARALLO, F. R.; BARG, M. S.; NOTO, A. R.; GALDURÓZ, J. C. F.](#) Contribuição do uso de medicamentos para admissão hospitalar. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 163-170, 2009.

[MOORE, N.; LECOINTRE, D.; NOBLET, C.; MABILLE, M.](#) Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department general medicine. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 45, p. 301-308, 1998.

[NARANJO, C. A.; BUSTO, U.; SELLERS, E. M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E. A.; JANECEK, E.; DOMECCQ, C.; GREENBLATT, D. J.](#) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239-245, 1981.

[NICHOLS, V.; THÉRIAULT-DUHÉ, I.; TOUZIN, J.; DELISLE, J. F.; LEBEL, D.; BUSSIÈRES, J. F.; BAILEY, B.; COLLIN, J.](#) Risk perception and reasons for noncompliance in pharmacovigilance: a qualitative study conducted in Canada. **Drug Safety**, Auckland, v. 32, p. 579-590, 2009.

[RAWLINS, M. D.](#) Clinical pharmacology: adverse reactions to drugs. **British Medical Journal**, v. 282, p. 974-976, 1981.

[ROZICH, J. D.; HARADEN, C. R.; RESAR, R. K.](#) Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. **Quality & Safety Health Care**, v. 12, p. 194–200, 2003.

[SU, C.; JI, H.; SU, Y.](#) Hospital pharmacists' knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in Northern China. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 19, n. 3, p. 217–222, 2010.

[VARALLO, F. R.; COSTA, M. A.; MASTROIANNI, P. C.](#) Potenciais interações medicamentosas responsáveis por internações hospitalares. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 34, n. 1, p. 79-85, 2013.

[VARALLO, F. R.; LIMA, M. F. R.; GALDURÓZ, J. C. F.; MASTROIANNI, P. C.](#) Adverse drug reaction as cause of hospital admission of elderly people: a pilot study. **Latin American Journal of Pharmacy**, Buenos Aires, v. 30, n. 2, p. 347-353, 2011.

[VESSAL, G.; MARDANI, Z.; MOLLAI, M.](#) Knowledge, attitudes, and perceptions of pharmacists to adverse drug reaction reporting in Iran. **Pharmacy world & science**, Heidelberg, v. 31, n. 183-187, 2009.

[WORLD HEALTH ORGANIZATION. UPPSALA MONITORING CENTRE \(WHO-UMC\).](#) **Safety monitoring of medicinal products: guidelines for setting up and running a pharmacovigilance centre.** Uppsala: WHO, 2000.