

MINISTÉRIO DA SAÚDE

FIOCRUZ - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA SERGIO AROUCA - ENSP

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL DE VIGILÂNCIA
EM SAÚDE:**

“PROJETO PARA A IMPLANTAÇÃO DE UM PROGRAMA DE
INVESTIGAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS À ENOXAPARINA SÓDICA EM
HOSPITAL DA REDE PRIVADA NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO”

Autor: Marcia Caneca Pereira

Primeira Orientadora: Dr^a. Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro

Segunda Orientadora: Dr^a. Guacira Correa de Matos

Rio de Janeiro – RJ

2006

FICHA CATALOGRÁFICA

CANECA-PEREIRA, Marcia

Projeto para a implantação de um programa de investigação de efeitos adversos à enoxaparina sódica em hospital da rede privada no município do Rio de Janeiro. Dissertação de mestrado apresentada à Pós-Graduação em Vigilância em Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fiocruz, 2006. 82p.

1. Efeitos adversos; 2. Farmacovigilância; 3. Enoxaparina sódica; 4. Programa.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ECR	Ensaio Clínico Randomizado
BDSCP	<i>Boston Collaborative Drug Surveillance Program</i>
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
TVP	Trombose Venosa Profunda
DDD	Dose Diária Definida
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ISPE	Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia
ISoP	Sociedade Internacional de Farmacovigilância
OMS	Organização Mundial de Saúde
UMC	<i>Uppsala Monitoring Center</i>
JCAHO	<i>Joint Commission on Accreditation of Health Care Organization</i>
EUA	Estados Unidos da América
SIMFACE	Sistema de Farmacovigilância do Ceará
CEFACE	Centro de Farmacovigilância do Ceará
SINTOX	Sistema Nacional de Informações Toxicológicas
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-americano de Malformações Congênicas
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
UFARM	Unidade de Farmacovigilância
ANVISA/MS	Agência Nacional de Vigilância Sanitária/ Ministério da Saúde
CVS	Centro de Vigilância Sanitária
UNIFARJ	Unidade de Farmacovigilância do Rio de Janeiro
EEUU	Estados Unidos
AAS	Ácido acetilsalicílico
ADP	Adenosina Difosfato

AMPc	Adenosina Monofosfato cíclico
AT III	Antitrombina III
PTTa	Tempo Parcial de Tromboplastina ativado
HNF	Heparina Não Fracionada
AVE	Acidente Vascular Encefálico
FT	Fator Tecidual
VD	Volume de Distribuição
EDTA	Etilenodiaminotetracético
RPM	Rotações Por Minuto
TP	Tempo de Protrombina
TT	Tempo de Trombina
ISI	Índice de Sensibilidade Internacional
INR	Razão Normalizada Internacional
Hb	Hemoglobina
Hto	Hematócrito
ESSENCE	The Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events
MEDLINE	National Library of Medicine
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
WHO-ART	World Health Organization Adverse Reaction Terminology
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UC	Unidade Coronariana
UPO	Unidade de Pós-Operatório
FRISC	Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease

HIT	Trombocitopenia Induzida pela Heparina
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
EAS	Elementos Anormais e Sedimentoscopia

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Proposta de custo de recursos humanos para o Projeto de implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro. Pág. 41

Tabela 1: Informações obtidas através da aplicação do instrumento de coleta de dados – Projeto para implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro. (seção 1) Informações do registro hospitalar. Pág.50

Tabela 2: Informações obtidas através da aplicação do instrumento de coleta de dados – Projeto para implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro. (seção 2) Informações do paciente. Pág.51

Tabela 3: Informações obtidas através da aplicação do instrumento de coleta de dados – Projeto para implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro. (seção 5) Doenças concomitantes /hábitos de vida. Pág. 52

Tabela 4: Achados provenientes da coleta de dados referente à média de idade, peso e altura e tempo de internação dos pacientes estudados por unidade de internação _ Projeto para a implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro Pág.53

Tabela 5: Achados provenientes da coleta de dados referente a doenças concomitantes e estilo de vida dos pacientes estudados por unidade de internação _ Projeto para a implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro. Pág. 55

Tabela 6_ Dose de enoxaparina sódica de acordo com as prescrições efetuadas para os pacientes das unidades coronariana e de emergência. Projeto para a implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro. Pág. 56

RESUMO

O desenvolvimento de um programa de farmacovigilância pode representar a melhoria da qualidade assistencial, também através de ações continuadas que monitorem parâmetros clínico/laboratoriais e forneçam retro-alimentação sobre a terapêutica medicamentosa. De modo a estimular a implantação da farmacovigilância em um hospital da rede privada do Rio de Janeiro identificou-se o medicamento, enoxaparina sódica, e formulou-se um projeto de investigação de efeitos adversos nas unidades Emergência/Hemodinâmica e Coronariana do hospital. Revisou-se a literatura, por meio de busca nas bases *Medline* e *Lilacs*, para identificar indicações de uso, efeitos adversos mais frequentes e fatores de risco para o aparecimento de reações adversas (RAM) à enoxaparina sódica. A seguir, elaborou-se um instrumento para a coleta dos dados e propôs-se o fluxo de encaminhamento das notificações, seguidos da análise e classificação das reações segundo a WHO-ART. O projeto incluiu também planejamento para cursos de capacitação em farmacovigilância e estruturação do programa. Aplicou-se o pré-teste do instrumento durante 30 dias nas unidades. Coletaram-se dados referentes a variáveis demográficas, indicação para uso do medicamento, dose e medicamentos associados, existência de co-morbidades e fatores de risco relacionados ao estilo de vida. Os dados clínicos foram obtidos a partir dos prontuários e exames laboratoriais e informações do serviço de hemoterapia. As informações consideradas relevantes foram avaliadas juntamente com outros profissionais de saúde. Foram coletados dados de 39 pacientes dos quais 24 da unidade coronariana e 15 da Emergência/Hemodinâmica. O instrumento mostrou-se de fácil aplicabilidade. A coleta mostrou que as variáveis eram passíveis de resgate nas fontes e que situações específicas poderiam ser descritas com base no relato, o que possibilitaria, no futuro, a análise de causalidade. O pré-teste subsidiou informações para a elaboração do programa de treinamento e educação permanente, incluídos no projeto, e a elaboração de instrumento de coleta mais refinado. Os objetivos deste trabalho foram alcançados e um destaque positivo foi a maior integração com a equipe multidisciplinar. O projeto propõe um modelo factível de identificação, quantificação e análise de reações adversas à enoxaparina sódica. Embora desenvolvido para um hospital privado, entende-se que este modelo pode ser adaptado a outras instituições.

ABSTRACT

Developing a pharmacovigilance program can be instrumental in enhancing quality of care. This can be accomplished in a variety of ways, including activities that monitor laboratory parameters, providing feedback on therapeutic decisions. A project directed to the investigation of adverse effects of sodium enoxaparin was formulated for the Emergency/Hemodynamics and Coronary Clinics, with the objective of stimulating pharmacovigilance in a private hospital in Rio de Janeiro. The literature was reviewed by search of key terms in Medline and Lilacs databases. Indications, common adverse effects, and risk factors associated to adverse drug reactions (ADR) were drafted. A data collection instrument was developed, followed by plan of notification flow, analysis and classification of ADR by the WHO-ART. The project also included planning of courses in pharmacovigilance for hospital personnel and stepwise structuring of the program. The instrument was tested during 30 days in the clinics. Data were collected on demographic variables, indications for use, dose and use of other medicines, co-morbidities and life style variables. Clinical data from 39 patients (24 from the Coronary and 15 from the Emergency/Hemodynamics Clinics) were obtained from patient records, lab exams and chemotherapy registers. Information was screened and evaluated by a multi-professional group. The data collection instrument was easily applicable, showed that the variables could be harvested from the elected sources and that the instrument was sensitive enough to detect specific clinical situations, indicating reliability as to future causality analysis. The test also furnished information for the training course and permanent education program, an important part of the project. The results made possible the production of a refined data collection instrument. The objectives of this study were met. The project proposes a feasible model for identification, quantification and analysis of ADR to sodium enoxaparin. An additional positive issue was the joint work of the multidisciplinary health team. While developed for a private hospital, this project is esteemed to be adaptable to other types of institutions.

SUMÁRIO

FICHA CATALOGRÁFICA	<i>ii</i>
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	<i>iii</i>
LISTA DE QUADROS E TABELAS	<i>vi</i>
RESUMO	<i>vii</i>
ABSTRACT	<i>viii</i>
SUMÁRIO	<i>ix</i>
INTRODUÇÃO	<i>1</i>
JUSTIFICATIVA	<i>7</i>
REVISÃO DA LITERATURA	<i>9</i>
Vigilância em saúde	<i>9</i>
A Farmacovigilância	<i>10</i>
Conceitos em Farmacovigilância	<i>11</i>
Farmacovigilância no Brasil	<i>13</i>
A Farmacovigilância no âmbito hospitalar	<i>15</i>
Importância da vigilância de efeitos adversos a medicamentos na anticoagulação	<i>17</i>
O Sistema Hemostático	<i>23</i>
Farmacologia da enoxaparina sódica	<i>25</i>
Indicação clínica da enoxaparina sódica	<i>26</i>
Avaliação laboratorial dos efeitos anticoagulantes da enoxaparina sódica	<i>28</i>
<i>O Tempo de Protrombina (TP)</i>	<i>29</i>
<i>O Tempo Parcial de Tromboplastina ativado (PTTa)</i>	<i>29</i>
<i>O Tempo de Trombina (TT)</i>	<i>29</i>
<i>O teste de fibrinogênio</i>	<i>30</i>
Reações adversas à enoxaparina sódica	<i>30</i>
OBJETIVOS	<i>32</i>
Geral	<i>32</i>
Específicos	<i>32</i>
METODOLOGIA	<i>33</i>
Desenho do estudo	<i>33</i>
Etapas	<i>33</i>
<i>Revisão da literatura</i>	<i>33</i>
<i>Descrição do hospital e definição do formato do projeto</i>	<i>34</i>

<i>Elaboração do projeto e dos instrumentos</i>	34
Crítérios Éticos	36
RESULTADOS	37
Título	37
Introdução	37
Metodologia	38
<i>Requisitos Necessários</i>	38
<i>Desenvolvimento do Projeto</i>	40
DISCUSSÃO	63
CONCLUSÕES	71
REFERENCIAS	72
ANEXO 1	77
ANEXO 2	79
ANEXO 3	80
ANEXO 4	81

INTRODUÇÃO

A necessidade de se colocar à disposição dos profissionais de saúde e dos doentes, tratamentos cada vez mais específicos faz com que a indústria farmacêutica desenvolva novos fármacos e lance no mercado um grande número de medicamentos.¹

À medida que a consciência dos profissionais de saúde aumenta em relação ao número reduzido dos ensaios clínicos controlados na fase de pré-comercialização, o interesse pelos estudos clínicos pós-comercialização tornam-se cada vez mais amplos.²

Sabe-se que todo medicamento antes de ser lançado no mercado passa por uma fase, de estudo não-clínico, que é realizada *in vitro* e em modelos animais. Estes estudos têm como objetivo levantar o máximo de informações sobre o perfil toxicológico, farmacocinético e farmacodinâmico do medicamento.

Quando, os resultados obtidos nesta primeira etapa, são considerados suficientes, iniciam-se os ensaios clínicos, que são desenvolvidos em três fases:

A Fase I estuda um pequeno número de voluntários sadios com o objetivo de conhecer os níveis séricos de segurança da nova substância. Nesta fase são avaliados dados referentes à cinética e toxicidade do fármaco.^{3,4}

Em situações especiais estes ensaios podem ser efetuados em pacientes, pois se entende que do ponto de vista ético não se deve expor indivíduos sadios a um risco previamente conhecido, como é o caso, por exemplo, dos fármacos antineoplásicos. Neste contexto considera-se eticamente aceitável que pacientes, e não indivíduos sadios sejam expostos a este tipo de risco.^{3,4}

A Fase II é constituída por estudos destinados a avaliar a cinética, segurança e eficácia do fármaco em doentes rigorosamente selecionados. Esta fase compreende estudos pilotos, onde os regimes de doses a serem empregados nos estudos subseqüentes, ficam estabelecidos.^{3,4}

A Fase III apresenta estudos controlados e inclui uma população maior, e mais diversificada, que envolve de centenas a milhares de pacientes. O tempo de tratamento é mais longo, podendo ultrapassar um ano. Estes estudos são decisivos para a avaliação

terapêutica da eficácia e segurança do fármaco no período que antecede ao seu registro. Os ensaios clínicos de Fase III devem ser controlados de forma que os grupos apresentem uma distribuição aleatória da amostra. Assim os grupos (*randomized controlled clinical trial*, ensaio clínico randomizado – ECR), devem ter idealmente o poder de estimar uma reação adversa em cada 1.000 pacientes. Nesta fase, são feitos estudos onde o fármaco é comparado ao placebo ou com a terapia padrão obtendo-se as informações adicionais sobre eficácia e segurança, necessárias para o registro do medicamento.^{3,4}

Analisando estas três fases conclui-se que o estudo do medicamento deve prosseguir após seu lançamento no mercado através de uma metodologia bem definida, constituindo, a fase IV ou, segundo alguns autores, a farmacovigilância. (Correa Nunes, 2000 *apud* Castro L.L.C. 2002).⁵ Os estudos de Fase IV, também chamados de pós-comercialização, são estudos em que o fármaco é teoricamente avaliado em condições reais de uso, com o objetivo de identificar efeitos adversos ou outras características que não tenham sido identificadas na fase pré-comercial. Embora nestes estudos, o fármaco seja utilizado por um número maior de pacientes, apenas grupos restritos de médicos em condições específicas são responsáveis pela prescrição do medicamento (Stephens MDB 1993 *apud* Osorio-de-Castro C.G.S. 2004).⁶

Assim, estudos que são desenvolvidos em cenários não controlados, ao contrário dos citados acima, podem apresentar resultados mais relevantes, uma vez que são efetuados com populações que apresentam características mais variadas.⁷ Esses representariam mais fielmente estudos de farmacovigilância, que consiste em monitorar o produto medicamentoso durante toda sua vida útil.

Os métodos empregados para complementar as informações coletadas nos estudos clínicos a fim de obter o conhecimento do perfil de risco do medicamento na fase pós-comercialização inclui, três estratégias. O Sistema de Notificação Espontânea, os projetos formais para reunir informações sobre populações maiores ou mais complexas e os projetos especialmente desenhados para responder questões específicas sobre a segurança dos medicamentos.³

O Sistema de Notificação Espontânea Constitui um método básico para a coleta de informações em farmacovigilância. Seu início se dá logo após o lançamento do medicamento no mercado e é acompanhado por todo seu ciclo de vida. Este sistema coleta dados fornecidos por hospitais, serviços ambulatoriais ou profissionais de saúde,

abrangendo todos os tipos de pacientes e de patologias. A coleta da informação é efetuada através de uma ficha padronizada.

Este método apresenta muitas limitações, dentre as quais se destaca a subnotificação dos eventos. Além disso, não proporciona informações sobre a incidência das reações adversas e dificilmente é capaz de detectá-las a longo prazo. É uma técnica que, aplicada isoladamente não permite uma prova definitiva de causalidade. Constitui uma estratégia especialmente valiosa para a detecção de sinais de efeitos adversos novos, raros ou que ocorram em grupos especiais tais como crianças, gestantes e idosos.³

Já os projetos formais reúnem informações sobre populações maiores ou mais complexas, utilizando a monitorização intensiva de pacientes hospitalizados. A coleta de dados desses pacientes é efetuada através de entrevistas bem estruturadas, com a aplicação de instrumentos específicos. Esta metodologia foi primeiramente empregada no programa denominado *Boston Collaborative Drug Surveillance Program (BDSCP)*, iniciado em 1966. Durante o período de 1966 a 1976, este programa recolheu informações de 35.000 pacientes.³

O método de monitorização intensiva de pacientes hospitalizados apresenta sensibilidade e confiabilidade elevadas, com um custo razoável. No entanto este método possui limitações, pois só permite detectar os efeitos indesejáveis de medicamentos usados em hospitais. Este método não se aplica à detecção de reações adversas produzidas por exposição prolongada.³

Os Projetos especialmente desenhados para responder a questões específicas de investigação, requerem métodos epidemiológicos validados e bem aceitos para a determinação da incidência e do risco de ocorrência de uma determinada reação adversa a um medicamento.³

A Farmacovigilância é sem dúvida uma forma de investigação que permite identificar e analisar os problemas relacionados aos efeitos adversos dos medicamentos. A sua implantação nas unidades de saúde ainda tem se mostrado muito difícil. Talvez pelo fato dos profissionais entenderem que a segurança dos medicamentos por eles utilizados é maior do que a necessidade de monitorá-los, para identificar e avaliar as reações adversas a medicamentos (RAM). Por outro lado isto também pode estar

relacionado a problemas resultantes do uso irracional de medicamentos, sobredoses, interações medicamentosas, polifarmácia e erros de medicação.

Na verdade o desafio dos profissionais que atuam nesta área consiste em desenvolver estratégias para investigar e documentar, em termos epidemiológicos e socioeconômicos, se o perfil de segurança obtido nos estudos clínicos, ainda é válido quando o medicamento passa a ser utilizado na prática clínica. É absolutamente essencial o envolvimento e a participação ativa de todos os profissionais de saúde nesta área, dado a complexidade deste tema. Deve-se, portanto, estabelecer uma política, capaz de encorajar a divulgação de erros, falhas, efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado a medicamento, em vez de escondê-los.

O senso de justiça, a transparência, a conformidade geral e a prestação responsável de serviços de saúde, são temas que apresentam uma forte relação com a farmacovigilância.⁸

A farmacovigilância tem como objetivo melhorar o cuidado e a segurança do paciente em relação ao uso de medicamentos e de todas as intervenções terapêutico-medicamentosas. Também deve contribuir para melhoria da saúde pública no que se refere a segurança em relação ao uso de medicamentos e contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, incentivando sua utilização de forma segura, racional e mais efetiva. Por fim deve promover a compreensão, educação e capacitação clínica em farmacovigilância assim como sua comunicação efetiva ao público.⁷

Nos países desenvolvidos muitas instituições médicas, possuem programas de monitorização de RAM, pois reconhecem que esta atividade é essencial para garantia da sua qualidade assistencial.

Há um consenso, atualmente, da necessidade de se ter um processo para o monitoramento e avaliação da segurança dos medicamentos durante a fase de pós-comercialização.

Na maioria dos países a legislação prevê que deve haver uma farmacovigilância minuciosa nos primeiros anos da liberação do medicamento para o mercado. Porém esta monitorização cuidadosa da segurança não deve estar limitada somente aos medicamentos novos. Ela possui também um papel importante na introdução de

medicamentos genéricos e na revisão do perfil de segurança dos medicamentos mais antigos disponíveis no mercado.

Não há dúvida de que a notificação espontânea permanece sendo a peça fundamental da farmacovigilância. No ambiente regulatório é indispensável para a identificação de sinais a necessidade de uma vigilância mais ativa. Não é possível determinar a incidência de uma RAM atribuível a um determinado medicamento sem que se tenham informações sobre o seu uso e a extensão do seu consumo. Métodos epidemiológicos mais sistemáticos e consistentes que permitam levar em conta as limitações da notificação espontânea necessitam ser incorporados aos programas de vigilância na fase pós-comercialização.

Outros aspectos da segurança de medicamentos que ainda são negligenciados e devem ser incluídos na monitorização são os efeitos latentes e de longo prazo dos medicamentos. Estes se referem às interações medicamentosas, ao impacto ambiental dos medicamentos utilizados em grandes populações, a avaliação da contribuição dos “componentes inativos” (excipientes) para o perfil de segurança, aos sistemas para comparar perfis de segurança de medicamentos da mesma classe terapêutica e a vigilância dos efeitos adversos à saúde humana de resíduos de medicamentos em animais, como por exemplo, os antibióticos e os hormônios.⁷

Uma boa monitorização certamente melhora a efetividade clínica da utilização dos medicamentos e aumenta a segurança do tratamento prestado aos pacientes. Para que esta prática chegue próximo do ideal, é necessário mais atenção na capacitação dos profissionais de saúde para que estes possam melhor diagnosticar, gerenciar e prever as RAM, pois nem todos os sinais são tão específicos, dramáticos e prontamente diagnosticados como os causados pela talidomida.

Para se reconhecer os efeitos adversos menos óbvios o profissional necessita ter atenção e agilidade, efetuar diagnóstico preciso e compreender os princípios para a avaliação de causalidade.

A identificação precoce de RAM é particularmente importante nos hospitais, onde através da implantação de programas de monitoramento para a identificação dos eventos adversos e dos erros de medicação pode-se poupar vidas e dinheiro.

O ponto de partida para a implantação de um programa de farmacovigilância hospitalar pode ocorrer em qualquer departamento do hospital que trabalhe com farmacologia clínica, farmácia clínica, toxicologia ou epidemiologia.

Quando os medicamentos são usados por profissionais de saúde informados e por pacientes que entendem e compartilham da responsabilidade pela sua utilização, os riscos tornam-se menores.⁷

Em 1991, Brennan *et al.* estudaram 30.121 admissões em 51 hospitais de Nova York (estudo Harvard), encontrando uma taxa de 3,7% de eventos adversos com fármacos, que levaram ao prolongamento da estadia hospitalar ou produziram seqüelas nos pacientes. Destes, 69% foram causados por erro médico. (Brennan *et al* 1991 *apud* Carvalho M. 2002)⁹

O mesmo estudo mostrou que as reações adversas em pacientes hospitalizados são mais comuns e podem superar os acidentes de trânsito e a violência. (Brennan *et al* 1991 *apud* Wong, 2003)¹⁰

À medida que o número de medicamentos administrados ao paciente aumenta, a incidência de eventos adversos cresce de forma exponencial, sendo que quando este número é superior a 20 medicamentos (fato relativamente freqüente em UTI) o risco de reação adversa é imponderável¹¹

Diante dos fatos acima descritos torna-se inquestionável a necessidade de estudos para investigar e documentar, em termos epidemiológicos, se o perfil de segurança do medicamento utilizado na prática clínica permanece igual ao obtido nos estudos clínicos da fase pré-comercialização. Portanto a farmacovigilância é uma ferramenta necessária para proteger os pacientes, no que tange ao controle e acompanhamento dos medicamentos disponíveis no mercado.

Sendo também uma importante fonte para ampliar o conhecimento em relação à qualidade, efetividade e segurança dos medicamentos, aspectos estes, de grande relevância para o profissional de saúde, quando este lança mão de um arsenal terapêutico.¹

JUSTIFICATIVA

A farmacoterapia utilizada numa unidade de terapia intensiva exige amplo conhecimento de farmacologia clínica. Saber qual o perfil de risco dos medicamentos permite que os profissionais envolvidos obtenham um melhor acompanhamento do estado de saúde dos pacientes. A monitorização e análise de dados clínicos e laboratoriais, com o olhar voltado para a vigilância de medicamentos, pode contribuir para a investigação e identificação de eventos adversos e problemas relacionados à sua utilização.

O desejo de desenvolver um modelo para estimular ações de farmacovigilância em um hospital da rede privada levou à identificação de um medicamento que fosse utilizado durante o período de internação do paciente, nas unidades de emergência, hemodinâmica e coronariana desta instituição.

A escolha foi efetuada a partir de avaliação em conjunto com a equipe médica para identificar um medicamento que apresentasse risco de desenvolver efeito adverso grave e que fosse utilizado amiúde nos pacientes internados nestas unidades.

Desta forma escolheu-se a enoxaparina sódica – uma Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) - indicada para o tratamento e a profilaxia de tromboembolismo pulmonar e trombose venosa profunda (TVP).

Diante da inexistência de dados de frequência de eventos adversos causados pela enoxaparina sódica (HBPM) neste Hospital, optou-se por desenvolver um projeto para a implantação de um programa de investigação de efeitos adversos para que se possa avaliar e identificar o perfil de risco do medicamento quando administrado nos pacientes internados nas referidas unidades da instituição.

A necessidade desta investigação se deve ao fato de que os pacientes internados nestas unidades têm maior possibilidade de desenvolver reações adversas a enoxaparina sódica, pois a grande maioria apresenta fatores de risco associados ao medicamento, tais como: idade (superior a 50 anos), sexo (mulheres podem ser mais suscetíveis a sangramento), quadros de insuficiência renal e/ou hepática, estados patológicos variados, fatores genéticos, antecedentes de reações adversas e/ou história prévia de alergias a medicamentos.¹²

Outros fatores como o intervalo das doses, associação com outros medicamentos (principalmente antiagregantes plaquetários) e monitorização de pacientes com peso menor do que 45 kg também devem ser considerados.¹²

Em estudo sobre a farmacocinética da enoxaparina sódica, Chow *et al* (2003) mostram que pacientes com insuficiência renal devem ser monitorados, pois, nesses há a possibilidade de alterações no processo de coagulação.¹³

Além dos fatos expostos outras questões justificam a escolha. Existem facilidades para a implantação do monitoramento do medicamento. Um deles é a existência de protocolo terapêutico para heparinização, ainda que não específico para a heparina de baixo peso molecular, e também o consumo considerável dessas heparinas. Uma consulta efetuada no sistema de informações do hospital mostrou que o serviço de farmácia dispensa aproximadamente 1.100 formas farmacêuticas para administração direta / mês de diferentes apresentações de enoxaparina sódica às unidades de internação estudadas, contabilizando um total de 40.020 mg de enoxaparina sódica. Isto significa um consumo mensal de 4.002.000 unidades^{14,15} ou de 2001 DDD (dose diária definida)¹ por mês no hospital. Quando se calcula pelo indicador DDD/100 leito-dias,¹⁶ observa-se que, na Unidade Coronariana, o consumo corresponde a 382,5 e nas unidades Emergência/Hemodinâmica a 2,78 DDD/100 leito-dias².

Diante dos dados acima relacionados, entende-se que um programa de farmacovigilância pode representar uma melhoria da qualidade assistencial, através do desenvolvimento de ações permanentes que monitorem os parâmetros clínico/laboratoriais, e forneçam informações sobre medicamentos.

¹ Código ATC é B01AB05, e a DDD listada é 2000 U. A correspondência é de 1mg para 100 U. Os dados de consumo das unidades foram tomados para o mês de janeiro de 2006.

² Taxa de ocupação da Unidade Coronariana é 85% e o número de leitos é igual a 15, a taxa de ocupação da Emergência/Hemodinâmica é 42% e o número de leitos é igual a 13. O tempo de medida foi de 30 dias. O consumo de cada unidade corresponde a: 263mg para Unidade Coronariana e 91mg para Emergência/Hemodinâmica no período.

REVISÃO DA LITERATURA

Vigilância em saúde

A partir da década de 50 (séc XX) o conceito de vigilância em saúde começa a se modificar, adquirindo um sentido mais amplo. Em 1963 Alexander Langmuir definiu vigilância como “a observação contínua da distribuição e tendências da incidência de doenças mediante a coleta sistemática, consolidação e avaliação de informes de morbidade, assim como de outros dados relevantes, e a regular disseminação dessas informações a todos que necessitem conhecê-las”.¹⁷

Na metade da década de 60 (séc XX), o conceito de vigilância se amplia ainda mais e esta passa a ser utilizada como instrumento também aplicado no contexto das doenças não transmissíveis. Assim a vigilância passa a ser entendida como um sistema de informações com capacidade de agilizar as ações de controle, sendo fundamental a elaboração de instrumentos de avaliação para a reformulação periódica de programas de controle e agravos à saúde.¹⁷

Recentemente os sistemas de saúde têm caminhado no sentido de elaborar programas de gerenciamento de riscos e agravos à saúde, utilizando métodos epidemiológicos, socioeconômicos, clínicos e demográficos com a finalidade de identificar eventos adversos e queixas técnicas de produtos médicos. Surge assim a figura do gerente de risco sanitário hospitalar que possui entre outras funções a de coordenar ações voltadas para vigilância de materiais, hemocomponentes e medicamentos.¹⁸

A partir deste conceito, vigilância à saúde passa a ser uma atividade desenvolvida por meio de ampla monitorização (que deve ser entendida como a mensuração contínua de indicadores) com objetivo de identificar mudanças no ambiente e no estado de saúde da população.¹⁷

Desta forma uma monitorização efetiva para a identificação, avaliação e aplicação de medidas capazes de diminuir a possibilidade de resultados insatisfatórios,

pode ser fundamental para oferecer maior segurança aos doentes. Por outro lado é necessário também que os profissionais de saúde se atentem para os programas de gerenciamento de risco, pois estes podem servir como ferramenta importante no âmbito da responsabilidade civil.^{18,19}

A Farmacovigilância

A partir de 1960, a agência reguladora americana, *Food and Drug Administration (FDA)* começou a coletar em hospitais, registros de reações adversas a medicamentos e a patrocinar programas de monitoramento de fármacos.²

Com a criação da Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia (ISPE) em 1984 e da Sociedade Européia de Farmacovigilância, posteriormente chamada Sociedade Internacional de Farmacovigilância (ISoP) em 1992 marcou-se formalmente a introdução da farmacovigilância no mundo acadêmico acarretando uma maior integração com a prática clínica.⁷

Em 2002 a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu farmacovigilância como a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão, e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos.²⁰

Atualmente estas ações vêm sendo desenvolvidas através da integração de vários países no sentido de melhorar o sistema global de monitorização de medicamentos. Este objetivo está sendo alcançado através da publicação de medidas regulatórias assim como pela elaboração e implantação de uma política racional de medicamentos que tem como prioridade a garantia da qualidade, segurança e eficácia do medicamento.⁷

Na fase de pós-comercialização a vigilância de medicamentos é coordenada por Centros Nacionais de Farmacovigilância. Estes centros recebem a colaboração do *Uppsala Monitoring Center (UMC)* que tem como principal função gerenciar um banco de dados internacional com registros de relatos de reações adversas a medicamentos provenientes dos centros nacionais.⁷

O número de Centros Nacionais participando do Programa Internacional de Monitoração de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde passou de 10 em 1968 quando o programa iniciou, para 67 em 2002. Estes centros têm desempenhado

um papel significativo, aumentando a atenção do público quanto à utilização de medicamentos.²⁰

O crescimento deste programa está particularmente relacionado ao fato de que muitos centros nacionais e regionais estão sediados em hospitais, escolas médicas ou em centros de informação de medicamentos e envenenamento. Como resultado, a farmacovigilância é vista como mais do que uma atividade regulatória tendo uma participação cada vez maior na prática clínica e no desenvolvimento de políticas públicas de saúde.⁷

Conceitos em Farmacovigilância

Conceitualmente a farmacovigilância está relacionada à farmacoepidemiologia, e pode ser denominada vigilância pós-comercialização, sendo seu principal objetivo coletar dados para o desenvolvimento de ações de controle e prevenção de eventos adversos ou problemas relacionados a medicamentos. Entre seus principais objetivos destacam-se: a determinação da frequência dos efeitos adversos e dos fatores de risco e a detecção precoce de reações novas e graves.⁷

Estes podem ser considerados como um dos mais sérios problemas enfrentados pela saúde pública dos tempos modernos. Assim sendo, uma nova ciência surge através da união entre o conhecimento dos efeitos desejados e indesejados dos medicamentos (farmacologia clínica) em pacientes e a observação de perfil e determinantes destes efeitos nos grupos populacionais (epidemiologia). Pode-se dizer então que a farmacoepidemiologia é uma nova disciplina que utiliza os conhecimentos da farmacologia clínica, da epidemiologia e da estatística, objetivando caracterizar, controlar e prever os usos e efeitos dos tratamentos terapêuticos.¹

Para tanto devem ser desenvolvidos estudos permanentes de análises e avaliações decorrentes de ações de farmacovigilância de forma que estes possibilitem a orientação dos procedimentos relativos a registros, formas de comercialização, prescrição e dispensação de medicamentos.²⁰

Na década de 60 (séc XX), reação ou efeito indesejável era considerado pelos médicos como sendo a piora do estado clínico ou biológico de um indivíduo e era

atribuído ao medicamento utilizado para o tratamento nas doses terapêuticas habituais. Como consequência poderia acarretar na diminuição da dose ou até mesmo a suspensão do medicamento. ²

Atualmente define-se RAM como qualquer resposta a um fármaco que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica. E eventos adversos como qualquer ocorrência médica não desejável, que pode estar presente durante um tratamento com um produto farmacêutico, sem necessariamente possuir uma relação causal com o tratamento. Todo evento adverso pode ser considerado como uma suspeita de reação adversa a um medicamento. (Cobert & Biron, 2002 *apud* Anvisa 2005). ²¹

Hoje a Farmacovigilância engloba outros campos além da reação adversa, como por exemplo: o monitoramento para identificação de medicamentos de baixa qualidade; a avaliação da perda de eficácia (que é a falha inesperada de um medicamento em produzir o efeito planejado como determinado pela investigação científica prévia); o uso irracional de medicamentos, superdoses, polifarmácia, interações e erros de medicação (que é qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, possa levar ao uso inadequado do medicamento). Isso significa que o uso inadequado pode ou não lesar o paciente, e não importa se o medicamento se encontra sob o controle de profissionais de saúde, do paciente ou do consumidor. O erro pode estar relacionado à prática profissional, produtos usados na área da saúde, procedimentos, problemas de comunicação, incluindo-se prescrição, rótulos, embalagens, nomes, preparações, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso de medicamentos. ²²

Outra área de atuação refere-se às notificações de efeitos adversos com medicamentos tradicionais e fitoterápicos, assim como as práticas crescentes de automedicação.

Não se pode esquecer também dos problemas relacionados às queixas técnicas, que são alterações físico-químicas, adulterações, falsificações e problemas de rotulagem. Todos estes podem ser considerados domínio da farmacovigilância. ²²

Farmacovigilância no Brasil

No Brasil a base para o país se integrar ao programa de monitorização de medicamentos, da Organização Mundial de Saúde, foi a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, em maio de 2001 pela portaria MS n° 696 (Brasil, 2001) ²³

Em outubro de 2002 o Brasil participou pela primeira vez de uma reunião com os centros de farmacovigilância do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, em Amsterdã na Holanda. Esta participação marcou a sua entrada para o grupo de países que integram a rede internacional de farmacovigilância. ²⁰

Enquanto isso, em diversos pontos do país, profissionais de saúde vêm desenvolvendo atividades no sentido de monitorar e identificar reações adversas (RAM), e problemas relacionados a medicamentos quase sempre em projetos de investigação no âmbito hospitalar. ²⁴ O estímulo à criação de novos sistemas de vigilância em unidades hospitalares e o acompanhamento contínuo dessas informações são estratégias fundamentais para a melhoria da assistência, e podem ser caracterizadas como a inteligência dos serviços de saúde. ¹⁷

Atualmente, programas de acreditação como aquele da *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations (JCAHO)* que vêm sendo implantados nos hospitais, para o desenvolvimento da melhoria e da qualidade assistencial, possuem itens de orientação para que as instituições elaborem planos de ação para o desenvolvimento de um programa interno de farmacovigilância. ²

É sempre bom lembrar que a implantação destes programas nos hospitais é de grande importância, pois por mais rigorosos que sejam os ensaios clínicos e os estudos observacionais, por mais racionais que sejam as prescrições e por mais éticos que sejam os profissionais que prescrevem, dispensam, transportam ou vendem medicamentos estamos sempre diante de substâncias cujos riscos dos efeitos adversos ou tóxicos não podem ser totalmente eliminados, já que muitas vezes estes sequer são conhecidos. ²

Estas questões tornam-se mais claras principalmente quando entendemos que o número de sujeitos incluídos nas três fases de estudo antes do medicamento ser lançado

no mercado não ultrapassa a 3.000. E que o perfil dos pacientes envolvidos na fase que melhor se avalia a eficácia e segurança dos medicamentos (fase III) é extremamente limitado, já que não são incluídas pessoas com múltiplas patologias, em polifarmácia, ou com outras condições de risco. Por fim, o tempo de exposição ao tratamento medicamentoso não é geralmente maior do que um ano.²⁰

No Brasil os bancos de dados populacionais não dispõem de registros do uso de medicamentos. Eventualmente, os programas de assistência farmacêutica em sistemas locais de saúde possuem algumas informações sobre a distribuição de fármacos. Diferente do que acontece nos Estados Unidos da América (EUA), onde além dos sistemas de registro espontâneos, estão disponíveis vários bancos de dados.²

A farmacovigilância, como já foi mencionada, pode ser um instrumento muito importante para que os profissionais de saúde e a população em geral sejam mais cuidadosos em relação ao uso de medicamentos.

No Brasil as iniciativas nesta área vêm aumentando gradativamente.^{2,24,25}

Um exemplo disso está no Estado do Ceará onde existe um sistema aberto de monitorização de RAM, o SINFACE (Sistema de Farmacovigilância do Ceará). Este grupo vem trabalhando desde 1996 junto a hospitais através das farmácias hospitalares com o objetivo de formar em cada hospital uma comissão de farmacovigilância envolvendo médicos, farmacêuticos, e profissionais de enfermagem. Neste sistema as notificações são recebidas diretamente ou recolhidas por busca ativa. Posteriormente são avaliadas e codificadas pelo CEFACE (Centro de Farmacovigilância do Ceará) de acordo com a metodologia recomendada pela OMS.²⁴

Outro sistema de informações é o Sistema Nacional de Informações Toxicológicas (SINITOX). Por ser um sistema voltado para as intoxicações, recebe poucos registros de problemas relacionados a medicamentos de uso terapêutico.²

Com o objetivo de avaliar e identificar as reações teratogênicas e mutagênicas existe no Brasil um sistema permanente que é o Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). Este sistema registra os nascimentos hospitalares e tem como uma de suas diretrizes o monitoramento do uso de medicamentos durante a gravidez.²

Observando-se o número de notificações registradas nos sistemas anteriormente citados e no *MedWatch*, programa de farmacovigilância do FDA, nota-se que embora a

farmacovigilância no Brasil venha ganhando cada vez mais consistência , ainda há muito por fazer. Enquanto o *MedWatch* recebe de 200.000 a 300.000 notificações/ano , o CEFACE recebeu em 2 anos 95 notificações, o SINITOX 386.861 em 15 anos e finalmente o ECLAMC que foi criado em 1967 diagnosticou 75.000 malformações congênitas.^{2,26}

Espera-se que o número de notificações possam aumentar tendo em vista a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM), da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS).²³

Outra forte contribuição certamente será dos Centros de Vigilância Sanitária (CVS) do Rio de Janeiro e de São Paulo, que contam com um programa de farmacovigilância bem estruturado ocupando uma posição estratégica para o cumprimento das atribuições legais e regimentais do Sistema de Vigilância Sanitária, coordenado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS). O programa de farmacovigilância do Rio de Janeiro (UNIFARJ) foi criado em março de 2005²⁷ com o objetivo de monitorar eventos adversos a medicamentos no âmbito estadual. Trata-se de uma estratégia que visa descentralizar as ações de farmacovigilância a fim de adequar as práticas de monitorização de reações adversas no contexto de cada realidade institucional.²⁸

Hoje, um grande desafio do país nesta área é sensibilizar os profissionais de saúde no sentido de participar ativamente dos programas de farmacovigilância, para que através de notificações voluntárias sejam efetuadas a detecção, avaliação compreensão e prevenção dos riscos de efeitos adversos aos medicamentos.²⁰

A Farmacovigilância no âmbito hospitalar

O impacto da utilização de medicamentos numa sociedade apresenta vários aspectos. Ao mesmo tempo em que os medicamentos podem aumentar a expectativa de vida, erradicar doenças e trazer benefícios sócio-econômicos, por outro lado também podem aumentar os custos da atenção à saúde, quando utilizados inadequadamente ou se causarem reações adversas.²⁹

Para minimizar os riscos de RAM o clínico deve ter incorporado a sua prática habitual, o uso racional de medicamentos. Sendo necessário o estabelecimento de metas para a avaliação da segurança e eficácia do tratamento.

A farmacovigilância hospitalar pode ser desenvolvida através de vários métodos, sendo que o modelo clássico é pela monitorização intensiva dos pacientes. A vantagem deste método é que todos os eventos relacionados ao paciente possuem registros confiáveis e podem ser analisados por profissionais com experiência em farmacologia clínica.

Estima-se que 3 a 8 % das internações em enfermarias de medicina interna estejam relacionadas à RAM. Dependendo da forma como elas sejam analisadas, nas diversas especialidades, a sua frequência como causa de internação pode variar de 3 a 40%.²⁹

Lasarou em seu estudo sobre a incidência de reações adversas em pacientes hospitalizados indica que no ano de 1994 ocorreram entre 1,7 e 2,7 milhões de RAM e entre 76.000 e 137.000 mortes por RAM em hospitais dos Estados Unidos (EEUU).³⁰

Goettler afirma que 30% das RAM produzidas em hospitais alemães poderiam ser evitadas a um custo de 350 milhões de marcos alemães o equivalente a 178,95 milhões de euros.³¹

A falta de cultura dos profissionais de saúde e dos dirigentes de serviços em notificar reações adversas, agravos e queixas técnicas sobre produtos de saúde dificulta a atuação da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. Esta dificuldade ocorre porque o número de notificações espontâneas não atinge um quantitativo representativo para embasar a regularização do mercado.²²

Este cenário talvez esteja relacionado com o fato de que as reações adversas a medicamentos assim como falhas em produtos de saúde estão fortemente relacionadas à qualidade da atenção prestada ao paciente. Estas, não raro, podem ser responsáveis por agravos à saúde, seqüelas, e até mesmo, mortes.

Neste contexto, em 2001 a Anvisa criou o Projeto Hospitais Sentinela com o objetivo de formar uma rede de hospitais para realizar ações de vigilância nas áreas de equipamentos e artigos médico-hospitalares, medicamentos, sangue e seus componentes e saneantes de uso hospitalar (produtos de limpeza e higienização).²²

Desta forma a avaliação de desempenho de produtos de saúde durante o período de comercialização, é fundamental para embasar as revalidações de registros subseqüentes ou mesmo a retirada de produtos do mercado, caso haja evidência de agravos à saúde ou efeitos adversos relacionados ao seu uso.

Assim sendo estudos sistemáticos de reações adversas a medicamentos em unidades hospitalares podem contribuir aumentando as informações disponíveis sobre a segurança de medicamentos.

Importância da vigilância de efeitos adversos a medicamentos na anticoagulação

Vários agentes farmacológicos interferem na coagulação sanguínea e são utilizados na terapêutica para prevenir doenças tromboembólicas.

Os principais agentes utilizados para manter a fluidez do sangue encontram-se divididos basicamente em quatro grupos: ³²

- a) Os agentes antiplaquetários; que inibem a agregação das plaquetas;
- b) os anticoagulantes cumarínicos, que bloqueiam várias etapas da cascata da coagulação;
- c) a heparina e seus derivados que estimulam os inibidores naturais das proteases coagulantes;
- d) os agentes fibrinolíticos, que lisam trombos patológicos.

O principal problema apresentado por todos esses fármacos é a hemorragia, que pode ocorrer mesmo quando utilizados em doses terapêuticas. A trombocitopenia pode ocorrer com os agentes antiplaquetários e os inibidores das proteases. Os antiagregantes também podem apresentar distúrbios gastrintestinais e exantemas, irritação digestiva, discrasias sanguíneas, especialmente graves em pacientes idosos, disfunção hepática grave, manifestações hemorrágicas, depressão da medula óssea, anemia aplástica, leucopenia, e púrpura.

Os inibidores da protease podem apresentar osteoporose, alopecia, elevação das taxas laboratoriais das enzimas hepáticas e hipoadosteranismo.³²

Os antiagregantes plaquetários são medicamentos capazes de inibir a agregação das plaquetas. Dentre esses medicamentos, podem ser citados o ácido acetilsalicílico (AAS) a ticlopidina o clopidogrel e o dipiridamol.

O ácido acetilsalicílico bloqueia a produção de tromboxano A₂ (um indutor lábil da agregação plaquetária) através da acetilação covalente da ciclooxigenase. Como as plaquetas não sintetizam novas proteínas, a ação do ácido acetilsalicílico sobre a ciclooxigenase plaquetária é permanente e dura por toda vida da plaqueta (7-10 dias). O uso de doses repetidas provoca um efeito cumulativo sobre a função plaquetária obtendo-se uma inativação completa da ciclooxigenase quando são administrados 160 mg de AAS diariamente. Portanto, o AAS tem eficácia máxima como antitrombótico em doses muito menores do que as necessárias para as outras ações do fármaco, além disso, doses mais elevadas são potencialmente menos eficazes devido à inibição da produção de prostaciclina (substância vasodilatadora).³²

A administração deste medicamento nestas doses é indicada para o tratamento de episódios de infartos ou reinfartos do miocárdio e trombose. Suas reações adversas mais frequentes são os distúrbios gastrintestinais, hemorragias ocultas que ocorrem em cerca de 70% dos pacientes, insuficiência renal e Síndrome de Revê em crianças.³³

O clopidogrel e a ticlopidina reduzem a agregação plaquetária ao inibir a via do ADP (adenosina difosfato) das plaquetas. Esses fármacos exercem seus efeitos antiplaquetários ao inibir irreversivelmente a ligação do ADP a seu receptor nas plaquetas.³³

A ticlopidina é rapidamente absorvida e apresenta alta biodisponibilidade. A inibição máxima só é observada dentro de 8-11 dias após o início da terapia. A dose habitual é de 250 mg, 2 vezes ao dia. A inibição da agregação plaquetária persiste por alguns dias após a interrupção do uso do fármaco.³² É indicado para o tratamento da doença aterosclerótica, claudicação intermitente e prevenção da obstrução de cânulas e conectores nos desvios arteriovenosos da hemodiálise.³⁴

O clopidogrel atua de modo mais eficaz que a ticlopidina e reduz o risco de eventos isquêmicos em até 8,7% em relação ao ácido acetilsalicílico.³² É indicado para infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e conseqüências da doença vascular

periférica. A dose habitual é de 75 mg/dia, com ou sem dose de ataque inicial de 300 mg. Este fármaco é equivalente ao ácido acetilsalicílico na prevenção secundária de acidente vascular cerebral e, em combinação com o ácido acetilsalicílico, parece ser tão eficaz quanto à ticlopidina e o ácido acetilsalicílico. ^{25,34}

O dipiridamol interfere na função plaquetária ao aumentar a concentração celular de Adenosina Monofosfato cíclico (AMPC), o que explica tanto seus efeitos antianginosos quanto os efeitos inibitórios da agregação plaquetária. ^{32,34} É utilizado na profilaxia da agregação plaquetária e no tratamento por tempo prolongado da angina pectoris crônica.

Os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa são uma nova classe de agentes antiplaquetários para uso em pacientes com síndromes coronarianas agudas. ³⁴

Inibem a ligação do receptor IIb/IIIa bloqueando a agregação plaquetária induzida por qualquer agonista. Por conseguinte, os inibidores desse receptor são antiplaquetários potentes (evitam a ligação do fibrinogênio, fator von Willebrand e outras moléculas de adesão ao receptor de plaquetas ativadas, evitando assim a formação do trombo), que atuam através de um mecanismo distinto daquele do ácido acetilsalicílico. ³² Podem apresentar como efeito adverso sangramento, infarto cerebral hemorrágico, trombocitopenia e desenvolvimento de anticorpo antiquimérico humano.

Os trombolíticos ou fibrinolíticos são agentes que lisam rapidamente os trombos ao catalisar a formação da plasmina a partir do plasminogênio a qual hidrolisa a rede de fibrina de um coágulo. ³³ A plasmina é uma protease que hidrolisa também o fibrinogênio e outras proteínas. ³²

A terapia com agentes trombolíticos tende a dissolver tanto trombos patológicos quanto depósitos de fibrina em locais de lesão vascular. Por conseguinte, esses fármacos apresentam efeitos tóxicos, podendo produzir hemorragia que é o principal efeito adverso apresentado. ³²

A este grupo de medicamentos pertence à estreptoquinase que é uma proteína produzida por estreptococos β -hemolíticos. Sua administração deve ser efetuada a partir de uma dose de ataque por via intravenosa com o objetivo de superar os anticorpos plasmáticos dirigidos contra a proteína. Esses anticorpos inativadores resultam de infecções anteriores ao microrganismo. ³²

Os anticoagulantes cumarínicos, cujo padrão é a varfarina, exercem seus efeitos ao inibirem a produção enzimática da vitamina K, sua forma ativa. Esta inibição é competitiva por haver semelhança estrutural entre as moléculas de varfarina e de vitamina K.³²

A vitamina K é um co-fator essencial para a formação dos fatores de coagulação II (protrombina), VII, IX e X.³⁵

Estes fatores possuem meia-vida de 6 a 60 horas, portanto é necessário um longo período para o efeito anticoagulante ser observado. Após a administração de varfarina, a absorção é quase completa no trato gastrointestinal e a concentração máxima é alcançada no plasma em 1 a 9 horas. Aproximadamente 97% circulam ligadas à albumina, sendo ativa somente a forma livre. O efeito anticoagulante geralmente ocorre por volta de 24 horas, porém o pico pode ser alcançado de 72 a 96 horas após administração da dose e a duração da ação pode persistir por 4 a 5 dias. A varfarina é um fármaco potente com meia-vida de 2 ½ dias, sendo seu efeito potencializado com as doses de manutenção.³⁵

O dicumarol, outro anticoagulante cumarínico oral, é raramente prescrito, devido à sua absorção lenta e irregular e aos efeitos adversos gastrointestinais que freqüentemente causa.³²

A varfarina interfere na síntese hepática da coagulação e é cada vez mais utilizada na profilaxia primária e secundária da doença tromboembólica. Os eventos, hemorrágicos e tromboembólicos desses fármacos são muitas vezes, conseqüências de um efeito anticoagulante excessivo ou insuficiente.

A anticoagulação oral apresenta um difícil manuseio na prática clínica já que a sua utilização muitas vezes é efetuada por pacientes idosos. Desta forma torna-se fundamental a sua monitorização, laboratorial.³²

Entre os anticoagulantes parenterais o mais utilizado é a heparina, uma mistura heterogênea de mucopolissacarídeos sulfatados que se liga a superfície das células endoteliais. Sua atividade biológica depende do inibidor de proteases plasmáticas, a antitrombina III (AT III)²⁹ que inibe a ativação dos fatores de coagulação ocupando o centro ativo bloqueando-os irreversivelmente.³²

A heparina aumenta 1000 vezes a velocidade de ligação da ATIII nos fatores de coagulação ativados das vias intrínseca e extrínseca, incluindo a trombina e os fatores Xa e IXa, entretanto apresenta pouca atividade contra o fator VIIa.³²

Os efeitos anticoagulantes da heparina devem ser monitorados pelo Tempo Parcial de Tromboplastina ativado (PTTa). Seu efeito terapêutico é obtido com PTTa de 1,5 a 2,5 vezes o valor controle. O efeito anticoagulante da heparina desaparece poucas horas após a descontinuação do fármaco. As hemorragias brandas usualmente são controladas sem necessidade da administração de farmacos. Contudo, quando necessário, seus efeitos podem facilmente ser revertidos pela administração de sulfato de protamina.

A Heparina Não Fracionada (HNF) e a varfarina possuem efeitos não específicos na cascata da coagulação.

Ao contrário da varfarina, a heparina não atravessa a barreira placentária não sendo relacionada com malformações congênitas, à prematuridade ou a mortalidade fetal.³²

Outros anticoagulantes parenterais que podem ser utilizados são o daparinóide e a lepirudina.

O daparinóide é uma mistura de glicosaminoglicanos não heparínicos isolados da mucosa intestinal de suínos. Foi aprovada para tratamento de pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, pois trata-se de um anticoagulante eficaz para os pacientes que apresentam alterações deste tipo. Promove principalmente a inibição do fator Xa pela antitrombina. Os pacientes com insuficiência renal podem necessitar de monitoração com ensaio de antifator Xa, devido a meia-vida prolongada do fármaco.³²

A lepirudina é um derivado recombinante da hirudina, um inibidor direto da trombina encontrado nas glândulas salivares da sanguessuga medicinal. Também foi aprovada para tratamento de pacientes com trombocitopenia induzida por heparina. Este medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal, visto que pode acumular-se e causar sangramento.³² Até 40% dos pacientes que recebem infusão a longo prazo desenvolvem anticorpos dirigidos contra o complexo trombina-lepirudina. Esses complexos antígeno-anticorpo, que não são depurados pelo rim, podem provocar aumento do efeito anticoagulante.³³

Atualmente, vem sendo dada uma especial preferência para o uso das heparinas fracionadas ou de baixo peso molecular. A Heparina de Baixo Peso Molecular é principalmente utilizada para o tratamento e prevenção das doenças tromboembólicas.

As heparinas de baixo peso molecular provocam um efeito anticoagulante, principalmente através da inibição do fator Xa pela antitrombina, com isso, ocorre possivelmente um menor risco de hemorragia.³²

A principal vantagem da heparina de baixo peso molecular sobre a heparina padrão consiste no seu perfil farmacocinético mais previsível, que permite sua administração por via subcutânea em doses ajustadas com base no peso corporal, sem monitoração laboratorial. Outras vantagens incluem uma menor incidência de trombocitopenia induzida pela heparina e osteopenia.³²

Em relação à HBPM pode-se dizer que são poucos os estudos farmacoepidemiológicos que investigam os seus efeitos em pacientes que apresentam fatores de riscos semelhantes para eventos hemorrágicos.

Em 1999 o departamento de geriatria da do hospital universitário de Toulouse, na França, registrou vários casos de sangramentos causados por reações adversas induzidas por HBPM. A partir daí efetuou-se um levantamento para investigar a incidência de RAM induzidas por HBPM e para verificar a associação dos fatores de risco para eventuais sangramentos. Foram investigados 334 pacientes com idade média de 72,5 anos. Das 35 RAM encontradas 11 foram consideradas sérias, pois aumentaram o tempo de internação dos pacientes. A incidência de RAM foi estimada em 10,2%³⁶

Um estudo efetuado no *Brigham Women's Hospital* mostrou que a anticoagulação em pacientes internados representava o erro de medicação mais freqüentemente citado. A pesquisa feita no banco de dados do hospital no período de setembro de 1999 a fevereiro de 2003 mostrou que, 130 erros de medicação estavam relacionados à anticoagulação representando 7,2% de todos os erros ocorridos no mesmo período. Dentre os anticoagulantes selecionados, a Heparina de Baixo Peso Molecular (HBPM) representou o 3º lugar o que correspondeu a 1,18 eventos/ 1.000 pacientes tratados.³⁷

A anticoagulação é uma prática terapêutica muito utilizada para os cuidados cardiovasculares. Embora existam vários medicamentos anticoagulantes novos, a heparina permanece como o anticoagulante de escolha para o tratamento de episódios trombóticos. Seus efeitos clínicos não podem ser contestados, mas os efeitos adversos também existem.³⁸ As complicações mais freqüentes e mais importantes que podem ocorrer estão relacionadas ao sangramento e aos fatores inerentes ao paciente tais como:

idade, presença de lesão patológica em trato gastrointestinal ou geniturinário, disfunção renal, alcoolismo crônico, uso concomitante de inibidores plaquetários, cirurgia ou acidente vascular encefálico (AVE) trombótico recente (ocorrido nos últimos 14 dias) e plaquetas com contagem inferior a 150.000/mm³.³⁹

A heparinização é um procedimento complexo, que pode ocasionar o risco de complicações trombóticas e hemorrágicas. Protocolos para regulamentar esta prática têm sido desenvolvidos.³⁹

Com base nesta premissa uma equipe de médicos do hospital privado estudado, preocupada com a qualidade da anticoagulação, desenvolveu um projeto em que foi elaborado um protocolo para a utilização da heparina. Este teve como base o peso do paciente e uma dinâmica orientação para a infusão venosa baseada nos resultados laboratoriais do Tempo Parcial de Tromboplastina ativado (PTTa). Como conclusão este projeto mostrou que o protocolo de utilização da heparina ajustada com o peso do paciente se mostrou mais efetivo, não apresentando maiores índices de complicações.³⁹

O Sistema Hemostático

Nas últimas décadas, progressos significativos ocorreram no que se refere à compreensão dos mecanismos fisiológicos que regulam a hemostasia.

O sistema hemostático é formado por uma série de mecanismos integrados envolvendo os vasos sanguíneos, as plaquetas, os fatores da coagulação, a fibrinólise e os anticoagulantes naturais. O objetivo desse sistema é manter um fluxo sanguíneo normal, estabelecendo o equilíbrio entre a hemostasia (que é o processo de interromper o sangramento proveniente de lesão vascular) e a fibrinólise (que é o processo que irá dissolver o trombo gradualmente).⁴⁰

Para que o fluxo sanguíneo seja mantido de forma adequada é necessário que as células endoteliais que regulam o tônus vascular, garantam uma superfície antitrombótica.

Quando o endotélio é lesado inicia-se um processo para que a integridade vascular seja restabelecida através da formação do coágulo de fibrina que dá origem à trombina e posteriormente converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel. Em contra partida para que esta rede de fibrina se desfça o sistema fibrinolítico deve ser ativado. Desta forma o plasminogênio (uma pró-enzima inativa) regula a geração de plasmina (uma enzima ativa), que tem como função degradar a fibrina. ⁴⁰

Em condições fisiológicas os mecanismos anticoagulantes são mais predominantes do que de os pró-coagulantes, permitindo maior fluidez do sangue e preservação dos vasos desobstruídos. Para evitar a ativação excessiva do sistema, a formação inadequada de fibrina e a oclusão vascular, as reações bioquímicas da coagulação do sangue devem ser estritamente reguladas.

Assim, quando ocorre uma lesão vascular ou alguma alteração bioquímica, o sangue é exposto a componentes que não estão presentes normalmente no interior dos vasos. Qualquer que seja o motivo, o processo de coagulação será desencadeado, pois haverá exposição do fator tecidual (FT) ao espaço intravascular. Desta forma o FT irá transformar a superfície da membrana celular, que passará a ter características pró-coagulantes.

Em 1964, MacFarlane e Davie & Ratnoff propuseram o modelo da “cascata” para explicar a fisiologia da coagulação do sangue: ⁴⁰

O esquema desenvolvido dividiu a coagulação em duas vias que receberam a denominação de via intrínseca e via extrínseca. A primeira via tem início através de componentes presentes no intravascular. A segunda envolve componentes do sangue e elementos que usualmente não estão no espaço intravascular.

Na verdade hoje se sabe que a separação destas duas vias só existe a título didático, já que do ponto vista fisiológico esta divisão não ocorre *in vivo*. ⁴⁰

O início da coagulação do sangue se dá principalmente pela ativação do fator tecidual (FT). Quando este fator é exposto ao plasma ele liga-se ao fator VII resultando na ativação do fator VIIa e formação do complexo FT-FVIIa. Este complexo tem como principais substratos o fator IX e o fator X cuja clivagem resulta na formação dos fatores IXa e Xa com subsequente formação de trombina e fibrina. A trombina por sua vez ativa o fator V em fator Va e o fator VIII em VIIIa. Estas duas reações são fundamentais para geração do complexo fator IXa/fator VIIIa, que converte o fator X

em fator Xa , e do complexo fator Va /fator Xa que converte a protrombina em trombina. O principal produto dessas reações é a trombina ou fator IIa que possui atividades pró - coagulantes convertendo o fibrinogênio em fibrina, promovendo a ativação das plaquetas assim como ativando o fator XIII da coagulação, responsável pela estabilização do coágulo de fibrina.⁴⁰

A perda do equilíbrio dessas reações tem como consequência clínica o aparecimento de distúrbios hemorrágicos ou trombóticos.

Em situações que aceleram a trombose a maturação das plaquetas torna-se mais rápida tornando-as maiores em volume e metabolicamente mais ativas. Normalmente elas não interagem com o endotélio íntegro, mas quando este apresenta alguma lesão vascular, torna-se favorável a adesão e ativação plaquetária. Isto ocorre porque as plaquetas possuem uma estrutura funcional complexa que permite o rápido reconhecimento de uma lesão vascular. Assim diante de situações que aceleram a trombopoese a maturação megacariocítica é mais rápida e as plaquetas que se formam apresentam volume maior e são metabolicamente mais ativas.

Na superfície das plaquetas existem três tipos de receptores que são mediadores da ativação: o receptor de adenosina difosfato (ADP), o receptor de trombina e o receptor de tromboxane. Quando os substratos se ligam aos receptores da plaqueta a sua forma é alterada, ocorre degranulação do seu conteúdo citoplasmático dando início ao processo de agregação. As plaquetas têm diferentes tipos de mecanismos de ativação e agregação o que permite que fármacos com diferentes mecanismos de ação possam agir em alvos diferentes e limitar a trombose arterial.⁴¹

Farmacologia da enoxaparina sódica

A Heparina é uma mistura de glicosaminoglicanos com pesos moleculares que variam de 2.000 a 30.000 daltons em média 15.000D. Pode ser fracionada mediante métodos químicos e físicos. As moléculas obtidas com pesos moleculares entre 4.000 e 6.500D recebem o nome de HBPM, e tem efeito inibitório sobre os fatores de coagulação ativados, mas com menor efeito potencial de sangramento quando comparada a HNF.⁴²

Em 1939, Brinkhous *et al* descobriram que o efeito anticoagulante da heparina era mediado por um componente endógeno do plasma, que recebeu o nome de co-fator da heparina. Trinta anos mais tarde a antitrombina foi purificada comprovando-se então sua atividade de co-fator da heparina. ³²

A antitrombina inibe os fatores da coagulação ativados das vias intrínseca e comum, incluindo a trombina e os fatores Xa e IXa mas apresenta pouca atividade contra o fator VIIa. A velocidade da reação da trombina-antitrombina aumenta em pelo menos 1.000 vezes na presença de heparina.

A heparina de baixo peso molecular produz efeito anticoagulante, através da inibição do fator Xa pela antitrombina. ³²

Esta Heparina possui muitas vantagens potenciais sobre a Heparina Não Fracionada (HNF). Tem maior efeito preditivo anticoagulante, com maior taxa de fator anti Xa e de fator anti IIa, não sendo necessário a monitoração da anticoagulação. É resistente a inibição, pela atividade plaquetária, e apresenta menor índice de trombocitopenia induzida pela heparina. ⁴³

Este medicamento possui propriedades farmacocinéticas que permitem longo tempo de tratamento por administração subcutânea inclusive em pacientes ambulatoriais podendo ser um benefício durante esta fase de tratamento. ⁴⁴

Cadroy *et al* estudaram a farmacocinética da enoxaparina sódica HBPM em 12 pacientes voluntários e em 12 com insuficiência renal. Os dois grupos apresentaram o Volume de Distribuição (VD) aparente similar, mas a meia vida da atividade de antiXa da enoxaparina apresentou um prolongamento 2 vezes maior nos pacientes com insuficiência renal. Com uma maior proporção de anti-Xa ativado, geralmente mínima monitoração da coagulação é necessária. ⁴⁵

Indicação clínica da enoxaparina sódica

A enoxaparina sódica (HBPM) é indicada na profilaxia de tromboembolismo venoso de pacientes acamados devido a uma enfermidade aguda, incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infecções severas e enfermidades reumáticas. Assim como para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP), com ou sem

tromboembolismo pulmonar, na prevenção da formação de trombos durante a circulação extra corpórea e hemodiálise. Também é usada para o tratamento de angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q, com administração concomitantemente de aspirina.¹²

A oclusão trombótica de artérias e veias representa aproximadamente 60% de todas as causas de maior morbi-mortalidade em pacientes hospitalizados e é responsável pela maioria das síndromes coronárias agudas, subagudas e crônicas.⁴²

Existem três eventos importantes na fisiopatologia da trombose arterial:

1 – O vaso é ocluído progressivamente pela placa aterosclerótica, dificultando o fluxo sanguíneo, embora não chegue à oclusão por si só;

2 – Rompimento da placa instável (que possui uma pequena cobertura fina e um grande coração lipídico) com exposição do tecido endotelial e conseqüentemente das substâncias protrombóticas a circulação;

3 - Com a ruptura da placa, as plaquetas se aderem e se agregam, gerando a trombina e por fim há formação de fibrina levando ao aparecimento do trombo muitas vezes oclusivo.⁴¹

A HBPM tem propriedades antitrombóticas similares, a HNF intravenosa, padrão no tratamento de doenças venosas tromboembólicas estando também associada a vários efeitos colaterais. Por ela ser completamente absorvida e apresentar menor ligação com as proteínas, a HBPM pode ser administrada por via subcutânea sem monitoração, e na dose padrão uma ou duas vezes ao dia.⁴⁶

Recomenda-se que a dose profilática para os pacientes com risco moderado de apresentar trombose venosa profunda, recidivas e tromboembolismo pulmonar, deve ser de 20mg/dia, e para os pacientes com alto risco deve ser de 40mg ao dia. Para o tratamento da TVP a dose recomendada é de 1,5 mg/Kg uma vez ao dia, ou 1mg/kg duas vezes ao dia por um período de 10 dias. No caso de tratamento de angina instável e infarto agudo do miocárdio sem onda Q, recomenda-se 1mg/kg injetado na linha arterial do circuito, no início da hemodiálise ou 0,5mg/kg, em pacientes com alto risco de hemorragia.

A avaliação destas recomendações é efetuada pela equipe médica do hospital responsável pela elaboração das prescrições.

Avaliação laboratorial dos efeitos anticoagulantes da enoxaparina sódica

Para que se possam identificar as causas e a intensidade de defeitos da hemostasia responsáveis por doenças tanto hemorrágicas como trombóticas, deve se efetuar a avaliação laboratorial das provas de coagulação sanguínea.⁴⁷

Recomenda-se que o laboratório tenha pessoal técnico bem treinado e especializado em hemostasia para que a exatidão do diagnóstico seja obtida.

Atualmente com o desenvolvimento tecnológico, cada vez mais está assegurada a qualidade dos testes, uma vez que a automação elimina muitos erros relacionados à manipulação ou mesmo de interpretação do resultado.

A escolha correta do exame a ser realizado é fundamental para se avaliar com precisão o tipo de doença hemorrágica ou trombótica. O tempo de sangramento, a contagem de plaquetas, e a avaliação da função plaquetária, são testes relacionados a hemostasia primária. Para se efetuar a contagem de plaquetas deve ser coletado sangue total com o anticoagulante etilenodiaminotetracético (EDTA), sendo a contagem efetuada através de contadores automáticos de células. A observação da lâmina também deve ser feita em casos de plaquetopenia para se descartar a possibilidade de uma falsa trombocitopenia induzida pela presença do EDTA.

O estudo da agregação plaquetária é baseado na formação de agregados após a sua exposição a um agente agregante, que pode ser: o colágeno, a adenosina difosfato (ADP), a adrenalina, o ácido araquidônico e a trombina.

Para se estudar os componentes plasmáticos utilizam-se sangue total colhido com o anticoagulante citrato de sódio a uma proporção padronizada 9:1 de sangue para anticoagulante respectivamente. A coleta da amostra deve ser o menos traumática possível já que a punção venosa por si só leva a exposição do fator tecidual, sendo assim capaz de ativar o processo de coagulação.⁴⁷

A amostra coletada deve ser rapidamente centrifugada a 3.000 rpm por 15 minutos. A demora no seu processamento ou na realização do teste pode ser prejudicial para a boa qualidade do resultado do exame, principalmente se o paciente estiver usando heparina. Isto ocorre porque a ativação das plaquetas *in vitro* leva a liberação do fator 4

plaquetário, que tem ação anti-heparina podendo assim falsear os resultados dos testes levando a erros no controle do tratamento.

Para a detecção de doenças hemorrágicas e para a monitorização do tratamento antitrombótico são utilizados os métodos coagulométricos a seguir: Tempo de Protrombina (TP), Tempo Parcial de Tromboplastina ativado (PTTa), Tempo de Trombina (TT), Pesquisa de Anticoaguante Circulante, Dosagem de Fibrinogênio e Dosagem de Fatores da coagulação.⁴⁷

O Tempo de Protrombina (TP)

Trata-se da determinação do tempo de formação do coágulo de fibrina após a adição de tromboplastina tecidual (fator II) e cálcio. Esta adição ativa o fator VII que em seguida ativa o fator X dando início assim a via comum da coagulação. Este teste é usado para o controle de pacientes que utilizam anticoagulantes orais.

A necessidade de se padronizar os resultados obtidos para se estabelecer uma zona terapêutica comum e utilizada em todo mundo determinou o “Índice de Sensibilidade Internacional” (ISI) de cada tromboplastina, com o qual se pode calcular a ‘Razão Normalizada Internacional’ (INR) que corresponde à relação entre o TP do doente com o TP do normal, caso fosse utilizado a tromboplastina de referência. Portanto qualquer que seja a sensibilidade do reagente, o nível de anticoagulação, quando avaliado pelo INR, é sempre o mesmo.

O Tempo Parcial de Tromboplastina ativado (PTTa)

É o teste de escolha para a monitorização da heparina. Consiste na determinação do tempo de coagulação a partir da adição de um ativador de fase de contato da coagulação e da cefalina. Seu resultado deve ser expresso pela relação entre o tempo obtido para o doente e o tempo do controle normal.

O Tempo de Trombina (TT)

É um teste obtido pela adição de baixa concentração de trombina ao plasma puro, de maneira que o tempo de coagulação é influenciado pela concentração do fibrinogênio e pela presença de inibidores da fibrino-formação, assim como a heparina.

O teste de fibrinogênio

É um teste baseado no tempo de coagulação do plasma por alta concentração de trombina e por avaliação da densidade óptica do coágulo.⁴⁷

A HBPM tem muito pouco efeito sobre os resultados das provas de coagulação. Para que ela torne o sangue incoagulável é necessária uma dose 15 vezes maior do que a usual para produzir pequenas alterações no tempo de protrombina (TP) e tempo parcial de tromboplastina ativado (PTTa).⁴²

Embora a enoxaparina sódica não altere em doses terapêuticas o tempo parcial da tromboplastina, o tempo de protrombina ou o tempo de trombina, estes testes devem ser executados antes de se iniciar a terapia para estabelecer uma linha básica ou um valor de controle. Recomenda-se identificar previamente se o paciente candidato ao tratamento apresenta algum fator de risco que impossibilite o seu uso. Medidas da pressão arterial, dosagem da hemoglobina (Hb), e avaliação do hematócrito (Hto), são recomendadas periodicamente durante a terapia. Uma queda inexplicável desses índices pode ser sinal de sangramento oculto. O sangramento pode ser maior se a Hb cair mais do que 2g / dl ou se uma transfusão de uma ou mais unidades de sangue venha a ser necessária. Se ocorrer comprometimento neurológico, urgente intervenção deve ser efetuada.¹²

O teste de agregação plaquetária é recomendado antes de iniciar a terapia caso o paciente já tenha desenvolvido plaquetopenia ao usar heparina não fracionada. A contagem de plaquetas deve ser efetuada antes de iniciar o tratamento e depois duas vezes / semana durante o tratamento. Teste de sangue oculto nas fezes também é recomendado periodicamente durante o tratamento. Os efeitos adversos que necessitam de maior atenção são os que podem aparecer durante os procedimentos cirúrgicos.¹²

Reações adversas à enoxaparina sódica

Embora a HBPM apresente maiores benefícios clínicos do que a HNF, não está consistentemente demonstrado, que o risco de sangramento é menor com a enoxaparina sódica do que com a heparina convencional. A enoxaparina sódica também diminui a

inibição da função da plaqueta e rompe a permeabilidade vascular embora em menor dimensão do que a heparina não fracionada. ⁴⁵

Os efeitos adversos mais frequentes são:

- Hemorragias: sangramento de grande porte (sangramento retroperitoneal e intracraniano). Hematomas intra-espinais em anestesia espinal/epidural ou punção espinal e trombocitopenia.
- Reações locais: *Rash* cutâneo, dor, hematoma, irritação local, reação de necrose na pele no local de injeção, irritação local, púrpura, placas eritematosas infiltradas e dolorosas e erupções bolhosas.
- Reações sistêmicas: anemia, anafilactóides, elevação assintomática e reversível na contagem das plaquetas, elevação das enzimas hepáticas (transaminases) e hipercalcemia relacionada à hiperaldosteronismo.
- Reações de hipersensibilidade: urticárias e angioedemas. ^{14,32,33,34}

O estudo ESSENCE mostra que a enoxaparina sódica (HBPM) foi significativamente mais efetiva do que heparina não fracionada (HNF). Quanto a efeitos adversos os resultados mostraram que não houve diferença entre os dois grupos de tratamento no que se refere a, sérias complicações hemorrágicas. Observou-se, entretanto uma maior incidência de complicações hemorrágicas, no total dos pacientes tratados com enoxaparina sódica quando comparados com a heparina não fracionada: 9,4% versus 4,4% (durante o estudo) e de 18,4% versus 14,2% (nos pacientes com 30 dias após a randomização). Essa diferença encontrada nos dois grupos mostrou estar relacionada com o aumento do número de eventos hemorrágicos menores. Não foram identificados casos de trombocitopenia induzida pela heparina em qualquer dos grupos de tratamento. Este fato poderia estar relacionado em parte com a curta duração da terapia estudada (duração média de 2,6 dias). ⁴³

OBJETIVOS

Geral

Elaborar projeto para investigação de reações adversas relacionadas ao uso do medicamento Enoxaparina Sódica – Heparina de Baixo Peso Molecular - nas unidades Emergência, Hemodinâmica e Coronariana de um hospital terciário da rede privada do município do Rio de Janeiro.

Específicos

- ❖ Revisar na literatura a indicação para o uso da enoxaparina sódica;
- ❖ Identificar na literatura fatores determinantes para o aparecimento de efeitos adversos a enoxaparina sódica;
- ❖ Identificar na literatura as reações adversas associadas à enoxaparina sódica;
- ❖ Propor um fluxo para investigar suspeita de reações adversas ao medicamento enoxaparina sódica;
- ❖ Elaborar instrumento para coleta de dados referentes a suspeita de efeitos adversos ao medicamento;
- ❖ Propor programa de treinamento para incentivar os profissionais do hospital quanto à importância de efetuar notificação de efeitos adversos;
- ❖ Gerar informações que subsidiem a implementação de um programa de farmacovigilância para os pacientes das referidas unidades.

METODOLOGIA

Desenho do estudo

Trata-se da elaboração de um projeto para monitoramento e investigação de suspeita de efeitos adversos ao medicamento enoxaparina sódica, efetuado nas Unidades de Emergência, Hemodinâmica e Coronariana de um hospital terciário da rede privada no município do Rio de Janeiro.

Etapas

Revisão da literatura

Efetuuou-se uma busca a partir das bases de dados MEDLINE e LILACS fazendo-se uma pesquisa das palavras isoladas e através do cruzamento entre as seguintes palavras chaves: reações adversas a medicamentos, efeitos adversos, heparina de baixo peso molecular, enoxaparina sódica, farmacovigilância, farmacoepidemiologia, farmacovigilância hospitalar, anticoagulação, anticoagulantes.

Esta primeira etapa teve como objetivo fazer um levantamento de informações referentes à farmacovigilância e relacioná-las com o uso da Heparinas de Baixo Peso Molecular, em especial, da enoxaparina sódica. Também se objetivou conhecer e descrever a situação da farmacovigilância no Brasil e no mundo. Foram descritas as características da enoxaparina sódica, assim como identificadas as indicações para o seu uso, as reações adversas mais freqüentes e dos fatores de risco associados.

Em posse destas informações procurou-se discutir com a equipe de profissionais de saúde do hospital a possibilidade de implantação de um programa de monitoramento de efeitos adversos para verificar sua aceitabilidade. Tendo encontrado receptividade à idéia, deu-se início a elaboração de um formulário que serviu de instrumento para a coleta de dados assim como para a notificação de suspeitas de efeitos adversos.

Descrição do hospital e definição do formato do projeto

O projeto será desenvolvido em hospital terciário da rede privada, com estrutura voltada para o atendimento a pacientes de alta complexidade. O referido hospital possui 75 leitos para pacientes adultos, que estão distribuídos da seguinte forma: 11 leitos para unidade de pós-operatório, 15 para unidade de terapia intensiva, 15 para unidade coronariana, 11 para a unidade clínica e 10 para as unidades de curta permanência e intermediária, 13 para a unidade de emergência dos quais 2 são utilizados também pela unidade de hemodinâmica.

O projeto será desenvolvido nas unidades: Coronariana, Hemodinâmica e Emergência. As unidades de emergência e hemodinâmica apresentam uma taxa de ocupação de 42% e a coronariana de 85%.

O hospital possui 116 médicos contratados dos quais 26 estão na unidade de emergência, 9 na unidade coronária e 4 na hemodinâmica.

O quadro de enfermagem do hospital é composto por 130 enfermeiros e 240 técnicos de enfermagem. Destes, 14 enfermeiros e 18 técnicos de enfermagem estão lotados na unidade de emergência, 3 enfermeiros e 6 técnicos de enfermagem na hemodinâmica e 22 enfermeiros e 24 técnicos de enfermagem são da unidade coronariana.

No que se refere à farmácia o hospital conta com 2 farmacêuticos e 17 técnicos.

O referido projeto tem como proposta desenvolver o monitoramento de reações adversas à enoxaparina sódica - uma heparina de baixo peso molecular, que servirá como base para gerar informações que subsidiem a implementação de um programa de farmacovigilância para os pacientes das referidas unidades. Posteriormente o mesmo poderá ser aplicado de forma mais ampla monitorando a utilização de todos os medicamentos prescritos no hospital.

Elaboração do projeto e dos instrumentos

Após avaliação da literatura, e identificadas as indicações para o uso, as RAM mais frequentes e os fatores determinantes para o seu aparecimento, elaborou-se o formulário que servirá como instrumento para a coleta dos dados. Em seguida estudar-se-á uma proposta para o fluxo de encaminhamento das notificações. Posteriormente as

propostas para a análise e classificação das reações deverão seguir os critérios da WHO-ART. Finalmente o pré-teste será aplicado e servirá de subsídio para a elaboração e aplicação do programa de treinamento e educação continuada.

Para a elaboração do instrumento foram avaliados os formulários de notificação de eventos adversos da ANVISA e da Unidade de Farmacovigilância do Estado do Rio de Janeiro.

O instrumento elaborado contém informações referentes às variáveis demográficas, aos dados relacionados à prescrição do medicamento (HBPM) tais como: dose, indicação para o uso, e período de utilização. Também serão coletados dados de exames laboratoriais do paciente, dados do serviço de hemoterapia, descrição dos dados clínicos que possam estar relacionados à investigação de efeitos adversos, assim como o tempo de permanência do paciente na unidade.

O pré-teste deverá ser aplicado por um período de 30 dias e os dados serão coletados e registrados em formulário próprio. (ANEXO 1). Nesta fase um farmacêutico irá diariamente às unidades para examinar os prontuários dos pacientes e juntamente com a equipe médica e de enfermagem poderá identificar se existe algum relato que possa estar relacionado a um efeito adverso do medicamento estudado. Os profissionais de saúde poderão participar voluntariamente desse momento de troca, com resguardo absoluto de suas identidades e de quaisquer informações sigilosas ou sensíveis à sua prática profissional. A anuência dos profissionais que queiram participar do projeto será feita por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) constante no ANEXO 2.

Serão propostos para o projeto e adotados como critérios de inclusão e exclusão para a coleta de dados do pré-teste, todos os pacientes adultos, maiores de quinze anos, admitidos nas unidades, coronariana, emergência e hemodinâmica do hospital que tenham feito uso de pelo menos uma dose enoxaparina sódica.

Os pacientes que não usarem o medicamento estudado e os internados em outras unidades não serão investigados.

Critérios Éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública (FIOCRUZ) e do Hospital Pró Cardíaco Pronto Socorro Cardiológico S.A. e será desenvolvido de acordo com os critérios estabelecidos pelos mesmos e pela Resolução 196/96 ⁴⁸

No dia 18/05/05 foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pró Cardíaco Pronto Socorro Cardiológico S.A. a utilização de informações clínicas armazenadas em prontuários, para este projeto. Estas informações serão utilizadas para investigar efeitos adversos ao medicamento enoxaparina sódica para dissertação de Mestrado. (ANEXO 3).

No dia 19/12/05 o projeto de nº. 135, “Projeto para a implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada no município do Rio de Janeiro” foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública.

RESULTADOS

Título

Programa de Monitoramento de Reações Adversas à Enoxaparina Sódica _ Heparina de Baixo Peso Molecular – em Hospital da Rede Privada no Município do Rio de Janeiro.

Introdução

A utilização da farmacoterapia numa unidade hospitalar de alta complexidade requer ações permanentes de farmacovigilância. O desenvolvimento de estratégias seguras para prevenir e identificar reações adversas a medicamentos exige ações de monitorização cada vez mais sofisticadas para assegurar que os riscos não superem os benefícios.⁴⁹

Pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) ou em outras unidades fechadas como a Unidade Coronariana (UC) e a Unidade Pós-Operatória (UPO), apresentam como característica terapêutica, a prescrição de um grande número de medicamentos. Essa polifarmácia, muitas vezes necessária, deve ser acompanhada e monitorada com ações de farmacovigilância, pois o uso indiscriminado de medicamentos e as associações de fármacos aumentam a morbi-mortalidade devido ao aparecimento de efeitos adversos e de toxicidade.¹¹

A prevenção destes efeitos deve ser efetuada por uma equipe multidisciplinar bem treinada e pelo cumprimento de protocolos institucionais bem estabelecidos, para o uso de medicamentos. Desta forma ações de farmacovigilância podem ser realizadas através da monitorização dos dados clínicos e laboratoriais, permitindo identificar e/ou evitar a ocorrência de efeitos adversos e problemas relacionados a medicamentos.

A implantação de um programa de farmacovigilância com uma documentação bem elaborada contribui substancialmente com a prática médica, evitando a ocorrência de novos casos, permitindo ao médico uma tomada de decisão mais precoce e difundindo o conhecimento através de exemplos de casos que podem servir como ferramenta para o uso racional de medicamentos.⁷

Embora a cultura da farmacovigilância ainda não esteja bem consolidada entre os profissionais de saúde, este quadro parece estar se transformando. No ano de 2002 o Brasil passou a fazer parte do programa internacional de monitorização de medicamentos, da Organização Mundial de Saúde. Apesar de o país estar entre os dez maiores consumidores mundiais de medicamentos, foi o 62º país e o último grande mercado a ingressar nesse programa. ²⁰

Metodologia

Requisitos Necessários

ACEITABILIDADE

A necessidade de expandir o conhecimento científico sobre a segurança do medicamento, em conjunto com os esforços da farmacologia clínica e dos departamentos de farmácia, faz com que várias instituições médicas desenvolvam sistemas de vigilância a reações adversas e erros de medicação. ⁷

A maioria das instituições médicas dos países desenvolvidos possui programas para investigar e monitorar o aparecimento destas reações, já que esta é uma atividade reconhecida como essencial para garantir a qualidade do serviço prestado. ⁷

Estimular as notificações de RAM por parte de todos os profissionais de saúde dos serviços envolvidos no cuidado ao paciente, permite a identificação de um amplo espectro de complicações relacionadas ao medicamento. Este quadro representará cada vez mais a realidade, a partir da contribuição de todos os setores de assistência à saúde tais como: hospitais públicos e privados, clínicas gerais, farmácias, asilos e clínicas de medicina tradicional.

Nesse contexto a equipe de farmácia do hospital entende que a implantação do programa de farmacovigilância, poderá contribuir com informações relacionadas ao perfil de risco dos medicamentos utilizados na instituição. Este será mais um instrumento para auxiliar e ampliar a qualidade da assistência médica prestada através da disponibilização de informações equilibradas e seguras, tornando possivelmente melhores os padrões de uso e reduzindo as reações adversas.

RECURSOS HUMANOS

Para o desenvolvimento da investigação de reações adversas ao medicamento estudado será necessário formar uma equipe. Esta deverá ser composta por três farmacêuticos e uma secretária para fazer o acompanhamento diário dos pacientes e/ou receber notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos. A equipe terá suas atividades divididas da seguinte forma: um farmacêutico coordenador, dois farmacêuticos que farão o acompanhamento diário das prescrições médicas e uma secretária que terá atividades relacionadas ao recebimento de notificações por telefone, manutenção da base de dados, e outras atividades administrativas.

A avaliação das notificações de casos de reações adversas deverá ser feita pelo especialista (farmacêutico) que poderá obter, quando necessário, a colaboração de médicos consultores, no que se refere aos conhecimentos relacionados à clínica médica, farmacologia, toxicologia e epidemiologia. Sendo o serviço localizado no hospital, o acesso a conhecimentos especializados pode ser mais rapidamente alcançado.

ESTRUTURA FÍSICA / EQUIPAMENTOS

As atividades de farmacovigilância serão desenvolvidas em uma pequena área da farmácia, que terá disponível os seguintes equipamentos:

- ❖ Telefone
- ❖ Computador
- ❖ Impressora
- ❖ Aparelho de FAX
- ❖ Endereço eletrônico (e-mail)
- ❖ Foto copiadora
- ❖ Documentação bibliográfica

CUSTOS ENVOLVIDOS

Os recursos financeiros necessários para as atividades de farmacovigilância serão provenientes do hospital e autorizados por sua diretoria.

Custos relacionados a recursos humanos:

Quadro 1: Proposta de custo para recursos humanos para o Projeto de implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro. *

Categoria Profissional	Número/ Categoria	Salário Profissional (R\$)	Total/ Categoria Profissional (R\$)
Farmacêuticos	03	2.300,00	6.900,00
Secretária	01	600,00	600,00
Total Geral	04	2.900,00	7.500,00

* - valores para 2005

Desenvolvimento do Projeto

A partir das informações obtidas na literatura identificaram-se as indicações para o uso da enoxaparina sódica assim como os fatores determinantes para o aparecimento de efeitos adversos. Esta avaliação, juntamente com a análise da monografia do medicamento permitiu a identificação dos efeitos adversos mais frequentes relacionados à enoxaparina sódica servindo como base para a seleção das variáveis que compuseram o instrumento de coleta.

Em seguida foi proposto o fluxo para o encaminhamento das notificações de suspeitas de efeitos adversos. Estas serão registradas em instrumento, que terá como finalidade resgatar dados dos pacientes internados nas referidas unidades com sinais

e/ou sintomas que possam estar relacionados com a ocorrência de reações adversas ao medicamento estudado.

Uma vez estabelecido o fluxo de encaminhamento e recebimento das notificações, o projeto passou a abordar a discussão de como deveriam ser efetuadas, as análises das notificações de suspeita de reações adversas.

Nessa etapa foram estabelecidos os critérios para avaliação da gravidade do efeito adverso e que a classificação de causalidade destes seguiriam os critérios da WHO-ART.

O instrumento elaborado foi submetido à pré-teste, nas unidades mencionadas, o que permitiu subsidiar e avaliar a necessidade de efetuar mudanças no próprio instrumento e no fluxo anteriormente proposto.

Em seguida, juntamente com a equipe de educação permanente, foi proposto um programa de treinamento para os profissionais de saúde da instituição. Este terá como finalidade esclarecer os conceitos da farmacovigilância e a sua importância além de incentivar as notificações de efeitos adversos ou suspeita destes. Desta forma a partir da farmacovigilância da enoxaparina sódica será possível gerar informações para subsidiar a implementação de um programa de farmacovigilância no hospital.

DETALHAMENTO E DESCRIÇÃO DAS ETAPAS

1º Etapa: Identificação das Indicações para o uso da Enoxaparina Sódica

A enoxaparina sódica é indicada na profilaxia de tromboembolismo venoso assim como para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP), com ou sem tromboembolismo pulmonar, na prevenção da formação de trombos durante a circulação extra corpórea e hemodiálise. Também é usada para o tratamento de angina instável e infarto miocárdio sem onda Q, com administração concomitantemente de aspirina.¹²

2º Etapa: Identificação dos Fatores determinantes para o aparecimento de RAM

Pacientes que apresentem quadro de insuficiência renal, idosos com idade superior a 65 anos, que possuam história prévia de plaquetopenia ao usar heparina não fracionada, em uso de polifarmácia e mulheres. ¹²

3º Etapa: Identificação das Reações Adversas mais frequentes

Anemia, sangramento, aumento do fluxo menstrual e sangramento vaginal, sangramento do nariz, sangramento prolongado de cortes, hematúria, edema periférico, trombocitopenia, petéquias, hemorragia e acidente vascular cerebral. ¹²

4º Etapa: Elaboração do instrumento

O instrumento para a notificação de efeitos adversos ao medicamento foi elaborado com base no formulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e da Unidade de farmacovigilância do Rio de Janeiro utilizados para esta finalidade. Concluiu-se, portanto que este deveria possuir informações relativas às variáveis demográficas, história pessoal do paciente e doenças concomitantes, além de dados referentes à prescrição de HBPM, ao efeito adverso e aos medicamentos usados pelo paciente. Também será registrado o tempo de permanência do paciente na unidade, os dados laboratoriais e os dados relacionados ao serviço de hemoterapia.

5º Etapa: Proposta de um fluxo para o encaminhamento das notificações

- 1º) disponibilizar as fichas de notificação para as unidades
- 2º) inserir ficha no prontuário do paciente
- 3º) acompanhar diariamente os prontuários
- 4º) notificar ao setor responsável (farmacovigilância) a suspeita de efeito adverso
- 5º) encaminhar um representante do setor (farmacovigilância) para verificar a ocorrência no local
- 6º) colher as informações e monitorá-las diariamente

7º) avaliar relação de causalidade de acordo com a classificação descrita pelo UMC

8º) avaliar a reação adversa quanto a sua gravidade

9º) alimentar o banco de dados do setor

10º) notificar a suspeita de efeito adverso.

6º Etapa: Proposta para a classificação dos dados

A relação de causalidade será definida de acordo com os critérios previamente estabelecidos e descritos por *Uppsala Monitoring Center*(UMC) ⁵⁰, citado literalmente, como:

- **“Definitiva:** um acontecimento clínico, com alterações das provas laboratoriais, que se manifesta num período de tempo plausível em relação à administração do medicamento e não pode ser explicada por outra enfermidade concorrente, nem pela associação de outras substâncias ou fármacos. A resposta à supressão do medicamento deve ser clinicamente plausível. O acontecimento deve ser definitivo de um ponto de vista farmacológico ou fenomenológico, utilizando-se se necessário um procedimento de re-exposição.

- **Provável:** um acontecimento clínico, com alterações das provas laboratoriais, que se manifesta num período de tempo plausível em relação à administração do medicamento, que é improvável de ser atribuída à outra enfermidade concorrente, nem pela associação de outras substâncias ou fármacos, e que ao retirar o medicamento se apresenta uma resposta clínica razoável. Não há necessidade de se ter informação sobre a re-exposição para garantir esta definição.

- **Possível:** um acontecimento clínico, com alterações das provas laboratoriais, que se manifesta num período de tempo plausível em relação à administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por outra enfermidade concorrente, ou por outras substâncias ou fármacos. A informação sobre a retirada do medicamento pode faltar ou não estar clara.

- **Improvável:** um acontecimento clínico, com alterações das provas laboratoriais, que se manifesta num período de tempo plausível em relação à

administração do medicamento, e que pode ser explicado de forma, mas plausível pela enfermidade concorrente, ou por outras substâncias ou fármacos.

- **Condicional /não classificada:** um acontecimento clínico, incluindo alterações das provas laboratoriais, notificado como uma reação adversa, da qual é imprescindível se obter mais dados para poder fazer uma avaliação apropriada, os dados adicionais estão sob observação.

- **Não acessível /não classificável:** uma notificação que sugere reação adversa, mas que não pode ser julgada, porque a informação é insuficiente ou contraditória, e que não pode ser verificada ou possui dados incompletos.”

Os potenciais efeitos adversos serão classificados de acordo com a sua gravidade em: leve, moderada, grave e letal. Sendo estes termos definidos da seguinte forma, adaptados de Capellà, 1988⁵¹ e Gomes e Reis, 2001.⁵²

- ❖ **Leve:** Reação de pequena monta, de curta duração, podendo requerer tratamento, mas que não afete substancialmente a vida normal do paciente. Não requer tratamentos específicos. Normalmente não se faz necessária a suspensão do medicamento.

- ❖ **Moderada:** Altera a rotina do paciente, podendo provocar hospitalização ou atendimento em serviços de urgência ou incremento de morbidade em pacientes hospitalizados e determina a ausência ao trabalho ou colégio ou piora do quadro clínico. Ainda que não exija suspensão do medicamento, implica em modificação da terapêutica medicamentosa. Pode aumentar o período de internação e demandar tratamento específico.

- ❖ **Grave:** Produzem risco direto à vida do paciente, sendo potencialmente fatal. Implica na imediata interrupção do medicamento e em terapêutica da reação adversa. Requer hospitalização ou prolonga a internação.

- ❖ **Letal:** Conduzem ao óbito.

Para classificação de reações adversas, foram consultados os médicos responsáveis pelas unidades estudadas, com o objetivo de trazer a experiência clínica desses profissionais e incentivar sua participação no projeto. Assim, no âmbito deste estudo, a classificação de reações adversas ao medicamento enoxaparina sódica de acordo com a sua gravidade será definida da seguinte forma: ^{43,46}

❖ **Leves:** hematoma no sítio de punção, hematoma fora do sítio de punção, sangramento no sítio de punção sem queda da hemoglobina e do hematócrito, gengivorragia, hematúria sem queda da hemoglobina e do hematócrito, petéquias.

❖ **Moderado:** sangramento no sítio de punção com queda do hematócrito e da hemoglobina, hematêmese, queda da hemoglobina em mais de 2g/dl e/ou queda do hematócrito de mais de 5%, hemorragia gastrointestinal sem necessidade de transfusão.

❖ **Grave:** AVE hemorrágico, sangramento retroperitoneal, choque hemorrágico, transfusão sanguínea de mais de 2 unidades, plaquetopenia com queda de mais de 50 % do valor normal ou a baixo de 150.000/mm³ com ou sem sinais de trombocitopenia induzida por heparina.

❖ **Letal:** morte por choque hemorrágico, síndrome de trombocitopenia induzida por heparina levando a falência orgânica múltipla, hemorragia pulmonar fatal, AVE fatal e óbito.

7º Etapa: Pré-teste

O pré-teste foi efetuado nos pacientes das unidades coronariana, emergência e hemodinâmica do hospital, que possuíam uma prescrição de HBPM. A identificação destes pacientes era efetuada através do sistema de informações do hospital, a partir do módulo utilizado para a distribuição de medicamentos pela Farmácia do Hospital. Uma vez solicitado o medicamento a farmácia, um farmacêutico se encaminhava à unidade com o formulário de notificação de efeito adverso a enoxaparina sódica, para iniciar a coleta de dados dos pacientes.

Foram propostos para o projeto e adotados como critérios de inclusão do pré-teste, todos os pacientes adultos, maiores de quinze anos, admitidos nas unidades, coronariana, emergência e hemodinâmica do hospital que fizessem uso de pelo menos uma dose de enoxaparina sódica.

A aplicação do pré-teste foi efetuada durante 30 dias. Os dados foram coletados e registrados em formulário próprio (ANEXO 1) da seguinte forma:

Diariamente um farmacêutico se dirigia as referidas unidades para verificar os registros efetuados nos prontuários dos pacientes selecionados.

Inicialmente eram coletados dados referentes aos registros do paciente no hospital tais como: nome, número do prontuário, data da internação e data de nascimento. Em seguida eram coletadas as variáveis demográficas a indicação para o uso do medicamento, a dose e os medicamentos associados. Também eram coletadas informações relacionadas à existência de outras patologias e os fatores de risco relacionados ao estilo de vida (fumo e etilismo). Os dados clínicos foram obtidos a partir dos registros efetuados nas evoluções médicas e de enfermagem do prontuário. Neste momento as informações consideradas relevantes eram avaliadas juntamente com estes profissionais e transcritas para os formulários de notificação. Além destes dados também eram observados os resultados dos exames laboratoriais assim como as informações referentes ao serviço de hemoterapia.

Durante a aplicação do pré-teste observou-se que os pacientes que necessitavam ser submetidos a procedimentos percutâneos não recebiam a HBPM ou tinham sua prescrição suspensa pelo menos 12 horas antes da intervenção hemodinâmica. Este fato fez com que os dados coletados durante o pré-teste fossem somente relacionados às unidades: coronariana e emergência.

Avaliação do formulário de notificação de efeitos adversos a enoxaparina sódica.

A ficha elaborada mostrou-se de fácil manuseio, sendo claro o seu entendimento. A coleta dos dados foi igualmente fácil de ser obtida tendo em vista que de forma geral quase a totalidade dos itens desejados encontravam-se registrados em alguma seção do prontuário. Quanto aos campos utilizados para a obtenção das informações observou-se que alguns necessitam uma melhor adequação, pois existiam campos em que faltavam

espaços como foi o caso da tabela onde eram informados os medicamentos usados pelo paciente. Esta tabela não possuía uma coluna para o registro da dose por unidade posológica. A coluna “dose diária” poderia ser modificada para “dose diária/posologia”.

Outro ponto a ser considerado refere-se à falta de um campo para registrar situações em que não são encontrados relatos de uma determinada informação. Por exemplo, no caso de doenças concomitantes onde só existe a possibilidade de se registrar “sim” ou “não” devendo-se, portanto, ser criado um campo adicional para a opção “sem relato”, assim será possível ser registrado que esta informação não pode ser obtida.

Para os campos onde são informados os hábitos de vida tais como tabagismo e etilismo também devem ser criados espaços para informar, por exemplo, quantos cigarros o paciente fuma, ou há quanto tempo deixou de fumar, qual o tipo de bebida que faz uso, qual a quantidade (em doses) e com que frequência.

Na área destinada aos registros laboratoriais deve ser incluída uma linha para informar a hora em que o exame foi realizado. Finalmente a ficha deve dispor de um espaço para o segmento de casos. Desta forma poderão ser transcritos comentários efetuados nos prontuários cujas informações possam vir a ser relevantes.

O formulário de notificação de efeito adverso a enoxaparina sódica corrigido encontra-se apresentado no ANEXO 4.

Análise referente ao preenchimento dos dados registrados no formulário de notificação de efeitos adversos a enoxaparina sódica.

Para melhor entendimento desta análise, o formulário utilizado foi separado em sete segmentos descritos a seguir:

❖ Seção 1 - Dados referentes ao registro hospitalar do paciente (nome, unidade de internação, número do prontuário, data de internação, data de alta ou óbito e diagnóstico principal e secundário).

- ❖ Seção 2 - Dados do paciente (data de nascimento, peso, altura e sexo).
- ❖ Seção 3 - Dados referentes ao uso do medicamento/ efeitos adversos (dose, motivo do uso, data do aparecimento do efeito adverso, data que iniciou o medicamento, estado clínico do paciente antes do aparecimento do efeito adverso, descrição do efeito adverso e outras informações relacionadas à ocorrência de efeito adverso).
- ❖ Seção 4 - Dados relacionados a outros medicamentos utilizados pelo paciente.
- ❖ Seção 5 - Dados sobre a presença de doenças concomitantes / estilo de vida.
- ❖ Seção 6 - Dados laboratoriais e de hemoterapia.
- ❖ Seção 7 - Dados do notificador.

O conteúdo das informações obtidas através do formulário de notificação de efeitos adversos permitiu a elaboração de algumas tabelas que foram divididas de acordo com os segmentos anteriormente descritos relacionando-os a cada unidade estudada.

Foram coletados dados de um total de 39 pacientes dos quais 24 foram da unidade coronariana e 15 da unidade de emergência. Todos os pacientes das referidas unidades possuíam 100% das informações referentes ao nome, o número do prontuário e a data de internação. A data da alta ou óbito só não foi obtida de um paciente da unidade coronariana e de outro da unidade de emergência. O diagnóstico principal e secundário foi obtido de 13 e 2 pacientes da unidade coronariana e 13 e 3 pacientes da unidade de emergência respectivamente conforme apresentado na tabela 1 a seguir.

Tabela 1: Informações obtidas através da aplicação do instrumento de coleta de dados – Projeto para implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro. (Seção 1) Informações do registro hospitalar.

<i>(Seção 1)</i> <i>Informações do</i> <i>registro hospitalar</i>	<i>Unidade Coronariana</i>		<i>Unidade de Emergência</i>		<i>U. Coronariana e</i> <i>U. Emergência</i>	
	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>	<i>n</i>	<i>(%)</i>
Nome	24	(100)	15	(100)	39	(100)
Prontuário	24	(100)	15	(100)	39	(100)
Unidade de internação	24	(100)	15	(100)	39	(100)
Data de internação	24	(100)	15	(100)	39	(100)
Data de alta/óbito	23	(96)	14	(93)	37	(95)
Diagnóstico principal	13	(54)	13	(87)	26	(67)
Diagnóstico secundário	2	(8)	3	(20)	5	(13)
Total	24	(100)	15	(100)	39	(100)

A tabela 2 abaixo mostra a seção 2 do formulário, referente a dados do paciente, onde a data de nascimento e o sexo de todos os pacientes foram obtidos tanto da unidade de emergência quanto da unidade coronariana. Já o peso e a altura só foram obtidos de 17 dos pacientes da unidade coronariana e 11 da unidade de emergência alcançando 70% desta informação nas duas unidades.

Tabela 2: Informações obtidas através da aplicação do instrumento de coleta de dados – Projeto para implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro. (Seção 2) Informações do paciente

<i>(Seção2)</i> <i>Informações do paciente</i>	<i>Unidade Coronariana com informação</i>	<i>Unidade de Emergência com informação</i>	<i>U. Coronariana e U.Emergência com informação</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Data de nascimento	24 (100)	15 (100)	39 (100)
Peso	17 (70,8)	11 (73,3)	28 (70)
Altura	17 (70,8)	11 (73,3)	28 (70)
Sexo	24 (100)	15 (100)	39 (100)
Total	24 (100)	15 (100)	39 (100)

A seção 3 do formulário refere-se ao uso do medicamento e a presença de reações adversas. Nesta parte do formulário as informações referentes ao motivo do uso (profilático ou terapêutico) e a dose estavam presentes em 100% das prescrições dos pacientes de ambas as unidades. As outras informações relacionadas a notificação de efeitos adversos não foram obtidas porque não houve nenhum relato de suspeita de reação adversa ao medicamento estudado durante a aplicação do pré-teste.

As informações de seção 4 do formulário referem-se a prescrição de medicamentos. Foi possível observar que a média de medicamentos utilizados nos pacientes da unidade coronariana foi de 10,1 medicamentos para os homens e 10,4 medicamentos para as mulheres, enquanto que na unidade de emergência essa média foi de 5,2 para homens e 6,6 para mulheres.

Na seção 5 foram descritos os dados relacionados à presença de doenças concomitantes. Verificou-se que dos 24 pacientes da unidade coronariana 18 pacientes tinham hipertensão, 15 eram diabéticos, 13 eram cardiopatas, e apenas 1 era nefropata. Já na unidade de emergência dos 15 pacientes, 13 eram hipertensos, 12 eram diabéticos,

10 cardiopatas e somente 1 era nefropata. A hepatopatia não foi registrada em qualquer das duas unidades.

Os dados sobre estilo de vida (tabagismo e etilismo), também encontram-se na seção 5 do formulário, ambos os dados foram coletados de 14 dos 24 pacientes da unidade coronariana enquanto que na unidade de emergência dos 15 pacientes só foi possível obter-se informações referentes ao tabagismo e etilismo de 11 e 9 pacientes respectivamente. Estes dados estão apresentados a seguir na tabela 3.

Tabela 3: Informações obtidas através da aplicação do instrumento de coleta de dados – Projeto para implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro. (Seção 5) Doenças concomitantes / estilo de vida.

(Seção 5) Doenças concomitantes / Estilo de vida	Unidade Coronariana com informação		Unidade de Emergência com informação		U. Coronariana e U. Emergência com informação	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hipertensão	18	(75)	13	(86,7)	28	(70)
Diabetes	15	(62,5)	12	(80)	26	(65)
Cardiopatia	13	(54,2)	10	(66,7)	22	(55)
Nefropatia	1	(4,2)	1	(6,7)	2	(5)
Hepatopatia	0		0		0	
Tabagismo	14	(58,3)	11	(73,3)	25	(62,5)
Etilismo	14	(58,3)	9	(60)	23	(57,5)
Alergia/descrever	11	(45,8)	10	(66,7)	21	(52,5)
Total	24	(100)	15	(100)	39	(100)

As informações da seção 6 do formulário foram obtidas de 100% dos pacientes estudados. Os resultados dos exames laboratoriais de todos os pacientes das duas unidades foram verificados e acompanhados diariamente durante a aplicação do pré-teste, assim como as informações de serviço de hemoterapia.

A seção 7 do formulário destinou-se a informações sobre os dados do notificador e não houve preenchimento, dado que não houve notificação e que os dados foram coletados pelo pesquisador principal.

Conteúdo do instrumento e aplicabilidade.

A aplicação do formulário para notificação de efeitos adversos a enoxaparina sódica durante o período de pré-teste permitiu a coleta de dados de 39 pacientes dos quais 24 estavam internados na unidade coronariana e 15 na unidade de emergência do hospital. Os achados provenientes desta coleta de dados podem caracterizar a população estudada e estão apresentados nas tabelas 4 e 5 a seguir.

Tabela 4: Achados provenientes da coleta de dados referente à média de idade, peso e altura e tempo de internação dos pacientes estudados por unidade de internação _ Projeto para a implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro.

	Homens Unidade Coronariana	Mulheres Unidade Coronariana	Homens Unidade Emergência	Mulheres Unidade Emergência	Homens U.Coronariana e U.Emergência	Mulheres U.Coronariana e U.Emergência
Idade média (anos)	67,4 (51-85)	79,1 (66-95)	71,7 (55-95)	73,2 (54-84)	69,2 (51-95)	76,2 (54-95)
Peso médio (kg)	77,3 (62-105)	70,3 (54-85)	76,7 (62-97)	75,2 (45-70)	77,0 (62-105)	72,8 (45-85)
Altura média (m)	1,73 (1,59-1,81)	1,60 (1,52-1,65)	1,72 (1,60-1,80)	1,60 (1,50-1,67)	1,73 (1,59-1,81)	1,60 (1,50-1,67)
Tempo médio de internação (dias)	16 (3-110)	14 (2-51)	5 (1-25)	8 (3-12)	10,5 (1-110)	11 (2-51)
Total de pacientes n (%)	15 (100%)	9 (100%)	10 (100%)	5 (100%)	25 (100%)	14 (100%)

A tabela 4 mostra que, dos 24 pacientes da unidade coronariana 15 eram homens e 9 eram mulheres. A idade média dos homens foi de 67,4 anos contra 79,1 anos para as mulheres. O peso médio dos homens foi de 77,3 Kg e das mulheres 70,3 Kg. A altura média encontrada foi de 1,73 m para homens e 1,60 m para mulheres. O tempo médio de internação dos pacientes nesta unidade foi de 16 dias para homens e 14 dias para mulheres.

Já na unidade de emergência entre os 10 homens e 5 mulheres a média de idade foi de 71,7 anos para homens e 73,2 anos para mulheres. O peso médio foi 76,7 Kg para homens e 75,2 Kg para mulheres e a altura média foi 1,72m para homens e 1,60m para mulheres. O tempo médio de internação nesta unidade foi de 5 dias para homens e 8 dias para mulheres.

A tabela 5 mostra que entre os homens da unidade coronariana 7 (46,7%) apresentavam hipertensão e 5 (55,6%) mulheres, contra 2 (20%) homens e 4 (80%) mulheres da unidade de emergência. A diabetes estava presente em 2 (13,3%) dos homens e 1 (11,1%) das mulheres da unidade coronariana e em 1 (10%) homem e 2 (40%) mulheres da unidade de emergência. Cinco (33,3%) homens da unidade coronariana e apenas 2 (22,2%) mulheres eram cardiopatas. Na unidade de emergência havia 2 (20%) homens e 2 (40%) mulheres cardiopatas. Nenhum paciente da unidade coronariana apresentava nefropatia, sendo que apenas um homem da unidade de emergência possuía esta condição patológica diagnosticada.

Nenhum dos pacientes estudados de ambas as unidades apresentavam hepatopatia.

Com relação ao estilo de vida, apenas uma mulher da unidade coronariana e 2 homens da unidade de emergência afirmaram ser fumantes. Já o hábito de ingerir bebida alcoólica socialmente estava presente em 1 homem e 1 mulher da unidade coronariana e 2 homens da unidade de emergência.

Tabela 5: Achados provenientes da coleta de dados referente a doenças concomitantes e estilo de vida dos pacientes estudados por unidade de internação _ Projeto para a implantação de um programa de investigação de eventos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro.

	Homens		Mulheres		Homens		Mulheres		Homens		Mulheres	
	U.Coronariana		U.Coronariana		U.de Emergência		U.de Emergência		U.Coronariana e U.Emergência		U.Coronariana e U.Emergência	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Hipertensão	7	(46,7)	5	(55,6)	2	(20)	4	(80)	9	(36)	9	(64)
Diabetes	2	(13,3)	1	(11,1)	1	(10)	2	(40)	3	(12)	3	(21)
Cardiopatia	5	(33,3)	2	(22,2)	2	(20)	2	(40)	7	(28)	4	(29)
Nefropatia	0		0		1	(10)	0		1	(4)	0	
Tabagismo	0		1	(11,1)	2	(20)	0		2	(8)	1	(7)
Etilismo	1	(6,7)	1	(11,1)	2	(20)	0		0		3	(21)
Total	15	(100)	9	(100)	10	(100)	5	(100)	25	(100)	14	(100)

A tabela 6 mostra que a enoxaparina sódica foi prescrita nas doses de 20, 40, 60, 120 e 160 mg por dia. A distribuição das doses por pacientes também está representada nesta tabela. Pode-se observar que 10 homens e 8 mulheres da unidade coronariana e 9 homens e 4 mulheres da unidade de emergência utilizaram a heparina de baixo peso molecular em doses profiláticas (20 e 40mg). Apenas 3 pacientes de cada uma das unidades utilizaram o medicamento com fins terapêuticos nas doses mais altas (60,120 e 160 mg).

Tabela 6: Dose de enoxaparina sódica de acordo com as prescrições efetuadas para os pacientes das unidades coronariana e emergência. Projeto para a implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica em hospital da rede privada do município do Rio de Janeiro.

	Homens Unidade coronariana	Mulheres Unidade coronariana	Homens Unidade de emergência	Mulheres Unidade de emergência	Homens Unidade de coronariana e emergência	U. Mulheres Unidade de coronariana e emergência
20mg	2	2	2	0	4	2
40mg	8	6	7	4	15	10
60mg	4	0	0	1	4	1
80mg	0	0	0	0	0	0
120mg	1	0	1	0	2	0
160mg	0	1	0	0	0	1
Total	15	9	10	5	25	14

Durante a aplicação do pré-teste foram efetuadas varias entrevistas com os profissionais das unidades a fim de esclarecer alguns relatos efetuados nos prontuários.

Estas entrevistas foram realizadas nas unidades estudadas e ocorreram de maneira informal, pois tinham como objetivo apenas esclarecer pequenas dúvidas relacionadas aos registros nos prontuários. As questões levantadas foram sempre esclarecidas com os médicos ou enfermeiros das unidades que demonstraram receptividade em responder as perguntas efetuadas. Todas as respostas obtidas foram esclarecedoras e contribuíram para um maior entrosamento entre os profissionais envolvidos.

Durante a fase de aplicação do pré-teste foram observados alguns fatos considerados relevantes para que a monitorização da enoxaparina sódica no hospital seja efetuada a fim de se conhecer melhor o perfil de risco deste medicamento assim como a incidência dos seus efeitos adversos.

Um destes fatos refere-se ao relato freqüente da presença de equimoses em membros superiores, que esteve presente em 18 (46,2%) dos 39 dos pacientes estudados. Os fatos observados durante a aplicação do pré-teste serão descritos a seguir:

1º caso: Observou-se que um dos pacientes que apresentava este tipo de equimose e no 13º dia de uso do medicamento apresentou um valor do hematócrito de 27% e da hemoglobina de 7g/dl, sua uréia era de 122 mg/dl e a creatinina 2,7mg/dl. Este paciente tinha 73 anos era do sexo feminino e fazia uso profilático de 40mg da HBPM uma vez ao dia, e possuía mais 8 medicamentos associados à sua prescrição. Como conseqüência a paciente recebeu um concentrado de hemácias e a enoxaparina sódica foi suspensa.

2º caso: Um paciente com 83 anos de idade do sexo masculino que utilizava 40mg uma vez ao dia de HBPM (uso profilático). Este paciente possuía 11 medicamentos associados em sua prescrição. Destes dois eram antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico e clopidogrel). Ele apresentou um vasto hematoma na coxa direita e equimoses nos membros superiores. O relato da enfermagem era de que o hematoma era antigo e o paciente já havia tido a HBPM suspensa anteriormente. Este fato poderia ter relação com o medicamento em questão tanto que ao reiniciar o medicamento o médico reduziu a dose (20 mg).

3º caso: Paciente do sexo feminino e com 80 anos de idade, hipertensa com prescrição de 14 medicamentos, dos quais um antiagregante plaquetário (ácido acetilsalicílico). A dose administrada de enoxaparina sódica era de 40mg uma vez ao dia (uso profilático). Após 3 dias de uso da HBPM a paciente apresentava múltiplas equimoses e fragilidade capilar nos membros superiores. Esta paciente apresentava os valores da uréia e da creatinina elevados, provavelmente causados por uma nefrotoxicidade proveniente do uso do contraste em exame radiológico. No nono dia a HBPM foi suspensa. Cinco dias depois da suspensão do medicamento o hematócrito e a hemoglobina eram respectivamente 31,4% e 10,2 g /dl. No dia seguinte estes valores tinham caído para 28,9% e 9,6 g /dl, e no outro dia, estes valores estavam em 27,3% e 9,2g/dl, sendo que durante este período os níveis de creatinina permaneceram em torno de 2,1 e 2,2 mg/dl. A contagem das plaquetas encontrava-se com valores normais e o TP, PTT e o INR se mantiveram bem controlados durante este período.

4º caso: Um paciente de 80 anos de idade, do sexo masculino, hipertenso, diabético e com insuficiência renal cônica, que usava a HBPM em casa. Este paciente

internou com síndrome infecciosa e um hematócrito de 22,8% e uma hemoglobina de 7,9g/dl. Ele apresentava um hematoma no membro superior esquerdo e a sua urina possuía sinais de hematúria ocorrendo um leve sangramento após a retirada do cateter vesical. Este paciente teve que ser submetido à transfusão de um concentrado de hemácias. A dose de HBPM utilizada pelo paciente era de 20mg 3 vezes por semana. (uso profilático).

5º caso: Paciente do sexo masculino, com 66 anos. Observou-se que os testes laboratoriais efetuados em quatro amostras de sangue do paciente durante três dias consecutivos mostraram que: os valores do PTT deste paciente foram se alargando (passaram de 26,9 seg no primeiro dia para 40,5 seg no quarto dia), o hematócrito registrou uma queda de 40,1% para 28,3% e a hemoglobina queda de 13,2 g/dl para 9,3 g/ dl.

6º caso: Paciente do sexo masculino com 55 anos. Iniciou a HBPM ao ser internado e 24 horas após a sua internação o hematócrito havia caído de 45,8% para 40,2% e a hemoglobina passou de 15,2 para 13,7.

7º caso: Mais dois pacientes (um de 79 anos e outro de 77 anos) apresentavam sinais de hematúria na urina. O exame de Elementos Anormais e Sedimentoscopia (EAS) revelou a presença de 15 a 20 hemácias na urina. Um destes pacientes apresentava equimoses no antebraço direito e teve a dose da HBPM reduzida de 40 para 20mg. O outro teve a HBPM suspensa.

É importante ressaltar que os casos descritos não têm relação com qualquer tipo de notificação de efeito adverso ao medicamento e que estas informações não passam de observações que foram efetuadas durante a aplicação do pré-teste, mas que podem ser relevantes após uma análise de causalidade bem efetuada.

8º Etapa: Treinamento e Educação Permanente

Estando a qualidade da assistência prestada na instituição fundamentada no aprimoramento contínuo dos profissionais e, principalmente, no reconhecimento e valorização das ações especializadas da equipe. Torna-se claro que a capacitação destes profissionais deve ser contínua, já que a globalização e a agilidade da evolução dos

conhecimentos científicos e tecnológicos impõem um ritmo de desenvolvimento que não permite “parar no tempo”.

Com apoio nessa premissa, a coordenação do serviço de educação permanente do hospital desenvolve um programa de treinamento, com o objetivo de ampliar a competência técnica, expandir o conhecimento teórico-prático, a habilidade prático-reflexiva e a atitude do profissional de saúde.

O programa de treinamento é dividido em módulos, que abordam a assistência de enfermagem nos diversos níveis de cuidado ao cliente de alta complexidade. Desta forma enfermeiras monitoras, com o propósito de atender as necessidades comuns das diversas unidades, desenvolvem um acompanhamento individualizado para a prática destas atividades, tornando-se, portanto o elo entre o conhecimento teórico-prático reflexivo e a equipe de enfermagem do hospital.

Entendendo que o enfermeiro é o profissional mais próximo do paciente e que suas observações representam informações muito valiosas. Os responsáveis pelo desenvolvimento deste projeto, em conjunto com a coordenação de educação permanente elaboraram um programa de treinamento com o objetivo de disseminar entre os profissionais de enfermagem os conceitos e a importância da farmacovigilância. Esta participação será preciosa contribuindo para que temas cada vez mais relevante nesta área possam ser abordados.

Programa de Educação Permanente

A proposta para o programa de capacitação em farmacovigilância deverá ter como base os mesmos critérios adotados para o treinamento da equipe de enfermagem.

Para tanto as enfermeiras monitoras das unidades de hemodinâmica³, emergência e coronariana serão convidadas a participar do projeto.

Estruturação do treinamento em farmacovigilância

³ A unidade de hemodinâmica, embora não mais incluída no pré-teste, foi mantida no projeto, participando da estruturação da educação permanente.

Objetivo:

Disseminar os conceitos da farmacovigilância e estimular a equipe de enfermagem (enfermeiros e técnicos de enfermagem) a notificar as suspeitas de reações adversas a enoxaparina sódica.

Público alvo:

Enfermeiros e Técnicos de Enfermagem

Carga Horária:

4 h / dia

Temas abordados:

A importância da farmacovigilância

Conceitos de farmacovigilância

O objetivo do projeto

O que deve ser notificado

Como notificar - Apresentação do formulário de notificação e do fluxo para o encaminhamento das notificações.

Exercícios de treinamento

Avaliação do programa de treinamento

CRONOGRAMA DO PROJETO

Fases	Meses					
	1	2	3	4	5	6
Revisão da literatura (primeiras 3 etapas)	■	■				
Elaboração do instrumento		■				
Elaboração de fluxo e proposta de classificação			■			
Elaboração do programa de educação permanente			■	■		
Submissão do projeto ao comitê de ética do hospital Pro Cardíaco				■		
Aplicação do Pré-teste					■	
Início da implantação						■

AVALIAÇÃO DO PROJETO

Entende-se que um dos pontos mais importantes para a implantação do programa de farmacovigilância no hospital esteja relacionado com o desenvolvimento de atividades que envolvem o treinamento, portanto a educação permanente dos profissionais de saúde.

Estas atividades permitirão aprimorar o conhecimento e a consciência da equipe, no que se refere à identificação ou suspeita das reações adversas a medicamentos, estimulando assim as suas notificações.

Não há dúvida de que a farmacovigilância trás muitos benefícios para os usuários de medicamentos. Neste contexto, a implantação do projeto de

farmacovigilância na unidade hospitalar, certamente contribuirá para que a assistência médica oferecida ao paciente, alcance resultados cada vez melhores garantindo maior segurança para todos que utilizam medicamentos.

Este projeto busca através do monitoramento da enoxaparina sódica conhecer o perfil de risco deste medicamento nas unidades coronariana, emergência e hemodinâmica. Posteriormente pretende-se ampliar estas ações para implantá-las em todo o hospital, tornando-se um projeto mais abrangente, e passando a ser um sistema de farmacovigilância hospitalar. Assim através do monitoramento intensivo buscar-se-á: identificar RAM ainda não descritas, detectar RAM agudas de baixa frequência, identificar populações com alto risco e capazes de apresentar determinados efeitos adversos, educar profissionais e permitir uma análise tipo caso-controle para confirmação e quantificação do risco.

Deve-se ressaltar, porém que a interpretação dos dados relacionados à farmacovigilância pode ser uma difícil tarefa, já que as informações podem estar influenciadas por vários fatores de confundimento. Por isso é importante a elaboração de protocolos para garantir que os dados não comprovados sejam utilizados de forma cuidadosa e cientificamente responsável. Desta forma, devem se ter claros quais os elementos dos dados que estarão disponíveis, para quem, para que propósito e quais os critérios de exclusão para seu uso, garantindo assim a confidencialidade principalmente no que diz respeito ao sigilo da identidade das pessoas envolvidas tais como: pacientes, notificadores, médicos entre outros.

CRITÉRIOS ÉTICOS

O projeto foi submetido à Comissão de Ética do Hospital Pró Cardíaco Pronto Socorro Cardiológico S.A. e será desenvolvido de acordo com os critérios estabelecidos pela Resolução 196/96 ⁴⁸

Aos profissionais

O projeto prevê o resguardo das informações obtidas garantindo que o sigilo e a confidencialidade sejam respeitados. O banco de dados criado para registrar as notificações de suspeitas de reações adversas terá acesso restrito aos profissionais envolvidos na sua execução, mantendo segredo sobre a identidade dos pacientes e dos

notificadores ou de qualquer outro dado. Ao profissional notificador resguardar-se-á o direito ao acesso à informação por ele notificada e ao produto da análise desses dados. A todos os profissionais de saúde do hospital será garantido o retorno das informações agregadas, ou seja, os resultados sobre os efeitos adversos na instituição. Estes serão veiculados por meio de boletim informativo ou outros meios impressos ou eletrônicos.

Aos pacientes

Deverão ser propostos, junto à Comissão de Ética da instituição, mecanismos e fluxos de veiculação da informação aos pacientes, de sorte que seja garantida a tempestividade, a fidedignidade e a completeza das mesmas, com o objetivo de respeitar sua autonomia e, ao mesmo tempo, sem prejuízo moral ou profissional àqueles que participam da atenção.

DISCUSSÃO

No âmbito internacional a maioria das instituições possui programas para monitorar efeitos adversos a medicamentos, com o objetivo de garantir a qualidade do serviço prestado ao paciente. No Brasil as tentativas para que estes programas sejam implantados vem sendo efetuadas por profissionais interessados, de forma isolada.

Como exemplo pode-se citar o SINFACE – Sistema de farmacovigilância do Ceará que iniciou suas atividades através do desenvolvimento de um programa de farmacovigilância implantado nas farmácias hospitalares de quatro hospitais públicos de Fortaleza. Para que este programa fosse implantado efetuou-se inicialmente um treinamento com os profissionais de saúde e neste momento a ficha elaborada para a notificação de efeitos adversos foi apresentada. A partir deste treinamento os membros do CEFACE – Centro de Farmacovigilância do Ceará passaram a visitar os hospitais a fim de recolher as notificações coletadas pelas farmácias hospitalares assim como passaram a efetuar uma busca ativa através de visitas às enfermarias. Durante estas visitas são feitas entrevistas com os médicos, enfermeiros e/ou consultas aos prontuários dos pacientes para a obtenção de maiores esclarecimentos.⁵³

O programa anteriormente citado se assemelha a este projeto no que diz respeito às visitas as enfermarias e as entrevistas aos médicos, enfermeiros e/ou consulta aos prontuários dos pacientes, sendo que a maior diferença está relacionada ao fato de que o presente projeto visa monitorar apenas o medicamento enoxaparina sódica. Este projeto estabeleceu inicialmente um fluxo para o encaminhamento de notificações de efeitos adversos ao medicamento estudado e elaborou uma ficha para esta notificação. Em seguida aplicou-se um pré-teste para verificar se a ficha proposta estava adequada a sua utilização, programando-se apenas para uma segunda fase o treinamento dos profissionais do hospital.

Dentre os projetos de farmacovigilância encontrados na literatura,^{54,55,56} não foram encontrados projetos com características semelhantes a este. Apenas observou-se estudos isolados de monitorização de fármacos^{54,55} para identificar a incidência de efeitos adversos e um projeto mais amplo envolvendo um centro de farmacovigilância.⁵⁶

Este último diz respeito a um estudo piloto de monitorização intensiva de novos fármacos utilizando um método de detecção especificamente desenhado para a

identificação de efeitos adversos de medicamentos que se encontravam no primeiro estágio do período de pós-comercialização, ou seja, logo após o medicamento ser introduzido no mercado. O método desenhado no estudo envolveu a monitorização intensiva de um medicamento recém aprovado para comercialização e a utilização de dados colhidos por farmacêuticos a partir da primeira prescrição e dispensação do fármaco em questão. O estudo monitorou exclusivamente as prescrições efetuadas pelos médicos que participaram do projeto. As farmácias envolvidas possuíam sistemas informatizados capazes de detectar imediatamente a ocorrência da primeira prescrição do medicamento estudado. Duas semanas após a identificação da prescrição do medicamento, o farmacêutico enviava um questionário para o médico prescritor que participava do projeto, e anonimamente também enviava uma visão geral do histórico e do perfil medicamentoso do paciente para o centro de farmacovigilância. O médico respondia o questionário e o enviava para o centro farmacovigilância, que por sua vez analisava e dava retorno das informações às farmácias e aos médicos. Este estudo comparou o método desenhado com os métodos de monitorização intensiva da Nova Zelândia e no Reino Unido. O referido projeto não levou em consideração a quantidade de notificações de efeitos adversos e sim se o sistema era eficiente para obtê-las. Os autores deste trabalho observaram que o período de tempo entre a introdução do fármaco e a decisão de iniciar o monitoramento intensivo no sistema estudado foi menor do que nos outros sistemas comparados.⁵⁶

O presente trabalho teve como proposta elaborar um projeto que pudesse ser implantado no hospital com o objetivo de monitorar os efeitos adversos do medicamento enoxaparina sódica, podendo ser futuramente ampliado para outros fármacos.

Este projeto descreve as etapas necessárias para a implantação de um programa de farmacovigilância no hospital e pode servir como modelo para que seja aplicado em outras unidades hospitalares.

A implantação de um projeto desta natureza representa o início de mais um passo para a melhoria da qualidade dos serviços prestados na área da assistência farmacêutica.

O departamento de farmácia deve compartilhar a missão do hospital que é praticar uma medicina de alta complexidade, por meio de atividades que, de forma sustentável, o posicionem como referência.

A receptividade do corpo clínico para a implantação deste projeto no hospital foi extremamente satisfatória dado que a instituição passa por um processo de acreditação hospitalar, e o fator determinante para que se atinja o nível 1 de certificação refere-se às questões de segurança.

A falta de cultura dos profissionais de saúde em notificar efeitos adversos, os recursos financeiros escassos disponibilizados pelas instituições para o desenvolvimento de atividades voltadas para a farmacovigilância, a falta de apoio político e a infraestrutura científica deficiente são limitações para a implantação de um projeto desta natureza.

O maior problema identificado para o bom desempenho deste projeto no hospital refere-se à estrutura físico-funcional, tendo em vista a reduzida área destinada à farmácia e a falta de pessoal técnico habilitado, disponível para a execução das atividades relacionadas à farmacovigilância.

Embora estes fatos possam se tornar barreiras para a implantação deste projeto, existe um grande comprometimento da equipe de farmácia para superar essas dificuldades.

Os hospitais constituem um local privilegiado para a implantação de um programa de farmacovigilância. Esta afirmativa refere-se ao fato de que os efeitos adversos a medicamentos podem corresponder a uma média de 2,0 a 6,0% das internações hospitalares a uma frequência de 10,0 a 20,0% dos pacientes internados.⁵²

A primeira fase para a implantação de um programa de farmacovigilância requer tempo, visão, dedicação, conhecimento e continuidade, pois esta é uma fase em que ainda predominam muitas incertezas. Até que um programa se torne estabelecido e efetivo é necessário muito esforço para que os profissionais de saúde efetuem um número significativo de notificações.

Sabe-se que a subnotificação é uma realidade mesmo nos grandes centros onde o percentual de notificações de reações graves pode ser menor que 10%.⁵⁰

A observação contínua é uma característica das atividades hospitalares, podendo tornar mais fácil a identificação dessas reações. Deve-se ressaltar, porém que pelo fato dos doentes apresentarem quadros clínicos mais complexos e utilizarem um grande número de medicamentos associados, o diagnóstico diferencial dessas reações pode se

tornar mais difícil de ser efetuado, embora no contexto hospitalar haja maior facilidade para se complementar as informações sobre essas ocorrências.⁵³

Durante a elaboração deste projeto não foi possível investigar a incidência de efeitos adversos ao medicamento estudado, até porque o objetivo principal deste trabalho foi elaborar um projeto para a implantação de um programa de monitoramento a enoxaparina sódica. A fase de aplicação do pré-teste deste trabalho consistiu em avaliar se o instrumento elaborado para a coleta de dados estava adequado para a sua utilização e se apresentava fácil manuseio.

Não foi possível afirmar que os casos observados durante a aplicação do pré-teste tinham relação de causa e efeito com a utilização de HBPM, já que existiam vários outros fatores agregados interferindo na análise destes dados. Não foi feita análise de causalidade, mas o instrumento permitiu a coleta e a descrição detalhada dos casos. Pode-se sugerir a investigação de relação, entre os dados encontrados e a existência de efeitos adversos ao medicamento em questão.

Segundo os estudos ESSENCE⁴³ e FRISC⁴⁶ a queda da hemoglobina em mais de 2 a 3g/dl associada com sinais e sintomas podem ser indicativos da presença de sangramento. Assim como a contagem das plaquetas em quantidades inferiores a 150.000/mm³ ou ainda uma queda de mais de 50% desta contagem, mesmo que mantendo valores dentro da faixa de normalidade, são informações relevantes para se avaliar a presença de sangramento ou trombocitopenia induzida pela heparina (HIT).

Embora estes resultados muitas vezes possam apresentar valores considerados normais deve-se atentar para o fato de uma queda de mais do que 5 pontos em relação ao hematócrito e mais de 2,0g/dl em relação à hemoglobina, pois estes dados podem ser indicativos da presença de sangramento oculto.^{43,46}

A maioria dos casos observados durante a aplicação do pré-teste tinha descrito a presença de equimoses nos membros superiores e queda dos valores do hematócrito e da hemoglobina. A presença de hematomas ou equimose é considerada nos estudos ESSENCE e FRISC como sangramento menor, enquanto que a queda de mais de 2 a 3 g/dl de hemoglobina foi considerado nestes estudos como sangramento maior.^{43,46}

Os casos observados durante a aplicação do pré-teste mostram a necessidade de se levar em consideração a possibilidade do aparecimento tardio de reações adversas e a

necessidade de se atentar para quedas repentinas dos valores do hematócrito, da hemoglobina, das plaquetas e de alterações nas provas de coagulação.

Outro fato importante de ser observado refere-se aos valores elevados de uréia e de creatinina encontrados em alguns destes pacientes, que podem indicar um quadro de insuficiência renal, e que de acordo com Cadroy *et al* (1991), pacientes com insuficiência renal apresentam prolongamento duas vezes maior da atividade do fator anti Xa do que pacientes normais, aumentando portanto a possibilidade de eventos hemorrágicos.⁴⁵ Da mesma forma Chow *et al* (2003) mostram em seu estudo, que pacientes com insuficiência renal devem ser monitorados, para prevenir o aparecimento destes eventos.¹³ Também descrito por Warhurst (1998), indivíduos com mais de 50 anos, mulheres e pacientes com insuficiência renal são mais suscetíveis a apresentar reações adversas a enoxaparina sódica.¹²

Com relação aos resultados obtidos no pré-teste para avaliar a aplicação do instrumento utilizado pode-se analisar que as informações apresentadas na tabela 1 mostram que na “seção 1” do formulário, os registros relacionados ao nome do paciente, número do prontuário, unidade de internação e data de internação alcançaram 100% de preenchimento. Por outro lado, o percentual referente aos dados sobre a data da alta ou óbito atingiu uma média de 95% (nas duas unidades). Este índice está relacionado ao fato de que alguns pacientes permaneceram internados após a aplicação do pré-teste.

Quanto ao diagnóstico principal e secundário, esta informação não se encontra claramente descrita nos prontuários, tendo que ser identificada e transcrita nos relatos efetuados nas evoluções dos médicos ou da enfermagem, acarretando uma perda desta informação.

Na “seção 2”, as variáveis relacionadas às informações dos pacientes referentes a peso e altura mostraram uma taxa de preenchimento superior a 70%. Embora esta taxa possa parecer elevada não há motivo para que ela não seja totalmente obtida, já que na admissão dos pacientes a equipe de enfermagem costuma efetuar uma entrevista detalhada com o mesmo ou com o seu responsável a fim de obter estas e outras informações. A ausência destes relatos talvez possa estar relacionada ao modelo do prontuário utilizado já que este possui vários locais para o registro das mesmas informações, tornando-as repetitivas e permitindo, portanto que acabem por não ser efetuadas.

A “seção 3” refere-se ao uso do medicamento estudado e ao aparecimento de efeitos adversos. Como não houve notificação durante a aplicação do pré-teste estes campos não foram preenchidos, tendo sido apenas registrados a dose e o motivo de uso do medicamento, que alcançaram 100% de preenchimento.

Já as variáveis relacionadas às doenças concomitantes e estilo de vida da “seção 5” tiveram maior variabilidade no preenchimento. Na verdade, a falta de preenchimento destes campos deve-se ao fato de não haver no formulário um item para informar que não havia registro desta informação no prontuário (sem relato). Observou-se também que muitas destas informações somente eram registradas nos prontuários quando as respostas eram afirmativas, acreditando-se estar implícito que a não marcação estaria relacionada a uma resposta negativa. Deve-se ressaltar que, embora algumas destas informações não estivessem registradas nos prontuários, estas poderiam ser facilmente obtidas a partir de uma entrevista com o paciente ou seu responsável.

Os dados referentes aos exames laboratoriais e ao serviço de hemoterapia registrados na “seção 6” também foram 100% preenchidos. Estes dados foram satisfatoriamente coletados e mostraram que há a possibilidade de se obter informações relevantes para a análise das notificações de efeitos adversos. Quanto às transfusões, estas informações podem ser facilmente transcritas do prontuário já que o mesmo possui uma parte exclusiva para os registros do serviço de hemoterapia.

Durante a aplicação do pré-teste alguns profissionais das unidades estudadas foram convidados a participar da pesquisa. Eles foram informados que este estudo estava sendo efetuado para a elaboração da dissertação de mestrado, e que o objetivo deste pré-teste era a aplicação de um instrumento elaborado para a coleta de dados do projeto para a implantação de um programa de investigação de efeitos adversos a enoxaparina sódica.

A participação destes profissionais teve o objetivo de obter maiores informações a respeito do estado clínico dos pacientes e para esclarecer algumas informações registradas nos prontuários.

Os profissionais foram informados que a sua participação seria totalmente voluntária e que o responsável pela pesquisa garantiria o sigilo quanto à identidade do participante, assim como de qualquer informação por ele efetuada.

Todos os profissionais convidados aceitaram participar desta fase da pesquisa, não havendo dificuldade para a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido.

Durante o pré-teste todas as informações solicitadas foram esclarecidas.

A oitava etapa do projeto refere-se ao programa de treinamento e educação permanente. Este não pode ser implantado de forma experimental, dado que a programação para o ano de 2005 do hospital referente à educação permanente já estava definida. Portanto não houve local disponível para que esta atividade fosse executada, tendo ficado para o ano de 2006 a sua implantação.

Este treinamento terá que ser efetuado durante dois dias seguidos para permitir que os profissionais que estiverem de plantão num dia ou à noite possam comparecer ao treinamento no outro dia. Desta forma acredita-se que seja possível alcançar uma frequência superior a 60% para cada dia de treinamento.

Pretende-se, num primeiro momento com este programa de educação permanente, que a equipe de enfermagem ajude a disseminar os conceitos e os objetivos da farmacovigilância no hospital. Desta forma as notificações, não só da enoxaparina sódica mas futuramente, de todos os medicamentos utilizados no hospital (em caso de ampliação do escopo do programa para outros medicamentos), poderão obedecer ao fluxo proposto para este projeto, quanto ao encaminhamento das notificações de reações adversas, já que a enfermagem do hospital auxilia a equipe médica no que se refere ao cumprimento dos processos administrativos.

Num segundo momento espera-se ampliar este programa para todos os profissionais do hospital, não só para as equipes de enfermagem das outras unidades, mas também para médicos, fisioterapeutas e nutricionistas.

Espera-se que este programa, possa ser usado como modelo com o objetivo de auxiliar na implantação de outros projetos desta natureza em outras instituições privadas e/ou públicas.

A proposta principal deste estudo foi elaborar um programa para investigar reações adversas a enoxaparina sódica. Para que este objetivo fosse alcançado, efetuou-se um levantamento da literatura que permitiu identificar as indicações para o uso da enoxaparina sódica, os fatores determinantes para o aparecimento de efeitos adversos, assim como as reações adversas mais frequentes.

A partir destas informações, um fluxo para o encaminhamento das notificações de suspeitas de efeitos adversos ao medicamento estudado foi proposto e aprovado. A esta etapa seguiu-se a elaboração do instrumento para a coleta de dados, assim como a aplicação do pré-teste, que foi efetuado com sucesso.

Em conjunto com a equipe de educação permanente de enfermagem, elaborou-se um programa de treinamento para incentivar os profissionais do hospital quanto à importância de se efetuar notificação de efeitos adversos. A aplicação deste programa está prevista para o primeiro semestre de 2006.

Finalmente, a partir das informações coletadas com a aplicação do pré-teste, obteve-se informações que mostraram a importância de se ter um programa deste tipo no hospital.

Embora este projeto tenha sido desenvolvido para ser aplicado em um hospital com características próprias, entende-se que este modelo pode ser adaptado à realidade de outras instituições de saúde.

Pode-se dizer que este estudo teve como pontos positivos uma maior integração com a equipe multidisciplinar, o que foi possível durante a aplicação do pré-teste, assim como a constatação de que o instrumento utilizado foi de fácil aplicabilidade. Embora estes fatos tenham sido importantes, não foi possível dar início à execução deste projeto. Por outro lado, também não houve tempo hábil para o que o programa de educação permanente fosse aplicado. Este fato pode estar relacionado com a inexistência de relatos de suspeita de efeitos adversos ao medicamento, sendo esta uma limitação deste trabalho.

Entende-se também que a maior dificuldade para a implantação de um projeto de farmacovigilância nos hospitais está nas questões referentes aos recursos humanos, pois não só há falta de cultura para o desenvolvimento destas ações, como também as instituições trabalham com um número reduzido de profissionais, que nem sempre estão capacitados para o desenvolvimento de ações em farmacovigilância.

CONCLUSÕES

Os objetivos deste trabalho foram alcançados. A literatura foi revisada. Foram identificados fatores determinantes para efeitos adversos da enoxaparina sódica. Uma proposta de projeto de implantação de vigilância de efeitos adversos ao medicamento foi elaborada e um pré-teste foi efetuado, levando a resultados quanto à aplicabilidade do instrumento e do projeto como um todo.

As limitações do trabalho configuram-se primordialmente pela impossibilidade de coleta de dados de suspeitas de reações que permitissem efetuar uma análise de causalidade. Foram verificados apenas relatos pontuais durante a coleta, retirados dos prontuários.

Entende-se que a partir da implantação deste projeto será possível uma investigação mais detalhada das informações, permitindo que sejam identificadas e quantificadas as reações adversas a enoxaparina sódica no hospital.

Varias razões justificam o estudo detalhado de efeitos adversos a medicamentos. O monitoramento intensivo de pacientes estimula a notificação de RAM e serve como um recurso importante para a capacitação dos profissionais de saúde, quanto ao uso racional de medicamentos.

A presença de reações adversas limita o potencial terapêutico de um fármaco. Portanto, quanto maior o conhecimento da relação risco/benefício do medicamento, melhores serão as decisões terapêuticas aumentando, por conseguinte a qualidade da prática médica e dos serviços de saúde prestados ao paciente. Como nem todos os efeitos adversos dos medicamentos são conhecidos antes de sua comercialização torna-se indispensável o fortalecimento de Programas de Farmacovigilância.

REFERENCIAS

- 1 Lanza O. Consideraciones básicas sobre la epidemiologia del medicamento. Carta Méd AIS Boliv 1997; 11(1):30-4.
- 2 Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, 2004. p.1-17.
- 3 Castro LLC, Bevilaqua LDP. Aspectos Históricos Conceituais e Econômicos da Farmacovigilância. Revista Espaço para Saúde. 2002; 4 (1) .
<http://www.ccs.uel.br/espacoparasaude/todos.htm> (acessado em 30/out/2005)
- 4 Osorio-de-Castro CGS, Paumgartten FJR, Silver LD. The use of drugs in pregnancy. Ciênc. Saúde Coletiva 2004; 9(4):987-996.
- 5 Castro LLC, Bevilaqua LDP. Aspectos Históricos Conceituais e Econômicos da Farmacovigilância. Revista Espaço para Saúde. 2002; 4(1)
<http://www.ccs.uel.br/espacoparasaude/todos.htm> (acessado em 30/out/2005)
- 6 Osorio-de-Castro, CGS, Paumgartten, FJR, Silver, LD. The use of drugs in pregnancy. Ciênc. Saúde Coletiva, 2004; 9(4):987-996.
- 7 WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring/The Uppsala Monitoring Centre, 2004. The Importance of Pharmacovigilance-Safety Monitoring of Medicinal Products. <http://www.who-umc.org/umc.html> (acessado em 05/mar/2004).
- 8 Dainesi S. A beira do leito. Rev Assoc Méd Bras, 51(4): 181-94
- 9 Carvalho M de, Vieira AA. Medical errors in hospitalized patients. J Pediatr 2002; 78(4):261-268.
- 10 Wong A. Os usos inadequados e os efeitos adversos na prática clínica. J Pediatr, 2003; 79(5):379-380.
- 11 Gennaro AR. Remington`s Pharmaceutical Sciences. 18. ed. 1993. 2000p.
- 12 Warhurst RD. Summary of Safety-Related Drug Labeling Changes Approved by FDA. MedWatch The FDA Medical Products Reporting Program 1998; p.1-26.

- 13 Chow, SL, Zammit K, West, K, Dannenhoffer, M, Candales, AL. Correlation of Antifactor Xa Concentrations with Renal Function in Patients on Enoxaparin. *J Clin Pharmacol*; 2003; 43: 586-90.
- 14 Reynolds JEF. *Martindale the Extra Pharmacopoeia* 30 ed. London: The Pharmaceutical Press, 1993.2363p.
- 15 WHO. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
[http:// www.whocc.no/atcddd/](http://www.whocc.no/atcddd/). (acessado em: 16/dez/05)
- 16 Castro CGSO (coord). *Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. 90p.
- 17 Waldman EA. *As concepções de vigilância como instrumento de saúde pública e a implantação do SUS*. 2000, p. 45-51.
- 18 Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <http://www.anvisa.gov.br> (acessado em 20/mar/2005).
- 19 *Revista Brasileira de Direito Médico*. <http://www.revistadedireitomedico.com.br> (acessado em 10 /abr/2005).
- 20 Entrevista com Murilo Freitas. Sim, nós já temos Farmacovigilância. *Rev Pharmacia Bras*, 2002; 3(34):18-21.
- 21 Cobert & Biron, 2002. In: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <http://www.anvisa.gov.br> (acessado em 04/out/05)
- 22 Agência Nacional de Vigilância Sanitária. <http://www.anvisa.gov.br> (acessado em 13/out/05)
- 23 Brasil. Decreto. Portaria no 696 de 07 de maio de 2001. Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA. <http://www.e-public/showAct.php> <http://legis.bvs.br/leisref/?id=14154&word> (acessado em 18/nov/2005)
- 24 Coelho HL. *Farmacovigilância: um instrumento necessário*. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, 2004. p. 1-6.
- 25 Arrais PSD. *Farmacovigilância: até que enfim no Brasil*. *Rev Saúde em Debate* 1996; 49/50:80-82

- 26 Motl S, Timpe E, Samantha E. Proposal to improve MedWatch: Decentralized, Regional Surveillance of Adverse Drug Reactions. *Am J Health-System Pharm*,2004; 61(17):1840-1842.
- 27 Resolução SES-RJ nº 2697 de 28 de março de 2005 - Cria o programa de farmacovigilância do Estado do Rio de Janeiro, a Unidade de Farmacovigilância, o Comitê Técnico de Farmacovigilância e institui o modelo de ficha de notificação de eventos adversos com medicamentos e dá outras providências. <http://www.saude.rj.gov.br/publicacoes/ResEst2005VS.shtml> (acessado em 20/fev/06)
- 28 Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/informes/2005/informe_5.htm (acessado 20/fev/06)
- 29 Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Drug adverse reactions leading to hospital admission. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48(3):237-241.
- 30 Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug related hospitalization at a tertiary teaching center in Lebanon: incidence associations and relation to self medicating behaviour. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:450-461.
- 31 Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse Drug Reaction Monitoring- Cost and Benefit Considerations Part II: Cost and preventability of Adverse Drug Reactions leading to Hospital Admission. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6 (suppl 3): S79-S90.
- 32 Hardmann JG, Limbird LE, Gilman AG, Goodman and Gilman's. *As Bases farmacológicas da Terapêuticas* 10.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill ; Interamericana do Brasil; 2005. p. 1141-1153
- 33 Korolkovas A, de França FFAC. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- 34 Katzung BG. *Farmacologia Básica & Clínica*, 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p.490-499
- 35 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p. 359-376.

- 36 Cestac P, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Sié P, Fouladi A, Maupas E, et al. Utilisation and Safety of Low Molecular Weight Heparins. *Drug Safety* 2003; 26 (3): 197-207.
- 37 Fanikos J. Medication Errors Associated With Anticoagulant Therapy in the Hospital. *Am J Cardiol* 2004; 94.
- 38 Chong, BH, Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thrombosis Haemostasis*. 2003; 1 (7) : 1471 - 1478.
- 39 Mallet ALR, Diniz MS, Dohmann HF, Andrade KB, Mohallem K, Mesquita ET. Protocolo de heparinização baseado no peso do paciente: heparinização mais rápida e mais efetiva. *Revista da Socerj*. 2005; 18(2): 117-122.
- 40 Franco FR. Fisiologia da coagulação do sangue e fibrinólise. In : *Hematologia- Fundamentos e Prática*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004. p.739-747.
- 41 Morelli VM. Estrutura e funções das plaquetas e das células endoteliais. In : *Hematologia- Fundamentos e Prática*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004. p.731-737.
- 42 Bermúdez FA, Bermúdez VP, Cano CP, Medina MR, Núñez MP, Restrepo H, et al. Heparinas de Bajo Peso Molecular em la Cardiopatia Isquêmica Metabólica. *Bases Moleculares. Experiência Clínica y Resultados. Sociedad Venezolana de Farmcológia y Farmacologia Clínica y Terapêutica* 2004. p.1-19
- 43 Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AGG, Fromell GJ, Goodman S, et al. A Comparison of Low-Molecular-Weight With Unfractionated Heparin for Unstable Coronary Artery Disease. *Massachusetts Medical Society* 1997; 337:447-52.
- 44 Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AGG, et al. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin With Unfractionated Heparin Acutely and With Placebo for 6 Weeks in the Management of Unstable Coronary Artery Disease. *Am Heart Assoc* 1997; 96:61-8.
- 45 Cadroy Y, Pourrat J, Baladre M, Saivin S, Houin G, Montastruc J. et al. Delayed elimination of enoxaparine in patients with chronic renal insufficiency. *Thombosis Res* 1991; 63: 385-390.
- 46 FRISC. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347:561-68.

- 47 Lourenço, DM, Avaliação Laboratorial da Hemostasia. In : Hematologia-Fundamentos e Prática. Rio de Janeiro: Atheneu, 2004. p. 749-755.
- 48 Brasil, 1996. Resolução nº 196 de 10 de Outubro de 1996. Estabelece os requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos.<http://www.e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=663&word> (acessado em 5/nov/ 05)
- 49 México. Secretaría de Salud. Introducción a la farmacovigilância. 1995. 29 p.
- 50 WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring/The Uppsala Monitoring Centre. Vigilancia de La Seguridad de los Medicamentos – Guía para la instalación y puest em funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. <http://www.who-umc.org/umc.html> (acessado em 01/Mar/05).
- 51 Capellà D, Avila P, Cabeza LV, Vidal X, Laporte JR. Cuatro años de experiencia en farmacovigilancia. Medicina Clínica (Barcelona) 1988; 91:93-96.
- 52 Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas. Uma abordagem em Farmácia Hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2001. p.125-146.
- 53 Coêlho HL, Arrais PSD, Gomes AP. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência Cad Saúde Pública 1999, 15(3):631-640.
- 54 Lindquist M, Pettersson M, Edwards IR, Sanderson JH, Taylor NFA, Fletcher AP, et al. How Does Cystitis Affect a Comparative Risk Profile of Tiaprofenic Acid with Other Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs? AnInternational Study Based on Spontaneous Reports and Drug Usage Data. Pharmacology &Toxicology 1997; 80:211-217.
- 55 Haase G, Pietzsch M, Fähnrich A, Voss W, Riethling AK. Results of a systematic adverse drug reaction (ADR)-screening concerning bradycardia caused by drug interactions in departmentsof internal medicine in Rostock. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2002;40(3):116-119.
- 56 Van Grootheest AC, Jong-vanden Berg LTW, Intensive monitoring of new drugs base don first prescription signals from pharmacists: a pilot study Pharmacoepidemiology and drug safety 2003,12:475-481

ANEXO 1

Formulário para notificação de efeito adverso a medicamento (original)

- 1) Nome do paciente: _____
- 2) Prontuário _____ 3) Unidade _____
- 4) Data de nascimento: _____ 5) Peso _____ 6) Altura _____
- 7) Sexo M F 8) Data de internação _____
- 9) Data: _____ Alta ou óbito
- 10) Motivo do uso: Terapêutico Profilático 11) Dosagem _____
- 12) Data que apareceu o efeito adverso _____
- 13) Data que iniciou o medicamento: _____
- 14) Estado clínico do paciente antes do uso do medicamento
- _____
- _____
- _____
- 15) Descreva em poucas palavras o efeito adverso
- _____
- _____
- _____
- 16) Medicamentos usados pelo paciente:

Medicamento	Dose diária	Via	Forma farmacêutica	obs

17) Doenças concomitantes:

Hipertensão: sim não Diabetes: : sim não
Cardiopatia: sim não Nefropatia: sim não
Hepatopatia: sim não Etilismo: sim não
Tabagismo: sim não Outras _____

18) Alergia ou outras reações prévias ao medicamento: sim não Descrever:

19) O fato prolongou a internação do paciente: sim não não se aplica

20) Ameaçou a vida do paciente: sim não não se aplica

21) O efeito desapareceu ou melhorou após a retirada ou redução da dose do medicamento: sim não não se aplica

22) O efeito reapareceu após reintrodução do medicamento:

sim não não se aplica

23) dados laboratoriais:

Dia	48h antes	24h antes	durante	24h depois	48h depois	obs
Plaquetas						
Hemoglobina						
Hematócrito						
Tempo de protrombina (PT)						
Tempo de trombolastina (PTT)						
INR						
Creatinina						

24) Recebeu Transfusão sim não 25) quantas unidades ? _____

26) especificar _____

27) Notificador: _____

28) Categoria profissional: _____

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(A) Sr (a) está sendo convidado para participar da pesquisa intitulada “PROJETO PARA A IMPLANTAÇÃO DE UM PROGRAMA DE INVESTIGAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS À ENOXAPARINA SÓDICA EM HOSPITAL DA REDE PRIVADA NO MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO”, relativa à Dissertação de Mestrado da Dra. Márcia Caneca Pereira, Farmacêutica deste Hospital.

O objetivo deste estudo é elaborar projeto para investigação de reações adversas relacionadas ao uso do medicamento enoxaparina sódica – heparina de baixo peso molecular- nas unidades Emergência, Hemodinâmica e Coronariana do Hospital Pró-Cardíaco.

Ressalta-se que sua participação nesta pesquisa deverá ser totalmente voluntária e consistirá no auxílio a farmacêutica responsável pela pesquisa na validação das informações constantes em prontuário. A pesquisadora responsável obriga-se a total sigilo quanto a identidade do participante e a quaisquer informações oferecidas pelo mesmo. Não há riscos previsíveis no que diz respeito a sua participação.

As informações fornecidas pelo(a) Sr (a) contribuirão para o planejamento e execução de melhorias na Assistência farmacêutica prestada aos pacientes do hospital.

Os dados poderão ser utilizados em relatórios, artigos científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado. Seu anonimato será preservado quando da divulgação dos mesmos.

O(A) Sr (a) receberá cópia deste termo, onde constam nome completo, telefone e endereço da pesquisadora, podendo tirar dúvidas sobre o projeto e sobre a sua participação, a qualquer hora e momento.

Márcia Caneca Pereira – (21) 2255-0544; (21) 9328-6724

Av. Atlântica, 3170/apto.20, Copacabana, Rio de Janeiro, RJ

Farmácia HPC – (21) 2528-1747/1746

Declaro que entendi objetivos, risco e benefícios de minha participação e concordo em participar.

PROFISSIONAL DE SAÚDE

ANEXO 3

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pró-Cardíaco
Rua Dona Mariana, 219 • Botafogo • Rio de Janeiro • RJ
CEP: 22280-020
Tel: (21) 2131-1508 • Fax: (21) 2131-1584
cep@procardiaco.com.br



FORMULÁRIO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Data da Aprovação: **18/5/2005**

PESQUISA: **UTILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES CLÍNICAS ARMAZENADAS EM BANCO DE DADOS**

Tese de mestrado: "Investigação de eventos adversos ao medicamento enoxaparina sódica em hospital da rede privada no município do Rio de Janeiro"

NOME DO INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Farmacêutica Márcia Caneca PEreira**

REGISTRO NO CEP: **135**

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Mediante o exposto e considerando ser uma pesquisa de risco mínimo, ou seja sem risco algum para os sujeitos de pesquisa, este Comitê abstém o investigador do termo de consentimento tomando por base os itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96) e a Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS 1993), dispõe que:

- a) o acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins de pesquisa científica será autorizado apenas para pesquisadores com projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa;
- b) devido à impossibilidade de obtenção do Consentimento Informado de todos os pacientes, será utilizado um Termo de Compromisso de Utilização de Dados, a ser preenchido por todos os pesquisadores e colaboradores envolvidos na manipulação de dados;
- c) todas as pessoas, pesquisadores ou colaboradores, terão compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato dos pacientes;
- d) os dados obtidos somente poderão ser utilizados para o projeto ao qual se vinculam. Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado deverá ser objeto de novo projeto de pesquisa, que deverá ser submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Lúcia Pimenta

Lúcia Pimenta

Coordenadora do Comitê de Ética

ANEXO 4

Formulário para notificação de efeito adverso a enoxaparina sódica
(corrigido)

- 1) Nome do paciente: _____
- 2) Prontuário _____ 3) Unidade _____
- 4) Data de nascimento: _____ 5) Peso _____
- 6) Altura _____ 7) Sexo M F
- 8) Data de internação _____
- 9) Data: _____ Alta ou óbito
- 10) Motivo do uso: Terapêutico Profilático
- 11) Dosagem _____ 12) Data que iniciou o medicamento: _____
- 13) Data que apareceu o efeito adverso: _____
- 14) Estado clínico do paciente antes do uso do medicamento

- 15) Descreva em poucas palavras o efeito adverso

- 16) O fato prolongou a internação do paciente: sim não não se aplica
- 17) Ameaçou a vida do paciente: sim não não se aplica
- 18) O efeito desapareceu ou melhorou após a retirada ou redução da dose do medicamento: sim não não se aplica
- 19) O efeito reapareceu após reintrodução do medicamento:
sim não não se aplica
- 20) Medicamentos usados pelo paciente:

Descrever: _____

23) dados laboratoriais:

	48h antes	24h antes	durante	24h depois	48h depois	obs
Dia						
Hora						
Plaquetas						
Hemoglobina						
Hematócrito						
Tempo de protrombina (PT)						
Tempo de tromboplastina (PTT)						
INR						
Creatinina						

24) Recebeu Transfusão sim não 25) Quantas unidades ? _____

26) Especificar _____

27) Comentários do “follow – up”

28) Notificador: _____

29) Categoria profissional: _____