

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA**

MONIQUE REIS DA FONSECA

**SELEÇÃO DE RASTREADORES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS
PARA APLICAÇÃO EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA EM INFECTOLOGIA
NO RIO DE JANEIRO**

Rio de Janeiro
2020

**SELEÇÃO DE RASTREADORES DE EVENTOS ADVERSOS A
MEDICAMENTOS PARA APLICAÇÃO EM UMA UNIDADE DE
REFERÊNCIA EM INFECTOLOGIA NO RIO DE JANEIRO**

MONIQUE REIS DA FONSECA

Dissertação de Conclusão de Curso apresentado à banca do Programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, da Fundação Oswaldo Cruz, para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Dr^a. Lusiele Guaraldo
Coorientadora: Dr^a. Fabíola Giordani

Rio de Janeiro

2020

Fonseca, Monique Reis da .

Seleção de rastreadores de eventos adversos a medicamentos para aplicação em uma unidade referência em Infectologia no Rio de Janeiro / Monique Reis da Fonseca. - Rio de Janeiro, 2020.

96 f.; il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, 2020.

Orientadora: Lusiele Guaraldo.

Co-orientadora: Fabíola Giordani.

Bibliografia: Inclui Bibliografias.

1. Monitoramento de medicamentos. 2. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. 3. Farmacovigilância. 4. Doenças transmissíveis. I. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

MONIQUE REIS DA FONSECA

SELEÇÃO DE RASTREADORES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS PARA APLICAÇÃO EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA EM INFECTOLOGIA NO RIO DE JANEIRO

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre.

Orientadoras: Prof^a. Dr^a Lusiele Guaraldo
Prof^a. Dr^a Fabíola Giordani

Aprovada em 28 de Maio de 2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr^o André Miguel Japiassu (Presidente/Revisor)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

Prof^a. Dr^a Madelon Novato Ribeiro (Membro)
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle

Prof. Dr^o Thiago Silva Torres (Membro)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

Prof^a. Dr^a Vanessa da Gama Oliveira (Suplente)
Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI-Fiocruz)

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, que alimentou minha alma com calma e esperança durante toda esta jornada, me capacitando a cada dia.

Aos meus pais Mario e Célia, minha avó materna Maria José e meu marido Vinicius que, com muito amor e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida.

Esta dissertação representa o fim de um ciclo de dois anos muito intenso de trabalho, dedicação, estudo e algumas renúncias. A execução deste trabalho só foi possível mediante a contribuição de algumas pessoas, deixo aqui meus sinceros agradecimentos à cada um de vocês!

Primeiramente agradeço ao Deus da minha vida que com seu infinito amor tem cuidado de mim, guiado meus caminhos e tem me levado a alcançar lugares que jamais imaginei.

Aos meus pais, Mário e Célia, meu irmão Gabriel e minha avó Maria José por todo incentivo, ajuda, orações e compreensão da minha ausência em certos momentos. Sem vocês a vida não seria a mesma, muito obrigado.

Ao meu marido, grande amigo e companheiro, Vinicius. Muito obrigado por toda paciência. Em todo momento esteve presente ao meu lado, transmitindo sua calma nos meus dias nublados e sorrindo comigo nos dias de felicidade. Te amo!

Às minhas amigas de turma: Ananza, Jacqueline, Érica e Paula. Com vocês os dias tristes tornavam-se alegres e os alegres....ah! muito mais divertidos.

À Dr^a Maria Inês Fernandes, Madelon Novato e José Liporage, por acreditarem no meu potencial e me impulsionar a ir mais longe. Foi através de vocês que as portas do INI foram abertas para mim.

À chefe do serviço de farmácia do INI, Noemi Lorenzi, e toda equipe de farmacêuticos, técnicos e auxiliares pelo acolhimento e ajuda direta ou indireta na execução deste trabalho. Em especial à equipe da internação: Vanessa, Márcio, Wagner, Noemi, Sheila, Érica e Géisica, que não mediram esforços em ajudar nas trocas de plantões, apoio e força.

À Patrícia Helena por me presentear com este tema tão desafiador e entusiasmante.

À Equipe multiprofissional: Dr^o André Miguel, Dr^o Hugo Boechat, Enf^a Michele Borges, Enf^o Alessandro Aguiar e Farm. Wagner Decotte pelo empenho e disponibilidade em tornar este trabalho uma realidade.

À farmacêutica Manoella, desde o início deste trabalho, por sua dedicação, parceria e grande auxílio na coleta de dados.

Às minhas orientadoras Lusiele Guaraldo e Fabíola Giordani pelos ensinamentos, dedicação, paciência e confiança depositada em mim. Foi uma honra ser orientada por vocês!

E por fim, porém não menos importante, agradeço ao Instituto Nacional Evandro Chagas e a Fundação Osvaldo Cruz pela oportunidade concedida de cursar o mestrado nesta casa tão importante para a ciência brasileira.

*“Somos o que repetidamente fazemos.
A excelência, portanto, não é um feito, mas
um hábito.”*

ARISTÓTELES

Fonseca, Monique Reis. **Seleção de Rastreadores de eventos adversos a medicamentos para aplicação em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, 2020. 96f. Dissertação [Mestrado Profissional Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

Introdução: A identificação ativa dos eventos adversos a medicamentos (EAM) no período de internação hospitalar contribui para melhoria nos cuidados em saúde. No cenário das doenças infecciosas e parasitárias não há estudos específicos de rastreadores para detectar EAM. **Objetivo:** Avaliar a viabilidade do uso da lista de rastreadores para detecção de eventos adversos a medicamentos em uma Unidade de Referência em Infectologia no município do Rio de Janeiro. **Metodologia:** Estudo retrospectivo com a revisão de amostra aleatória simples de 134 prontuários de pacientes adultos internados no ano de 2017. Foi utilizada metodologia adaptada do *Institute for Healthcare Improvement* (IHI). Em uma fase preliminar, foi realizada a seleção dos rastreadores por meio de reunião com equipe multiprofissional. Uma vez definidos os rastreadores foram realizadas buscas dos mesmos nas prescrições de medicamentos, exames laboratoriais e evoluções médicas e de enfermagem. Os prontuários que continham um ou mais rastreadores foram revisados e os identificados com possíveis EAM foram submetidos à reunião de consenso de especialistas para confirmação do evento. **Resultados:** Da lista original com treze rastreadores propostos pelo IHI, nove foram mantidos, três adaptados e cinco foram adicionados, totalizando lista com 17 rastreadores. Do total de prontuários analisados, 90 apresentaram pelo menos um rastreador. Oito rastreadores identificaram EAM. Os rastreador “uso de dexclorfeniramina” e “glicemia > 300mg/dL ou > 200mg/dL” obtiveram os maiores desempenhos do estudo com 50% de rendimento. Trinta e três (24,6%) pacientes apresentaram um ou mais EAM, num total de 50 EAM. Taxas de 37 EAM por 100 pacientes e 23 EAM por 1000 pacientes/dia foram estimadas. Trinta diferentes EAM foram identificados e foram associados a um ou mais medicamentos. A hipocalcemia foi o evento de maior frequência (14%) seguido de prurido (6%) e *rash* (6%). Os antimicóticos de uso sistêmico foram os mais envolvidos (26,8%). A maioria dos EAM causou danos temporários com necessidade de intervenção (58%) ou que prolongaram a internação (38%). **Conclusão:** O método dos rastreadores é capaz de detectar EAM em pacientes hospitalizados com doenças infecciosas. A lista de rastreadores pode ser usada para vigilância ativa dos EAM, além das estratégias de farmacovigilância do INI e de outras instituições semelhantes.

Palavras Chave: Monitoramento de Medicamentos; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Farmacovigilância; Doenças Transmissíveis.

Fonseca, Monique Reis. ***Selection of adverse drug event trackers for application in a reference unit in infectology in Rio de Janeiro***. Rio de Janeiro, 2020. 96f. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

ABSTRACT

Introduction: The active surveillance of adverse drug events (ADE) during the hospital stay contributes to the improvement of health care. In infectious diseases settings, there are no specific studies of active methods to quantify ADE. **Objective:** to evaluate the feasibility of using the list of triggers to detect ADE in a Reference Unit in Infectious Diseases in Rio de Janeiro. **Methods:** Retrospective study of chart review of adult inpatients admitted in 2017 at Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI). Simple random sample of 134 records were evaluated by the method adapted from the Institute for Healthcare Improvement. In a preliminary phase, the selection of the triggers was carried out by multidisciplinary team consensus. The ADE triggers selected were searched on the prescriptions, laboratory tests and medical and nursing records. The ADE were confirmed by expert consensus meeting. **Results:** From the original list with 13 triggers proposed by the IHI, nine were kept, three were adapted and five were included, totaling a list with 17 ADE triggers. Of the total medical records assessed (134), 90 had at least one trigger. Eight triggers identified ADE; the triggers with the best performance in the identification of ADE were: “use dexchlorpheniramine” and “glycemia <300 mg / dL or > 200 mg / dL” obtain the highest performance of the study with 50% yield. Thirty three (24.6%) patients presented one or more ADE. Fifty ADE were detected. Rates of 37 ADE/100 patients and 23 ADE for 1,000 patient-days were estimated. Thirty different ADE were identified and associated with one or more drugs. Hypokalemia was the most frequent event (14%) followed by pueritis (6%) and rash (6%). Systemic antimycotics were the most involved (26.8%). Most of the ADE caused temporary harm and required intervention (58%) or prolonged hospitalization (38%). **Conclusion:** The tracker method is able to detect ADE in hospitalized patients with infectious diseases. The list triggers can be used to active surveillance on ADE in addition to the pharmacovigilance strategies of INI and other similar institutions.

Key words: Drug Monitoring; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Pharmacovigilance; Communicable Diseases.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS – *Acquired Immono deficiency Acquired*

AINE's – Anti-inflamatórios não estereoidais

AHRQ – *Agency for Healthcare Research and Quality*

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CIOMS – *Council for International Organizations of Medical Sciences*

CNMM - Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos

COX – Ciclo-oxigenase

CTI – Centro de Terapia Intensiva

CVS/SP – Centro de Vigilância Sanitária do Estado de São Paulo

DAIDS – *Division of AIDS- NIH*

DIP – Doenças Infecciosas e Parasitárias

EAM – Evento Adverso a Medicamento

EMA - *European Medicines Agency*

ESOP – *European Society of Pharmacovigilance*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food Drug Administration*

HIV – *Human Immunodeficiency Virus*

ICPS – *International Classification for Patient Safety*

IDMS – *Idealized Design of the Medication System*

IHI – *Institute for Healthcare Improvement*

INI – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

INR - Razão de Normatização Internacional

IOM – *Institute of Medicine- Washington*

ISOP – *International Society of Pharmacovigilance*

MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

NCC MERP – *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*

NIH – National Institute of Allergy and Infectious Diseases

NOTIVISA – Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária

NSP – Núcleo de Segurança do Paciente

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

PNSP – Política Nacional de Segurança do Paciente

PTS – Plano Terapêutico Singular

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

RAM – Reação Adversa a Medicamento

SEFARM – Serviço de Farmácia

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SOBRAVIME – Sociedade Brasileira de Vigilância Sanitária

SUS – Sistema Único de Saúde

TAR – Tratamento Antirretroviral

TDO - Tratamento Diretamente Observado

TTP - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado

UMC – *Uppsala Monitoring Centre*

UNAIDS – *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

WHO – *World Health Organization*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURA 1:** Evolução da Farmacovigilância Mundial 24
- FIGURA 2:** Relação entre eventos adversos a medicamentos (EAM), reações adversas a medicamentos (RAM) e erros de medicação 28
- FIGURA 3:** Índice *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) para categorização de eventos adversos a medicamentos 29
- FIGURA 4:** Fluxograma representativo das etapas de identificação de eventos adversos a medicamentos (EAM) por rastreadores em pacientes de uma unidade de referência em infectologia do Rio de Janeiro, 2017 52

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Rastreadores para eventos adversos, módulo medicamento (B)..... 34

QUADRO 2: Lista de rastreadores proposta pelo IHI e adaptação à realidade local
.....49

LISTA DE TABELA

- TABELA 1:** Rastreadores encontrados em prontuários de pacientes hospitalizados no ano 2017 em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro.....53
- TABELA 2:** Avaliação do desempenho dos rastreadores para identificação dos eventos adversos a medicamentos em pacientes hospitalizados no ano de 2017, em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro..... 54
- TABELA 3:** Características sócio demográficas e clínicas dos pacientes hospitalizados no ano de 2017 em uma unidade de referência de infectologia no Rio de Janeiro, segundo a ocorrência de eventos adversos a medicamentos (EAM).... 56
- TABELA 4:** Medicamentos suspeitos, envolvidos com eventos adversos a medicamentos (EAM) identificados em prontuários de pacientes hospitalizados no ano de 2017, em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro 58
- TABELA 5:** Distribuição dos eventos adversos a medicamentos (EAM) segundo sistema-órgão afetado*, identificados em prontuários hospitalizados no ano de 2017, em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro..... 60
- TABELA 6:** Classes farmacológicas dos medicamentos suspeitos de eventos adversos a medicamentos (EAM) identificados em prontuários hospitalizados no ano de 2017, em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro 61
- TABELA 7:** Gravidade de eventos adversos a medicamentos (EAM) identificados em prontuários de pacientes hospitalizados no ano de 2017, em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro segundo o rastreador 63

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1: Algoritmo de Naranjo para avaliação da causalidade de eventos adversos a medicamentos	82
ANEXO 2: Parecer consubstanciado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - INI	83

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A - Formulário de coleta de dados..... 88

APÊNDICE B - Diagnósticos principais registrados com frequência abaixo de 3% .95

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	19
1.1 Segurança do Paciente e prática da Cultura de Segurança.....	19
1.2 Farmacovigilância	23
1.3 Eventos Adversos a Medicamentos	27
1.4 Métodos de Identificação de Eventos adversos	31
1.5 Panorama das Doenças Infecciosas e os possíveis eventos adversos aos tratamentos	35
1.6 Farmácia clínica e farmacovigilância no INI.....	39
2.JUSTIFICATIVA	41
3.OBJETIVOS	42
3.1 Objetivo Geral	42
3.2 Objetivos específicos	42
4.MÉTODOS	43
4.1 Desenho do Estudo.....	43
4.2 População do estudo.....	43
4.2.1 Critérios de inclusão e exclusão	43
4.2.2 Amostra	43
4.3 Materiais, Procedimentos e Técnicas.....	44
4.4 Coleta de dados	46
4.5 Análise de dados.....	46
4.6 Aspectos Éticos.....	47
5.RESULTADOS	48
5.1 Seleção e adaptação dos rastreadores de eventos adversos a medicamentos à realidade local	48
5.2 Aplicação da lista de Rastreadores e Busca de Eventos Adversos a Medicamentos	52
5.3 Desempenho dos rastreadores na identificação dos eventos adversos a medicamentos	53
5.4 Frequências dos Eventos Adversos a Medicamentos e Características da População Estudada	55
5.5 Características dos eventos adversos a medicamentos identificados.....	57
6.DISSCUSSÃO	64

6.1	Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos.....	64
6.2	EAM identificados e suas características	67
7.	CONCLUSÃO	71
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

1 INTRODUÇÃO

1.1 Segurança do Paciente e prática da Cultura de Segurança

A segurança do paciente tem um importante impacto no Sistema Único de Saúde (SUS), visto que os eventos adversos estão associados com aumento de tempo de internação gerando aumento de custos, além de maior morbidade e mortalidade, com impacto aos pacientes e a seus familiares. Muitos destes eventos poderiam ser evitados, a partir de ações efetivas na assistência à saúde (CARRERA; AGUIAR, 2014; HOFFMANN, 2017).

O assunto Segurança do Paciente obteve destaque na década de 90, a partir do relatório publicado do *Institute of Medicine (IOM)*, *To Err is Human: building a safer health system*. Este relatório baseou-se em duas pesquisas que identificaram a incidência de eventos adversos por revisões retrospectivas de prontuários de hospitais de Nova Iorque, Utah e Colorado. O relatório mostrou que em virtude de danos causados durante a prestação de cuidado à saúde, o número de vítimas fatais por eventos adversos estão em torno de 100 mil por ano. E esta taxa é superior às taxas de mortalidade por câncer de mama, complicações decorrentes do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e de acidentes automobilísticos. A repercussão deste estudo gerou preocupação nas agências internacionais e americanas que se mobilizaram e iniciaram estratégias para prevenção de falhas e intervenção no cuidado à saúde (INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON QUALITY OF HEALTH CARE IN AMERICA, 2000).

Em 2002, na 55ª Assembleia Mundial de Saúde, a Organização Mundial de Saúde (OMS), iniciou um processo para estabelecer normas e dar suporte aos países para o desenvolvimento de políticas e práticas voltadas à segurança do paciente. A OMS criou em 2004, a Aliança Mundial pela Segurança do Paciente (*World Alliance for Patient Safety*) com o objetivo de melhorar a qualidade dos serviços de saúde, propor indicadores para monitorar a ocorrência de eventos adversos subsidiando estratégias para minimizá-los, além de organizar conceitos e definições sobre segurança do paciente (WHO, 2017).

A Aliança Mundial pela Segurança do Paciente tem como objetivo, coordenar, divulgar e acelerar os processos relativos à segurança do paciente. Sendo divididos em 13 áreas de atuação, são elas:

- Área 1: Desafio Global para a Segurança do Paciente;
- Área 2: Pacientes pela Segurança do Paciente;
- Área 3: Pesquisa em Segurança do Paciente;
- Área 4: Classificação Internacional para Segurança do Paciente;
- Área 5: Relato e Aprendizagem
- Área 6: Soluções para a Segurança do Paciente;
- Área 7: Alto 5S;
- Área 8: Tecnologia para a Segurança do Paciente;
- Área 9: Gerenciando o conhecimento;
- Área 10: Eliminando infecções da corrente sanguínea associada a cateter central;
- Área 11: Educação para cuidado seguro;
- Área 12: Prêmio de segurança;
- Área 13: *Checklists* para a área da saúde.

O elemento central de ação da Aliança é o “Desafio Global”; o primeiro foi publicado em 2005. A cada dois anos um novo tema é lançado, norteando os países que tenham interesse em implantá-los para promover melhorias específicas em áreas que são problemáticas na assistência.

O Terceiro Desafio Global (2017) de “Uso Seguro de Medicamentos” (*Global Patient Safety Challenge on Medication Safety*), foi lançado em Bonn na Alemanha, no evento *Second Global Ministerial Summit on Patient Safety*, incentivando os países-membros, nos próximos 5 anos, a redução em 50% dos danos graves e evitáveis associados a medicamentos. Para alcançar este desafio, a OMS adotou 5 objetivos específicos, que são:

- Avaliar o escopo e a natureza dos danos evitáveis, e fortalecer os sistemas de monitoramento para detectar e rastrear os danos;
- Criar um plano de ação voltado a pacientes, profissionais de saúde e países-membro, para facilitar a melhoria das práticas de prescrição, preparo, distribuição, administração e monitoramento que pode ser adotada e adaptada pelos países-membro;

- Desenvolver guias, documentos, tecnologias e ferramentas para auxiliar a criação de sistemas mais seguro de uso de medicamentos, visando reduzir os erros de medicação;
- Engajar as principais partes interessadas, parceiros e indústria para aumentar a conscientização sobre o problema e buscar esforços para aprimorar o uso seguro dos medicamentos;
- Empoderar pacientes, familiares e seus cuidadores a participarem ativamente nos tratamentos e cuidados em saúde, realizando perguntas, identificando erros e gerenciando ativamente o uso de seus medicamentos.

O quadro estratégico para este desafio deve incentivar compromisso de reduzir erros e danos relacionados ao medicamento e fortalecer o monitoramento e a segurança dos sistemas. Quatro domínios de trabalho compõem esse quadro, um para cada problema fundamental identificado, os quais são a base para as ações planejadas neste desafio, são apresentados a seguir:

- Pacientes e público: em muitas situações não recebem informação adequada suficiente. Na maioria das situações são receptores passivos e desinformados de medicamentos, porém são estes que possuem alto potencial para tornar o processo seguro do uso de medicamentos;
- Medicamentos como produto: nomes e/ou embalagens parecidas podem confundir, além da falta de informação suficiente e a clareza destas, são fontes frequentes de erros e danos relacionados ao uso de medicamentos;
- Profissionais de Saúde: podem aumentar o risco de dano ao paciente, por meio de falhas na prescrição de medicamentos, na dispensação, manipulação e na administração destes;
- Sistemas e práticas de medicamentos: são complexos e muitas vezes disfuncionais, e podem ser mais resistentes a riscos e danos se estes forem bem compreendidos e projetados.

As áreas envolvidas neste desafio apresentam-se em três categorias que são: uso de medicamentos de alta vigilância; pacientes que usam múltiplos medicamentos

para diferentes doenças e condições; pacientes que passam por transições de cuidados (WHO, 2017).

Além do lançamento dos Desafios Globais, a OMS tem estimulado discussão de questões com a finalidade de evitar erros, tais como: atenção aos medicamentos que tenham nomes e embalagens semelhantes; cuidado com troca de pacientes ao prestar qualquer cuidado (como exemplo: na administração de medicamentos, colher amostra para exame, infundir bolsa de sangue); mecanismo para evitar comunicação equivocada durante a transmissão do caso; a retirada das soluções eletrolíticas concentradas das áreas de internação dos pacientes e o controle da sua utilização; garantir a conciliação medicamentosa; medidas para avaliar má conexão de tubos, cateteres e seringas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Nos moldes do projeto da OMS, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) propôs um Programa Nacional para a Segurança do Paciente, no ano de 2007, visando a melhoria da qualidade no atendimento hospitalar e a adesão do Brasil à Aliança Mundial para a Segurança do Paciente. Tão somente no ano de 2013 foi instituído o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), pelo Ministério da Saúde através da Portaria 529/13. Com o objetivo de “contribuir para a qualificação do cuidado em saúde, em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional, quer públicos, quer privados, de acordo com prioridade dada à segurança do paciente em estabelecimentos de Saúde na agenda política dos estados-membros da Organização Mundial da Saúde (OMS) e na resolução aprovada durante a 57ª Assembleia Mundial da Saúde” (BRASIL, 2013).

O programa propõe ações para a melhoria da segurança do paciente nos serviços de saúde, através de quatro eixos: o estímulo a uma prática assistencial segura; o envolvimento do cidadão na sua segurança; a inclusão do tema no ensino; e o incremento de pesquisa sobre o tema. Além da implantação de seis protocolos de segurança do paciente, que são: identificar corretamente o paciente; melhorar a comunicação entre profissionais de saúde; melhorar a segurança na prescrição, no uso e na administração de medicamentos; assegurar cirurgia em local de intervenção, procedimentos e pacientes corretos; higienizar as mãos para evitar infecções; reduzir o risco de quedas e úlceras por pressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Relacionadas às estratégias da OMS, outras ações visam a garantia da segurança do paciente, entre elas estão os processos de acreditação hospitalar. Esses têm exigido a implementação de Metas Internacionais de Segurança ao

Paciente da Organização Mundial de Saúde (OMS) a partir da criação institucional de uma cultura de segurança das instituições acreditadas (CARRERA; AGUIAR, 2014; HOFFMANN, 2017).

1.2 Farmacovigilância

Os avanços da saúde para o tratamento das doenças comuns englobam um arsenal farmacêutico moderno, com agentes altamente eficazes. Espera-se que, se utilizados de maneira correta, seus benefícios sobreponham-se aos efeitos indesejáveis, entretanto existe uma preocupação mesmo quando os medicamentos são prescritos e utilizados corretamente (WACHTER, 2013).

A farmacovigilância tem a finalidade de promover o uso seguro de medicamentos para população, sendo definida como “a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”. E é importante para assegurar que os riscos causados pelos medicamentos sejam menores que seus benefícios, mediante um sistema que identifique e monitore os danos causados por desvios da qualidade de medicamentos, inefetividade terapêutica, erros de medicação, uso de medicamentos para indicações não aprovadas no registro, uso abusivo, intoxicações e interações medicamentosas (ANVISA, 2018a). Tendo em vista a segurança do paciente, esta é uma ferramenta chave de gerenciamento de riscos, desencadeando alertas locais e globais, e reduzindo riscos de exposição. (BELHEKAR; TAUR; MUNSHI, 2014).

O caso da talidomida é considerado um marco mundial para a farmacovigilância. O uso deste medicamento por gestantes no ano de 1960, causou malformações congênitas e até óbitos durante ou após o parto de recém-nascidos. No Brasil 300 bebês foram afetados. Após essa tragédia, foram instituídos os primeiros esforços internacionais para abordar a questão da segurança dos medicamentos (figura 1). Em 1962 o medicamento foi retirado do mercado e a agência reguladora norte americana *Food and Drug Administration* (FDA), passou a exigir dos fabricantes de medicamentos estudos pré clínicos e clínicos de segurança mais rigorosos para o registro dos medicamentos(ANVISA, 2018a).

Figura 1 - Evolução da farmacovigilância mundial

Fonte: Arthur; Bentsi-enchill, Organização Pan-americana da Saúde, 2011, Pugatch; Torstensson; Laufer, 2015

A 16ª Assembleia Mundial de Saúde (WHA 16.36), em 1963, adotou uma resolução que reafirmou a necessidade de uma ação antecipada no que se refere à rápida disseminação de informações sobre reação adversa a medicamentos. Esta resolução levou à criação do Projeto Piloto de Pesquisa da OMS para Monitorização de Medicamentos no ano de 1968, cujo objetivo era desenvolver um sistema internacionalmente aplicável para detectar previamente os efeitos adversos dos medicamentos desconhecidos ou poucos estudados. Neste projeto foram selecionados 10 países que possuíam um sistema nacional de notificação de reações adversas, são estes: Austrália, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Irlanda, Holanda, Nova Zelândia, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos da América (EUA). Em seguida, um relatório técnico foi elaborado pela OMS, com base na reunião consultiva realizada em 1971 e as ações mais relevantes foram: a defesa do estabelecimento de centros nacionais para monitorização de medicamentos; viabilizar diretrizes; e constatar a contribuição dos centros nacionais em conceder informações ao sistema internacional (ARTHUR; BENTSI-ENCHILL, 2005; ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2011; PUGATCH; TORSTENSSON; LAUFER, 2015).

O *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) criado em 1978, pela OMS, tornou-se a extensão do Projeto Piloto de Monitorização de Medicamentos. Atualmente, é sede do Programa Internacional de Farmacovigilância em Uppsala, Suécia, responsável pelo registro e armazenamento dos dados de eventos adversos a medicamentos (EAM) de todo o mundo. No momento atual, o programa conta com 131 países membros e 29 associados que possuem centros de farmacovigilância ligados ao UMC e que alimentam a base de dados, no presente com cerca de 16 milhões de registros. Nesta conjuntura, sistemas de monitorização da segurança dos medicamentos foram instituídos em diversos países com o intuito de detectar precocemente e prevenir episódios de mortalidades e morbidades relacionado aos medicamentos (UPPSALA MONITORING CENTRE, 2018).

A introdução formal da farmacovigilância no mundo acadêmico e de pesquisa ganhou interesse profissional, com a criação da Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia (ISPE) em 1984 e da Sociedade Europeia de Farmacovigilância (ESOP), que em 1992 se tornaria Sociedade Internacional aumentando sua integração na prática clínica mediante publicação de periódicos médicos específicos (ARTHUR; BENTSI-ENCHILL, 2005).

As atividades regulatórias da farmacovigilância avançaram com a contribuição do programa do *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), proporcionando um fórum para os decisores políticos, fabricantes biofarmacêuticos, representantes do governo e integrantes do meio acadêmico para implementar seu programa de desenvolvimento e uso de medicamentos entre reguladores e indústria biofarmacêutica, além de promover a harmonização da farmacovigilância internacional prática (ARTHUR; BENTSI-ENCHILL, 2005; PUGATCH; TORSTENSSON; LAUFER, 2015).

A Declaração de Erice, emitida durante a Conferência Internacional de 1997 a qual foi organizada e apoiada pela OMS, discutiu o desenvolvimento de comunicações eficazes em farmacovigilância. Ela estimula os governos e demais envolvidos a se empenharem para obter os mais altos padrões éticos, profissionais e científicos na proteção e promoção do uso seguro de medicamentos (ARTHUR; BENTSI-ENCHILL, 2005; PUGATCH; TORSTENSSON; LAUFER, 2015).

As agências regulatórias são responsáveis pela aprovação e registro de medicamentos garantindo assim a qualidade e preservação da saúde pública. Nos Estados Unidos, a agência responsável é *The Food and Drug Administration* (FDA),

criada em 1906, e na Europa é a *European Medicines Agency* (EMA), criada em 1995, com sede em Amsterdã. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), foi criada no final da década de 90 no Brasil (ARTHUR; BENTSI-ENCHILL, 2005; MODESTO, 2014).

No Brasil, o monitoramento da segurança de medicamento teve início com a Lei Federal Brasileira nº 6360 de 1976, que estabelecia a transmissão de acidentes ou reações nocivas à autoridade sanitária competente. Em 1990, foram criadas em algumas cidades brasileiras Centros de Informações de Medicamentos e também a Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (SOBRAVIME) que promovia estudos sobre a vigilância de medicamentos e insumos farmacêuticos. Em 1998, foi implantado no Estado de São Paulo mediante a coordenação do Centro de Vigilância Sanitária (CVS-SP), o Programa Estadual de Redução de Iatrogenias, que tornou compulsório a partir de 2000 o envio de notificações de eventos adversos pelos detentores do registro de medicamentos à autoridade sanitária (MOTA, 2017).

Com a criação do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos em 2001, o Brasil foi aceito como 62º membro efetivo do Programa Internacional da OMS. Atualmente o Centro Nacional de monitorização está sediado na área de farmacovigilância da Anvisa (MODESTO, 2014).

Uma das estratégias da ANVISA foi a criação, em 2001, da Rede Sentinela, a qual realiza o gerenciamento de risco através da busca ativa de eventos adversos, notificação e uso racional das tecnologias em saúde, disponíveis no mercado (ANVISA, 2018b). É integrada por hospitais brasileiros de alta complexidade, de grande e médio porte, de origem pública, privada e filantrópica, que realizam procedimentos e que desenvolvem programas de residência médica. As instituições são capacitadas para notificar eventos adversos e queixas técnicas de produtos de saúde; insumos, materiais e medicamentos, saneantes, kits para provas laboratoriais e equipamentos médico-hospitalares em uso no Brasil. Atualmente conta com 248 estabelecimentos assistenciais de saúde participantes (BRASIL, 2009a).

Outra iniciativa no campo da vigilância pós comercialização foi o Programa Farmácias Notificadoras. Criado em 2005 pela Anvisa, que propôs capacitar farmácias comunitárias para realização de notificações de usuários sobre problemas com medicamentos (ANVISA, 2018b).

As indústrias farmacêuticas também participam do sistema de farmacovigilância no Brasil. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº4/09 da

Anvisa dispõe sobre as normas da farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos e representantes legais de empresas farmacêuticas, confere responsabilidade à indústria farmacêutica para realizar notificação a ANVISA (ANVISA, 2018b; BRASIL, 2009a).

Até 2019 as notificações eram realizadas através do Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária (NOTIVISA), com sistema online previsto através da portaria do Ministério da Saúde nº 1660/09. As notificações podiam ser realizadas por profissionais do serviço de saúde, universidades/centro de pesquisa, empresas detentoras de registro de produtos sob vigilância sanitária e cidadãos (BRASIL, 2009b).

No ano 2019 a ANVISA implantou o VigiMed, um novo sistema online de gerenciamento e registro, processamento e compartilhamento de eventos adversos a medicamentos e vacinas. Destinado a cidadãos e profissionais de saúde, o sistema contribui para o monitoramento da segurança de medicamentos em nível mundial (ANVISA, 2020).

Os sistemas de farmacovigilância tem a característica de contribuir para diversificar os métodos de coleta de informações de EAM e são responsáveis pela vigilância, monitoramento e controle destes. O uso dos métodos de coleta de informação de EAM podem se diferenciar em cada país. A notificação espontânea é um método comum em todos os sistemas de farmacovigilância. Outros métodos utilizados por diferentes países são: monitoramento retrospectivo e prospectivo (intensivo ou não) de pacientes hospitalizados, estudos epidemiológicos e clínicos, informações de laboratórios farmacêuticos e investigação de bases de dados administrativas ou assistenciais, sobretudo, relacionadas com morbidade e mortalidade (MOTA, 2017).

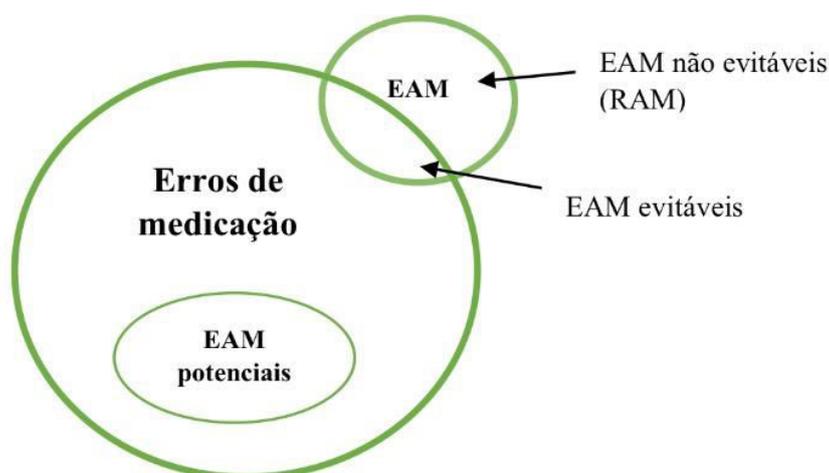
1.3 Eventos Adversos a Medicamentos

Não existe ainda harmonização dos termos na área da farmacovigilância. As definições aceitas atualmente são as constantes no Glossário de Termos Relacionados à Segurança do Paciente e Uso de Medicamentos (2009).

- **Evento Adverso**: dano não intencional infligido ao paciente decorrente de um ato, comissão ou omissão do cuidado de saúde prestado, não justificado por condição de saúde ou doença adjacente;
- **Evento adverso a medicamento (EAM)**: qualquer dano causado pelo uso de um ou mais medicamentos com finalidade terapêutica, abrangendo, portanto, reações adversas e erros de medicação;
- **Erros de medicação**: qualquer evento evitável que possa ser causado pelo uso inadequado de medicamentos ou que cause danos ao paciente enquanto o medicamento está sob controle de um profissional de saúde, paciente ou consumidor. Isso inclui os erros de prescrição, de rotulagem, de armazenamento, de nomenclatura, de dispensação, de distribuição, de administração, de educação, de monitoramento e de uso;
- **Reações adversas a medicamentos (RAM)**: qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.

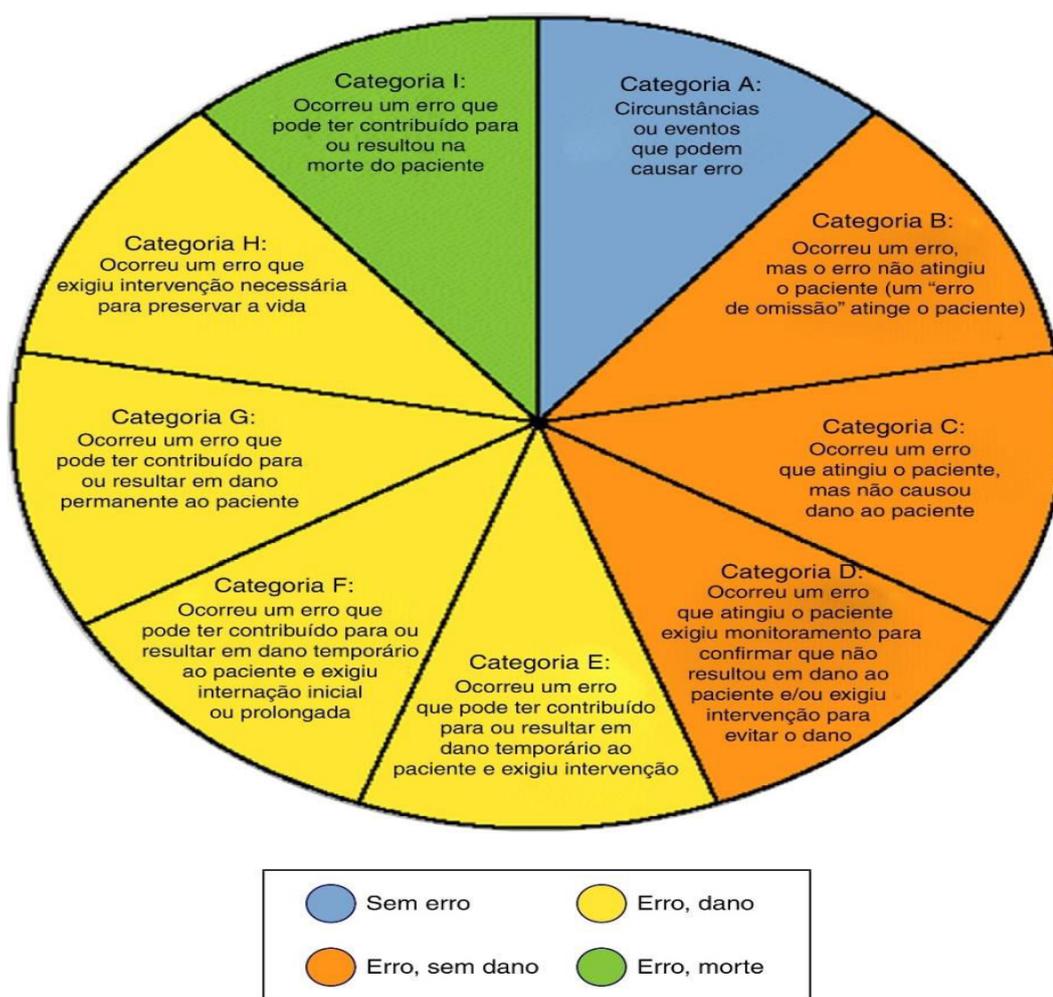
A Figura 2 apresenta a relação entre eventos adversos a medicamentos (EAM), reações adversas a medicamentos (RAM) e erros de medicação.

Figura 2 - Relação entre eventos adversos a medicamentos (EAM), Reações adversas a medicamentos (RAM) e Erros de medicação.



Os EAM podem ser classificados quanto a gravidade e possuem classificações específicas, uma das mais conhecida é da *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP), criada para classificar os erros de medicação quanto a possibilidade de causar danos ao paciente, entretanto tem sido usada para classificar eventos adversos a medicamentos que incluem RAM. O Índice da NCC MERP foi criado em 16 de julho de 1996, com o objetivo de ajudar profissionais e instituições de saúde a rastrear os erros de medicação de maneira consistente e sistemática, considerando se o erro atingiu o paciente e, se o paciente foi prejudicado e, em que grau. A figura 3 mostra a classificação de gravidade, sendo categorizada entre as letras A, B, C, D, E, F, G, H e I (HARTWIG, S.C; DENGER, S.D; SCHNEIDER, P.J, 2014).

Figura3—Índice *National Coordinating Council for Medication Error Reporting And Prevention* (NCC MERP) categorização de eventos adversos a medicamentos.



Fonte: Hartwig, S.C; Denger, S.D; Schneider, P.J, 2014.

A probabilidade do uso do medicamento desencadear um EAM pode ser avaliada considerando os critérios básicos de sequência temporal entre o uso do medicamento e o surgimento do evento; exposição prévia e informações sobre o medicamento; causas alternativas; retirada e reexposição ao medicamento. A OMS (2005) considera as seguintes categorias de causalidade e as define como:

- ✓ **Definida:** evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado por doença de base ou por outros medicamentos ou mesmo substâncias químicas. A resposta da suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*) deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacológico ou fenomenologicamente definitivo, usando-se um procedimento de reintrodução (*rechallenge*) satisfatória, se necessário.
- ✓ **Provável:** evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*). Informações sobre a reintrodução (*rechallenge*) não são necessárias para completar esta definição.
- ✓ **Possível:** evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento (*dechallenge*) podem estar ausentes ou obscuras.
- ✓ **Improvável:** evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que apresenta relação temporal com a administração do medicamento que torna uma relação causal improvável e em que outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes propiciam explicações plausíveis.
- ✓ **Condiciona**l: evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo uma reação adversa, sobre o qual

são necessários mais dados para avaliação adequada ou quando os dados adicionais estão sendo analisados.

- ✓ **Não classificável:** notificação que sugere uma reação adversa que não pode ser avaliada porque as informações são insuficientes ou contraditórias e que não pode ser completada ou verificada.

O método desenvolvido por Karch e Lasagna (1977), é baseado na determinação de algoritmos através de questões fechadas com respostas subdivididas, onde um medicamento específico pode causar reação suspeita. A limitação deste método deve-se ao fato que o evento é definido, somente quando há reexposição ao medicamento.

Em 1981, Naranjo formalizou alterações neste método que se tornou validado e com alta taxa de reprodutibilidade e confiabilidade, sendo atualmente um dos mais difundidos em publicações científicas para imputação da causalidade de uma RAM. A indicação da força da causalidade é atribuída mediante valores numéricos às respostas fornecidas (CAPUCHO; CARVALHO; CASSIANI, 2012; NARANJO et al., 1981).

1.4 Métodos de Identificação e Notificação de eventos adversos a medicamentos

A notificação de eventos adversos é um dos objetivos da área de ação 5 do Programa de Segurança do Paciente da OMS. Seja qual for a fonte de notificação em farmacovigilância, estas devem se apresentar com características para minimizar barreiras significativas que comprometam o processo de estabelecer a relação causal entre medicamento suspeito e reação adversa e a integração e análise dos dados para a produção de sinais de segurança (MOTA, 2017; WHO, 2018b).

O método mais difundido de coleta de informações sobre eventos adversos é a notificação voluntária, que é considerado um método passivo, não intervencionista gerador de hipóteses de sinais e de baixo custo. Sendo este, preferível para se iniciar um programa de farmacovigilância, independente se for local, regional, nacional ou internacional. As notificações podem ser realizadas por profissionais de saúde, pacientes e indústria farmacêutica diretamente aos centros de farmacovigilância e autoridades regulatórias, transportando informações sobre risco relativo a grupos,

fatores e questões clínicas relacionadas com o conhecimento das reações adversas graves (CAPUCHO; ARNAS; CASSIANI, 2013).

No Brasil em 2008, foram implementados os formulários de notificação de EAM e, desde então, o levantamento das mesmas mostrou um aumento no número de notificações. No período de 2014 a 2018, o número de notificações de EAM recebido pelo NOTIVISA aumentou de 8.898 para 13.362 notificações (ANVISA, 2019). Entretanto, a principal limitação da notificação voluntária é a subnotificação. Os notificadores alegam diversas dificuldades para realização da mesma, tais como: ausência de esclarecimentos sobre o que relatar, local para encaminhar as notificações, formulários elaborados de maneira desarmoniosa, entre outras. Além disso, nem sempre a qualidade das notificações são adequadas e há um desconhecimento do total de pacientes expostos a um dado medicamento, isso é fator limitante para estabelecer uma relação causal (CAPUCHO; ARNAS; CASSIANI, 2013).

É necessário estimular ou intensificar a notificação em unidades específicas, como hospitais e farmácias comunitárias fazendo com que ocorra uma elevação na quantidade de notificações voluntárias (MOTA, 2017).

De acordo com Françolin e colaboradores (2015), em estudo envolvendo 7 hospitais, que teve como objetivo avaliar ações de gerenciamento da segurança do paciente, todos os hospitais possuíam sistema interno de notificação de evento adverso, predominando a forma eletrônica. Foi evidenciada a existência da subnotificação. Embora tenham sido identificados vários aspectos positivos e relevantes nos processos de gerenciamento de riscos das instituições pesquisadas, o estudo indica a necessidade de implementação de medidas para uma cultura organizacional não punitiva, pois a vulnerabilidade indicada pelo estudo foi a incerteza dos colaboradores sofrerem penalidades frente as suas falhas, gerando subnotificação dos eventos adversos.

Um estudo realizado em um hospital de grande porte da região Sul do Brasil também averiguou subnotificações de eventos adversos, o que pode ser atribuído ao fato que o colaborador, ao notificar, deveria se identificar (LORENZINI et al., 2014).

Na tentativa de melhorar a identificação de eventos, outras estratégias foram desenvolvidas, entre elas o método de detecção de EAM por meio de rastreadores. O *Institute for Healthcare Improvement* (IHI), em 2000, formou um grupo chamado *Idealized Design of the Medication System*, com o objetivo de desenvolver um sistema

de medicação mais seguro e custo-efetivo. Foi formado por uma equipe de 30 profissionais, entre eles farmacêuticos (GRIFFIN FA; RESAR RK, 2009).

A partir de então, foi criada a metodologia *Trigger Tool for Measuring Adverse Drug Events*. Esta tem se mostrado como a alternativa válida e eficiente, pois o emprego de rastreadores estreitamente ligados aos eventos adversos permite identificar, examinar o tipo e a frequência dos mesmos e reduzi-los, garantindo melhor qualidade da assistência ao paciente (CANO, 2011; GRIFFIN FA; RESAR RK, 2009).

Inicialmente esta metodologia era voltada para EAM e com o tempo foi se aperfeiçoando e sendo possível sua utilização para as demais áreas, tais como procedimentos e hemoterapia. A lista de rastreadores sofre constante atualização, mediante a resposta dos resultados publicados (GRIFFIN FA; RESAR RK, 2009).

O rastreamento de eventos tem como objetivo a avaliação de serviços de saúde, possibilitando a monitorização da melhoria contínua, conforme as medidas de intervenção propostas para a Segurança do Paciente (LOPEZ, 2014; PARREIRA, 2016).

É realizado por uma revisão retrospectiva a partir de uma amostra aleatória de prontuários de pacientes, através da busca de *Triggers*, traduzido em português como rastreadores, sendo um indício para explorar minuciosamente os possíveis eventos adversos (LOPEZ, 2014).

Adicionalmente, esta metodologia possui 6 módulos para cada área a ser estudada de diferentes rastreadores (GRIFFIN FA; RESAR RK, 2009). São eles:

- A: módulo cuidado
- B: módulo de medicamentos (Quadro 1)
- C: módulo cirúrgico
- D: módulo de cuidado intensivo
- E: módulo de assistência perinatal
- F: módulo de departamento de emergência

Os rastreadores sinalizam algum evento adverso, como exemplo, o uso de antieméticos, que quando prescritos podem indicar um caso de êmese resultante do uso de algum medicamento; como também o uso de naloxona usada para antagonizar efeitos tóxicos ocasionados pelo uso de analgésicos opióides. Um EAM pode também ser sinalizado por meio de exames laboratoriais, como exemplo: o coagulograma que

pode indicar hemorragia causada por eventos adversos de fármacos utilizados em distúrbios de coagulação. Do mesmo modo, o baixo nível de glicose (<50mg/dL) indica um evento adverso por uso de insulina ou antidiabéticos orais (VALERIANO; COMARELLA, 2016). Uma das populações mais susceptíveis aos EAM são os pacientes hospitalizados, visto que, durante seu tratamento o uso de medicamentos é frequente bem como a polifarmácia (CANO, 2011).

Quadro 1 - Rastreadores para eventos adversos - módulo medicamento (B)

<u>RASTREADORES</u>
M 1 - Exame positivo para <i>C. difficile</i> nas fezes
M 2 - Tempo de tromboplastina parcialmente ativado (TTP) > 100 segundos
M 3 - Razão Normalizadora Internacional (INR) > 6
M 4 - Glicemia < 50mg/dL
M 5 - Elevação da creatinina sérica 2 vezes o valor normal
M 6 – Administração de Vitamina K
M 7 - Difenitramina
M 8 - Flumazenil
M 9 - Naloxona
M 10 - Antiemético (droperidol, ondansetrona, prometazina, hidroxizina, trimetobenzamida, proclorperazida ou metoclopramida)
M 11 - Sedação excessiva, hipotensão
M 12 - Suspensão abrupta do medicamento
M 13 – Outros (rastreadores para EA de fármacos detectados, mas não relacionados aos listados anteriormente)

Fonte: Griffin, F.A; Resar, R.K, 2009.

Rozich e colaboradores (2003) foram os primeiros a usar o método de rastreadores realizando a revisão manual de prontuários, com isso é possível diminuir o custo do uso do método e aumentar a aplicabilidade em sistemas de saúde. Além disso, esta metodologia, quando comparada às notificações voluntárias, aumenta em 50 vezes o potencial de detecção de eventos adversos (CLASSEN et al., 2011).

Um estudo realizado no período de 2009 a 2012 utilizando a metodologia *Trigger Tool*, verificou que a taxa de detecção de eventos adversos aumentou consideravelmente de 21,1 para 42,8 eventos por 1.000 pacientes dia. Esta alteração foi concordante com uma melhoria na taxa de detecção de eventos adversos por 100 internações (de 43,7 para 80,0), bem como um aumento na taxa de detecção de proporção de pacientes que sofrem eventos adversos (de 24,4% para 42,5%) (HOFFMANN-VÖLKL et al., 2018).

Outro estudo realizou a comparação entre a metodologia *Trigger Tool* com o sistema de notificações voluntárias, onde os rastreadores foram 19 vezes mais sensíveis que o sistema de notificações voluntárias no processo de avaliação de eventos adversos (KURUTKAN et al., 2015).

1.5 Panorama das Doenças Infecciosas e os possíveis eventos adversos aos tratamentos

Num ambiente urbano em rápida transformação, alguns fatores levam a alteração da ocorrência de agravos à saúde, sejam eles agravos infecciosos, doenças não transmissíveis, ou mesmo, danos relacionados à saúde ambiental. As condições de vida da população são influenciadas por fatores de natureza ambiental, demográfica, sociocultural, econômica e política (SEGURADO; CASSENOTE; LUNA, 2016).

As doenças infecciosas e parasitárias (DIP) inspiram desafios, pois configuram um quadro complexo que afeta uma parcela significativa da população (MATHERS et al., 2008). Visto que, interromper um ou mais ciclos da cadeia epidemiológica dos agentes causadores das DIP é o grande desafio para atingir seu controle (HORTA, 2011). A mortalidade por DIP em 1930 era responsável por 45,7% de todos os óbitos do país, em 1980 esse percentual era de 9,3% e, no ano de 2006, já se encontrava em 4,9%. Por sua vez, as internações por esse grupo de doenças, entre 1980 e 1990, contribuíam com cerca de 10% do total de internações do país e, no período de 2000 a 2007, ainda se mantinham em torno de 8,44% (BRASIL; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017).

As doenças infecciosas e parasitárias podem ser causadas pelos seguintes mecanismos: invasão e destruição dos tecidos por ação mecânica, por reação inflamatória ou por ação de substâncias líticas (lisinas); ação de toxinas específicas,

elaboradas pelos germes infectantes ou parasitos, capazes de causar danos locais e/ou à distância nas células dos hospedeiros; indução de reação de hipersensibilidade com resposta imune do hospedeiro capaz de produzir lesões em suas próprias células e tecidos (INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE, 2018).

Qualquer paciente com suspeita de uma doença infecciosa ou parasitária deve ser investigado quanto a evidências clínicas, epidemiológicas e laboratoriais. As principais DIP são: HIV/aids (*Acquired Immunodeficiency Acquired*; AIDS), Tuberculose, Malária, Hepatites e Micoses Sistêmicas. Sendo estas, responsáveis por um terço de mortalidade em geral no mundo. A vigilância epidemiológica nas DIP destina-se a tomada de decisões na prevenção e controle de doenças, fornecendo informações para o planejamento, organização e operacionalização dos serviços de saúde (SILVA; FERREIRA, 2006).

No cenário das DIP, destaca-se a infecção pelo HIV que desde o seu surgimento, há mais de trinta anos, se tornou a maior causa de morte por doença infecciosa devido a sua gravidade, sendo considerado uma pandemia. Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), globalmente cerca de 1,7 milhão de pessoas foram infectadas pelo HIV e 770 mil óbitos relacionados ao HIV ocorreram no ano de 2018. Neste cenário, a UNAIDS criou a meta 90-90-90 a fim de acelerar a resposta rumo ao marco consensuado que é: até 2020, 90% de todas as pessoas vivendo com HIV saberão que têm o vírus; até 2020, 90% de todas as pessoas com infecção pelo HIV diagnosticada receberão terapia antirretroviral ininterruptamente; até 2020, 90% de todas as pessoas recebendo terapia antirretroviral terão supressão viral. Quando esta meta tríplice for alcançada, pelo menos 73% de todas as pessoas vivendo com HIV no mundo todo terão supressão viral – um número dois a três vezes maior que as atuais estimativas aproximadas de supressão viral (UNAIDS, 2019).

A infecção pelo HIV e a Aids fazem parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças (Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016); assim, os casos de infecção pelo HIV ou de Aids devem ser reportados às autoridades de saúde. Segundo dados do Ministério da Saúde (2020), 966.058 mil notificações foram realizadas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no período de 1980 a 2019, de indivíduos infectados pelo HIV, .Em relação aos óbitos, foram

registrados 247.460 no período compreendido entre 1996 a 2016 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015a, 2018b).

Desde o descobrimento do primeiro caso, inúmeras mudanças vêm ocorrendo para prevenir o indivíduo das condições que envolvem infecção ao HIV. O tratamento antirretroviral de alta eficácia (TAR) foi implementado no Brasil em 1996, resultando em um aumento da sobrevivência dos pacientes, mediante reconstrução das funções do sistema imunológico e redução de doenças secundárias e, conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. O Brasil é um dos países que disponibiliza, integralmente, a assistência ao paciente com Aids através do SUS (BRAZIL; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017).

Mudanças de TARV, não adesão, abandono e falha no tratamento estão diretamente associados a EAM em pacientes diagnosticados com HIV (RAMOS et al., 2018).

Ramos e colaboradores (2018), realizaram estudo em um hospital de referência em infectologia no Rio de Janeiro sendo foi possível analisar um total de 186 prescrições de pacientes com HIV gravemente enfermos, onde 9% apresentaram EAM devido a interações medicamentosas, incluindo falhas terapêuticas e afetando 26% desta população.

Na Nicarágua esta população apresentou notificações de RAM 6,45% inferiores, quando comparados a países desenvolvidos e em desenvolvimento. É importante considerar e interpretar a periodicidade das RAM nesta população, visto que suas consequências são significativas (LORÍO et al., 2014).

Outra doença infecciosa que atinge a população brasileira é a tuberculose, a qual afeta todos os grupos etários, com maior predomínio nos indivíduos economicamente ativos (15 - 54 anos) e do sexo masculino (BRAZIL; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, 2017). Acomete principalmente o pulmão, sendo que uma das formas mais graves é a tuberculose miliar, que caracteriza um quadro tóxico infeccioso importante com grande risco de meningite. De acordo com a OMS, estima-se que um terço da população mundial esteja infectada com o bacilo causador da doença, e que em 2018 cerca de 10 milhões de pessoas adoeceram por tuberculose e 1,5 milhão de óbitos. O tratamento da tuberculose deve ser feito em regime ambulatorial, supervisionado, no serviço de saúde mais próximo da residência do doente. A principal estratégia do modelo de atenção ao paciente com tuberculose é o Tratamento Diretamente Observado (TDO),

sendo um fator essencial para se promover o real e efetivo controle da tuberculose. O TDO visa o aumento da cura, reduzindo-se o risco de transmissão da doença na comunidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Alguns pacientes durante o tratamento apresentam reações adversas significativas que implicam a interrupção ou alteração do tratamento, são eles: neurite óptica, hepatotoxicidade, trombocitopenia, anemia hemolítica entre outros (SILVA; FERREIRA, 2006). Damasceno e colaboradores (2013), puderam verificar que 41,5% dos 176 pacientes de uma unidade de saúde em Manguinhos, Rio de Janeiro, desenvolveram uma ou mais reações adversas a medicamentos anti-tuberculose. Destes, 4,1% tiveram que suspender o tratamento devido às reações adversas e 24,4% abandonaram o tratamento.

Em seu estudo, Gholami e colaboradores(2005), afirmam que a classe dos agentes anti-infecciosos foi a classe associada ao maior número de reações adversas, sendo que o fígado e sistema biliar foram os mais afetados (40%).

Saavedra e colaboradores(2016) identificaram RAM entre pacientes adultos atendidos pela equipe de infectologia da Universidade de Brasília no período de março de 2013 à março de 2014, onde identificaram 22 suspeitas de RAM em 11,5% dos pacientes.

Os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos entre os pacientes hospitalizados, e contribuem para a frequência de eventos adversos observada nestes pacientes. Estudo nos EUA demonstrou que um em cada cinco pacientes que usam antibióticos são atendidos em emergências devido a eventos adversos. De todas as visitas médicas de emergência, 19,3% eram relacionadas a EAM, com associação direta aos antibióticos (SHEHAB et al., 2008).

Um estudo em hospital terciário brasileiro mostrou incidência de 11,5% de EAM em pacientes hospitalizados com DIP; a maior parte dos eventos (72%) associados a fármacos anti-infecciosos. Estas estimativas foram obtidas utilizando estratégias combinadas de notificação e pesquisa em registros médicos (SAAVEDRA et al., 2016).

Eventos adversos podem resultar em hospitalização prolongada, deficiência no momento da alta, óbito e custos financeiros adicionais. Nos EUA, no final dos anos 90, os custos nacionais estimados eram entre \$37,6 bilhões e \$50 bilhões de dólares ao ano, estes relacionados aos erros assistenciais preveníveis (INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON QUALITY OF HEALTH CARE IN AMERICA, 2000).

Os custos globais com saúde nos EUA e Nova Zelândia, 30% são determinados pelas falhas e erros assistenciais (BROWN et al., 2002; NIHCM, 2018).

Estes dados reforçam a importância da implementação de ações para reduzir a frequência de erros e falhas nos processos garantindo assim a segurança na assistência farmacêutica.

1.6 Farmácia Clínica e Farmacovigilância no INI

A farmácia do Centro Hospitalar do INI conta com seis farmacêuticos, sendo cinco plantonistas e um farmacêutico clínico diarista. O serviço funciona 24 horas por dia, todos os dias da semana. As prescrições são realizadas via sistema informatizado, impressas em duas vias diariamente, com validade para 24 horas, e podem sofrer modificações ao longo deste período. O sistema de distribuição é misto, sendo coletivo para líquidos orais, soluções e pomadas, e individualizado para sólidos orais e injetáveis. O farmacêutico plantonista realiza a análise das prescrições, controle de estoque, coordena o fracionamento dos medicamentos orais e injetáveis, realiza separação e dispensação de medicamentos para os pacientes internados nas 24 horas. Além disso, este participa das reuniões do Plano Terapêutico Singular (PTS), que ocorre três vezes na semana, que tem por objetivo discutir de maneira multidisciplinar condutas terapêuticas para cada nova internação hospitalar, onde são observados cinco pontos fundamentais: o diagnóstico, a definição de objetivos, a distribuição de tarefas e prazos, a coordenação e negociação com o usuário e a reavaliação após o tratamento.

As atividades de farmácia clínica começaram a ser desenvolvidas em 2015, somente no CTI. O farmacêutico clínico analisa diariamente as prescrições do CTI e avalia parâmetros que possam contribuir para a melhoria da farmacoterapia dos pacientes admitidos no setor, que incluem: dose e posologia dos medicamentos prescritos, interações medicamentosas graves e contraindicadas, incompatibilidades físico-químicas das misturas intravenosas, reconstituição, diluição e infusão de medicamentos, manifestação de possíveis reações adversas a medicamentos (RAM). Qualquer sugestão que possa ser colocada para a equipe do CTI, é levado para o *round* multidisciplinar, que ocorre diariamente. As sugestões realizadas são quantificadas mensalmente e enviadas para a chefia do serviço.

O Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) do INI, conta com uma equipe multiprofissional, que atua promovendo ações para a gestão do risco no serviço de saúde e na promoção da cultura de segurança do paciente, implantando protocolos de segurança do paciente e realizando o monitoramento de indicadores; também recebem notificações dos eventos adversos decorrentes da prestação no serviço de saúde. As notificações chegam ao serviço de maneira voluntária, através do preenchimento do formulário de notificações que está disponível em todos os setores da instituição, funcionando como um sinalizador na identificação do que levou a ocorrência dos erros e reações, e quais falhas ocorridas no processo.

2 JUSTIFICATIVA

Promover a saúde sem gerar danos é a principal atribuição da segurança do paciente, que visa qualidade no cuidado isenta de falhas e riscos (Coimbra JAH, Cassiani SHB, 2001).

A maior parte dos pacientes hospitalizados são polimedicados, o que os torna mais susceptíveis a desenvolverem eventos adversos (Ponte, 2013).

A adoção de um sistema de farmacovigilância nas instituições hospitalares contribui com a qualidade do cuidado e com a segurança do paciente, bem como o uso adequado dos medicamentos. A implantação deste sistema não apenas identifica o evento adverso, mas também gerencia o evento adverso em sua totalidade com a finalidade de solucionar e/ou minimizar o risco identificado (Ponte, 2013).

A notificação voluntária é um dos métodos para identificar os eventos adversos. Profissionais de saúde e pacientes reportam as notificações à ANVISA, mediante um cadastro e preenchimento de um formulário com os dados do evento; porém a subnotificação é a principal limitação deste método. Consequentemente, surgiu a necessidade de outros métodos de maior efetividade na identificação dos eventos adversos.

A metodologia de busca ativa de eventos adversos a medicamentos com auxílio de rastreadores (*Trigger Tool*), é estratégia complementar aos estudos prospectivos e às notificações espontâneas. O método tem se mostrado eficaz para identificar e quantificar estes eventos para que novas ações sejam tomadas a fim de garantir qualidade nos serviços em saúde e a segurança do paciente (Resar *et al.*, 2003).

De acordo com a *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), rastreadores específicos deveriam ser desenvolvidos para populações específicas. No cenário das doenças infecciosas e parasitárias não há estudos específicos de rastreadores para quantificar eventos adversos a medicamentos.

O INI faz parte da Rede de Hospitais Sentinela da ANVISA, que subsidia o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária com a notificação de eventos adversos e queixas técnicas ligadas ao uso de produtos para a saúde, medicamentos, sangue e hemoderivados. Desta forma, o desenvolvimento de método dos rastreadores de eventos adversos proposto no presente estudo pretende contribuir com as medidas de segurança do paciente no INI e outras instituições afins.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a viabilidade do uso da lista de rastreadores para detecção de eventos adversos a medicamentos em uma Unidade de Referência em Infectologia no município do Rio de Janeiro.

3.2 Objetivos específicos

- Analisar a lista original de rastreadores de EAM do *Institute of Health Improvement*, a fim de ser adaptada à realidade local;
- Testar a lista de rastreadores em uma amostra de prontuários;
- Avaliar o desempenho dos rastreadores na detecção de EAM;
- Descrever os EAM segundo as características dos pacientes da amostra;
- Identificar os medicamentos envolvidos nos EAM;
- Caracterizar os EAM quanto ao sistema órgão afetado, causalidade e grau de dano ao paciente.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho e Local do Estudo

Estudo retrospectivo a partir da revisão de prontuários e prescrições de pacientes adultos internados no ano de 2017.

O estudo foi realizado no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), que é uma unidade da Fiocruz voltada para a pesquisa clínica, ensino, serviços de referência e assistência em doenças infecciosas. O hospital possui 30 leitos, destes, 4 são do Centro de Terapia Intensiva (CTI).

4.2 População do estudo

A população do estudo foi composta por pacientes, internados na enfermaria do Centro Hospitalar do INI no ano de 2017.

4.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo pacientes, com 18 anos ou mais, de ambos os sexos, admitidos na enfermaria do Centro Hospitalar do INI no ano de 2017. Foram excluídos os pacientes com tempo de internação igual ou menor de 48 horas e pacientes que permaneceram todo o período de internação no centro de terapia intensiva (CTI).

Caso o paciente estivesse internado na enfermaria e depois fosse transferido para o CTI, foi avaliado somente seu período na enfermaria. Os pacientes de CTI possuem perfil de gravidade distinta daqueles que estão na enfermaria, por isto não foram considerados neste estudo.

4.2.2 Amostra

Uma amostra aleatória simples foi selecionada, tendo como base a lista das internações de 2017 fornecida pelo Serviço de Documentação do Paciente do INI e

elegíveis segundo os critérios de inclusão e exclusão adotados. Para o cálculo do tamanho da amostra foi considerada a fórmula e os parâmetros abaixo (LOZANA, J. A, 1997):

$$n \geq \frac{P * Q * z_{\alpha}^2}{(N * d^2 + P * Q * z_{\alpha}^2)}$$

Os parâmetros integrantes da fórmula utilizada representam:

- n – tamanho mínimo da amostra
- N – tamanho da população internada em 2017
- z_{α} – margem de erro (para o nível de confiança de 95%, $z_{\alpha} = 1,96$)
- d – precisão absoluta desejada ($d = 0,05$)
- PQ – variância da proporção de eventos na população, onde: P é a proporção da população com EAM ($P = 0,15$), estimativa encontrada na metanálise de Martins e colaboradores (2014), e Q é igual a $1 - P$ ($Q = 0,85$)

Considerando-se que em 2017 ocorreu um total de 598 internações e excluindo-se as repetições de prontuários (136 reinternações) no período, estimou-se uma amostra de 136 prontuários onde foram avaliadas as primeiras internações de 136 pacientes.

4.3 Materiais, Procedimentos e Técnicas

O presente estudo utilizou o método de detecção de EAM desenhado pelo *Institute for Healthcare Improvement* (IHI), adaptado para a realidade do INI. O IHI é uma organização sem fins lucrativos criada com o objetivo de aprimorar a qualidade da assistência e da segurança do paciente. O instituto considera que o uso dos critérios de rastreadores de eventos adversos é um método eficaz e aplicável nas instituições de saúde.

As seguintes etapas foram realizadas:

- ✓ Em uma fase preliminar, foi realizada a seleção dos rastreadores que foram utilizados na identificação dos EAM. A seleção foi feita por equipe multiprofissional (médico, enfermeiro, farmacêutico na assistência aos pacientes da enfermaria do INI) a partir dos 13 rastreadores propostos

pelo IHI (Quadro 1)(GRIFFIN FA; RESAR RK, 2009). Sendo considerada a aplicabilidade à realidade local, as características da população atendida no INI, os medicamentos padronizados e os exames laboratoriais disponíveis no hospital.

- ✓ Uma vez definidos os rastreadores, foi realizada busca dos mesmos nas prescrições de medicamentos, nos resultados dos exames laboratoriais, evoluções médicas e da enfermagem. Os prontuários que continham um ou mais rastreadores foram revisados, descartando os casos não relacionados a EAM considerando relação temporal e propriedades farmacológicas plausíveis e condição clínica do paciente. Os identificados como sugestivos de EAM foram discutidos em reunião de consenso de especialistas (com composição mínima de um médico, um enfermeiro e um farmacêutico atuantes na enfermaria do hospital) para o diagnóstico dos EAM.

As avaliações em consenso de especialistas foram apoiadas pela consulta da literatura disponível em bases de dados de informações sobre medicamentos, como Micromedex[®] e Meyler's[®], bem como pela análise prévia dos EAM pelo algoritmo de Naranjo (1981).

O consenso avaliou a associação entre os medicamentos previamente utilizados e o evento, bem como a ocorrência de interação medicamentosa, verificando a possível relação entre o evento e a condição clínica do paciente.

Os EAM confirmados em consenso foram classificados de acordo com o sistema órgão afetado pelo *Medical Dictionary for Regulatory Activities* – MeDDRA, e também de acordo com o grau de dano pela escala NCCMERP, nas seguintes categorias: E= dano temporário ao paciente e exigiu intervenção; F= dano temporário ao paciente e internação inicial ou prolongada; G= dano permanente ao paciente; H= dano que exigiu intervenção para preservar a vida; I= dano que pode ter contribuído para ou resultou na morte do paciente (INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 2018; NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES, 2017). Os EAM foram ainda classificados segundo sua associação com os fármacos pelo algoritmo de Naranjo. Esse é composto por 10 questões objetivas

com atribuição de pontos, que ao final são somados tornando-se possível classificar o evento em: definido, provável, possível ou duvidoso (Anexo 2).

4.4 Coleta de dados

A coleta foi realizada por duas farmacêuticas (pesquisadora principal e estagiária de capacitação), previamente treinadas, que coletaram os dados nos prontuários dos pacientes com auxílio de um formulário elaborado e padronizado para a pesquisa (Apêndice 1), que foi pré-testado em 15 prontuários escolhidos aleatoriamente.

As variáveis selecionadas foram:

1) variável resposta: EAM;

2) variáveis explicativas: sóciodemográficas e clínicas: sexo ao nascer, idade, estado civil, cor da pele, idade, diagnóstico principal, comorbidades, tempo de internação, número de medicamentos utilizados na internação e medicamentos suspeitos do EAM.

A coleta de dados teve início pelo acesso eletrônico no sistema informatizado do INI (SIPEC), com extração dos dados sociodemográficos e de internação do paciente.

A busca dos rastreadores, foi iniciada nas prescrições ao longo do período de internação. Além dos rastreadores, foram registrados todos os medicamentos utilizados no período. Informações sobre suspensão abrupta, uso de medicamento prescrito “se necessário” (SOS) ou “a critério médico” foram confirmadas nas evoluções clínicas. Em seguida, foram revistos os resultados dos exames laboratoriais e por fim, a evolução clínica da equipe médica e da enfermagem. As evoluções foram fonte também para as informações sobre comorbidade e descrição do evento adverso.

4.5 Análise de dados

Foi realizada análise descritiva dos dados. As variáveis contínuas foram expressas pela mediana e intervalo interquartil e as categóricas por frequência absoluta e relativa. Os testes *Mann Whitney*, Qui-quadrado e teste exato de *Fisher* foram realizados, quando pertinente.

A análise do desempenho dos rastreadores foi realizada pelo seguinte cálculo:

- 1) Divisão do número de registros de cada rastreador pelo total de prontuários avaliados, multiplicado por 100;
- 2) Divisão do número de EAM identificados pelos rastreadores pelo total de prontuários avaliados, multiplicado por 100;
- 3) Divisão de (2) por (1), multiplicado por 100. Esse último é uma proporção que define o rendimento do rastreador e expressa, em valores relativos, o potencial de cada um deles para identificar EAM.

Os seguintes indicadores de frequência de EAM foram calculados: incidência de pacientes com EAM (número de pacientes com pelo menos um EAM / número total de pacientes internados); taxa de EAM por 100 pacientes (número de EAM / número total de pacientes internados); taxa de EAM por 1000 pacientes-dia (número de EAM / soma dos dias de internação em todas as internações de estudo).

Os programas EpiData 3.1 e R versão 2.14 foram utilizados para a entrada e análise dos dados.

4.6 Aspectos Éticos

O presente estudo foi realizado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 466/12 do Conselho Nacional de saúde). Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INI – CAEE: 02111018.0.0000.5262, número do parecer: 3.059.012 (Anexo 2).

5 RESULTADOS

5.1 Seleção e adaptação dos rastreadores de eventos adversos a medicamentos à realidade local

Da lista original com treze rastreadores propostos pelo IHI, nove foram mantidos, três adaptados, cinco foram adicionados. O rastreador "Outros" foi substituído pelos cinco novos rastreadores propostos (Quadro 2).

O rastreador "*Clostridium difficile* positivo para exame nas fezes" foi substituído por "uso de Metronidazol" considerando que o exame é raramente realizado na instituição, mas há prática da prescrição do medicamento para as possíveis infecções por *C. difficile*. Para o rastreador "uso de difenidramina" houve a substituição por "uso de dexclorfeniramina", uma vez que o último (de mesma classe farmacológica) é o padronizado na instituição. Também considerando à padronização de medicamentos na instituição, o rastreador "uso de antieméticos: droperidol, ondansetrona, prometazina, hidroxizine, metoclopramida, trimetobenzamida ou proclorperazida" foi ajustado para "uso dos antieméticos: ondansetrona, bromoprida e metoclopramida".

Cinco rastreadores foram incorporados à lista após análise da equipe multiprofissional: o rastreador "uso de haloperidol injetável", foi inserido a fim de detectar eventos relacionados a *delirium*; já o rastreador "uso de metilprednisolona", foi incluído com o intuito de identificar condições alérgicas graves ou incapacitantes não responsivas ao tratamento convencional; para a identificação dos eventos de hiperpotassemia, foi incluído o rastreador "uso de poliestirenosulfonato de cálcio"; o rastreador "Infusão de eletrólitos (K^+ e Mg^{2+})" sinaliza eventos de hipomagnesemia e hipopotassemia, como exemplo nos casos, em que estes são exauridos por diuréticos, diarreia intensa, doenças renais e por intoxicação medicamentosa; por fim o rastreador "Glicemia 300mg/dL (duas medidas em 24hs) ou 200mg/dL (três medidas em 24hs)" para indicar eventos de hiperglicemia.

Quadro 2 - Lista de rastreadores proposta pelo IHI e adaptação à realidade local (continua).

Rastreador IHI	Rastreadores após ajuste local	Racionalidade	Local de Busca
Exame positivo para <i>Clostridium difficile</i> nas fezes	Uso de Metronidazol	Exposição a antibióticos está associada à infecção por <i>C.difficile</i>	Prescrição médica Evolução Clínica
Uso de Difenidramina	Uso de Dexclorfeniramina	O uso de anti-histamínicos pode indicar um processo alérgico por medicamentos.	Prescrição médica Evolução Clínica
Uso de Flumazenil	Mantido	Antagonista dos efeitos hipnóticos, sedativos e da inibição psicomotora provocados pelos benzodiazepínicos.	Prescrição médica Relatório de enfermagem Evolução clínica
Uso de Naloxona	Mantido	Antagonista de opióides. Utilizado em super dosagem.	Prescrição médica Relatório de enfermagem Evolução clínica
Uso de Antieméticos: Droperidol, Ondansetrona, Prometazina, Hidroxizine, Metoclopramida, Trimetobenzamida ou Proclorperazina	Uso de Antiemético (ondansetrona, bromoprida ou metoclopramida)	Náuseas e vômitos induzidos por vários medicamentos	Prescrição médica Relatório de enfermagem Evolução clínica
-	Uso de Haloperidol injetável	Deteção de eventos relacionados a alucinação	Prescrição médica Relatório de enfermagem Evolução clínica
-	Uso de Metilprednisolona	Identifica condições alérgicas graves ou incapacitantes não responsivas ao tratamento convencional	Prescrição médica Evolução clínica

Rastreador IHI	Rastreadores após ajuste local	Racionalidade	Local de Busca
-	Uso de Poliestirenosulfonato de cálcio	Uso em eventos de hiperpotassemia	Prescrição médica Evolução clínica
Administração de vitamina K	Mantido	Uso em casos de sangramento induzidos por medicamentos	Prescrição médica Evolução clínica
-	Infusão de eletrólitos (K ⁺ e Mg ²⁺)	Uso em eventos de hipomagnesemia e hipopotassemia	Prescrição médica Evolução clínica
*TTP > 100 segundos	Mantido	Relacionado ao uso de anticoagulantes	Exame laboratorial
*INR >6	Mantido	Controle da dose de anticoagulante	Exame laboratorial
Elevação de creatinina sérica duas vezes o valor normal	Mantido	Insuficiência renal ou nefrotoxicidade	Exame laboratorial
Glicemia < 50mg/dL	Mantido	Eventos de hipoglicemia relacionados a insulina ou hipoglicemiantes orais	Evolução da enfermagem Exame laboratorial
-	Definição local: Glicemia > 300mg/dL (duas medidas em 24hs) ou 200mg/dL (três medidas em 24hs)	Eventos de hiperglicemia relacionados a medicamentos como corticosteroides, antirretrovirais	Evolução da enfermagem Evolução clínica
Sedação excessiva, hipotensão	Mantido	Paciente que ficou muito sedado; fez hipotensão; letargia ou queda induzido por medicamento.	Evolução da enfermagem Evolução clínica

Rastreador IHI	Rastreadores após ajuste local	Racionalidade	Local de Busca
Suspensão abrupta do medicamento	Mantido	Interrupção atípica	Evolução clínica
Outros (rastreadores para EA de fármacos detectados, mas não relacionados aos listados anteriormente)	Substituído pelos novos rastreadores propostos	-	-

*TTP= tempo de tromboplastina parcial ativado. *INR= razão de normatização internacional. Fonte: Própria do autor, 2017

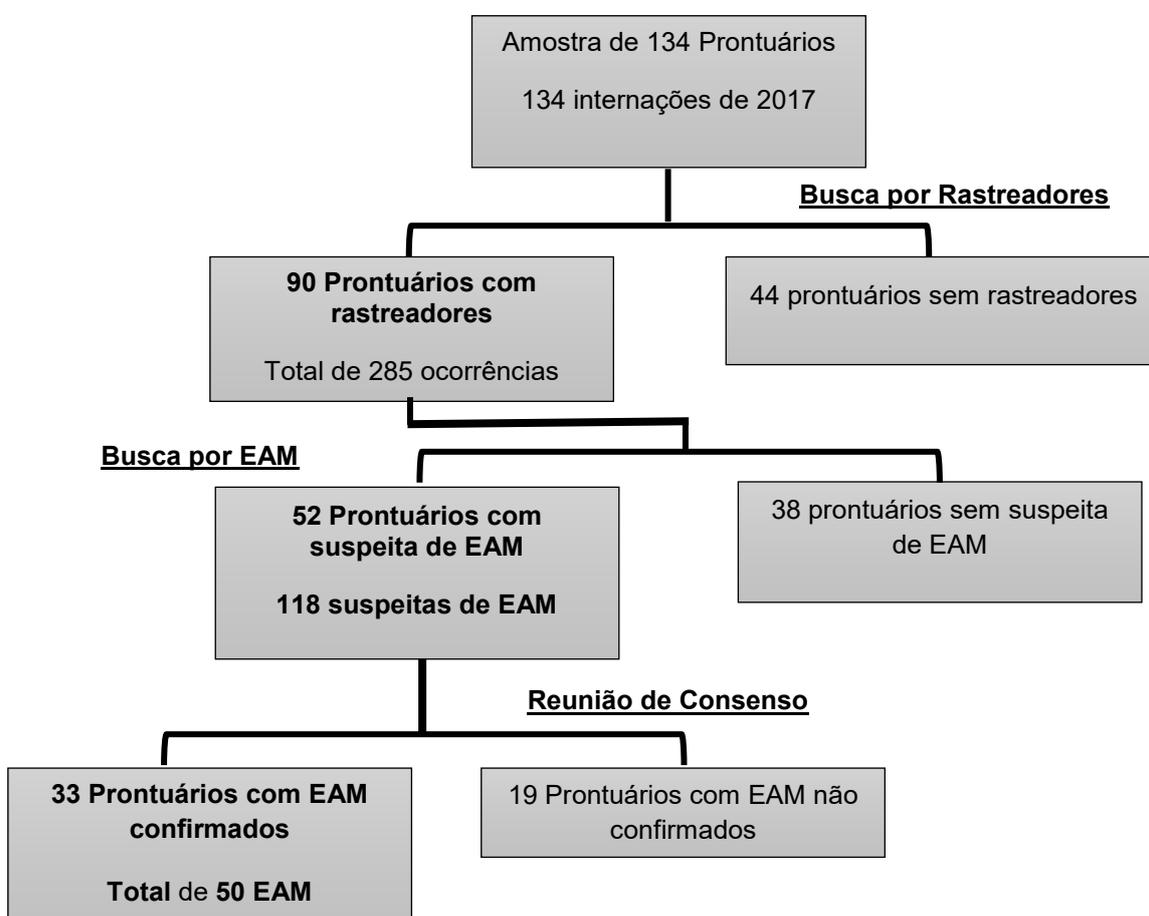
5.2 Aplicação da lista de Rastreadores e Busca de Eventos Adversos a Medicamentos

A lista de rastreadores adaptada foi aplicada a 134 prontuários de pacientes hospitalizados em 2017, selecionados aleatoriamente. Do tamanho amostral calculado inicialmente (136), ocorreram 2 perdas que não puderam ser repostas na amostra em consequência de divergências de informações entre a lista de internações e as contidas nos prontuários.

Do total de prontuários analisados, 90 apresentaram pelo menos um rastreador. Destes, 52 foram selecionados para análise do consenso de especialistas.

Dos 52 prontuários analisados pelos especialistas, 33 apresentaram EAM confirmados por consenso, sendo identificados 50 EAM (Figura 4).

Figura 4: Fluxograma representativo das etapas de identificação de eventos adversos a medicamentos (EAM) por rastreadores em prontuários de pacientes de um hospital de referência em infectologia no Rio de Janeiro, 2017.



5.3 Desempenho dos rastreadores na identificação dos eventos adversos a medicamentos

Um total de 285 ocorrências de rastreadores foram identificadas nos 134 prontuários analisados, com mediana de um rastreador por prontuário (IIQ: 0-3). Os três rastreadores identificados com maior frequência foram: “suspensão abrupta do medicamento” (33%); “uso de antiemético” (19,6%) e “sedação excessiva/hipotensão” (14%). Os rastreadores “uso de flumazenil” e “uso de naloxona” não foram encontrados nas buscas dos prontuários da amostra (Tabela 1).

Tabela 1 – Rastreadores encontrados em prontuários de pacientes hospitalizados no ano 2017 em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro.

RASTREADORES	FREQUÊNCIA	
	N	%
Suspensão abrupta do medicamento	94	33
Uso de Antiemético	56	19,6
Sedação excessiva, hipotensão	40	14
Infusão de eletrólitos	33	11,6
Elevação de creatinina sérica duas vezes o valor normal	15	5,3
Glicemia < 50mg/dL	10	3,5
Uso de Dexclorfeniramina	10	3,5
Uso de Metronidazol	9	3,2
Uso de Poliestirenosulfonato de cálcio	6	2,1
Uso de Haloperidol injetável	5	1,8
Uso de Metilprednisolona	2	0,7
Glicemia >300mg/dL (duas medidas em 24hs) ou 200mg/dL (três medidas em 24hs)	2	0,7
Uso de Vitamina K	1	0,4
*TTP >100 segundos	1	0,4
*INR >6	1	0,4
Uso de Flumazenil	0	0
Uso de Naloxona	0	0
Total	285	100%

*TTP= tempo de tromboplastina parcial ativado. *INR= razão de normatização internacional.

Fonte: Própria do autor, 2017

Em cada 100 internações, o rastreador “suspensão abrupta do medicamento” possibilitou a identificação de 13,4 EAM, já o rastreador “uso de antiemético” detectou 1,5 eventos e o rastreador “sedação excessiva, hipotensão” 2,2 eventos (Tabela 2).

O desempenho do rastreador e sua capacidade em apontar um EAM é sinalizada pelo cálculo do rendimento do mesmo. Foi possível observar que os rastreadores com os maiores rendimentos foram o “uso de dexclorfeniramina” (50,0%)

e “glicemia 300mg/dL (duas medidas em 24hs) ou 200mg/dL (três medidas em 24hs)” (50,0%), seguido de “uso de poliestirenosulfonato de cálcio” (33,3%) e “suspensão abrupta do medicamento” (19,1%). Nove dos 17 rastreadores utilizados não identificaram nenhum EAM na amostra estudada (Tabela 2).

Tabela 2 - Avaliação do desempenho dos rastreadores para identificação dos eventos adversos a medicamentos (EAM) em pacientes hospitalizados no ano de 2017, em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro (continua).

Rastreador	Rastreador por 100 prontuários (1)	EAM por 100 internações (2)	Rendimento relativo do rastreador (3)=(2)/(1)x100
Uso de Dexclorfeniramina	7,5	3,7	50,0
Glicemia >300mg/dL (duas medidas em 24hs) ou 200mg/dL (três medidas em 24hs)	1,5	0,7	50,0
Uso de Poliestirenosulfonato de cálcio	4,5	1,5	33,3
Suspensão abrupta do medicamento	70,1	13,4	19,1
Glicemia < 50mg/dL	7,5	0,7	10,0
Sedação excessiva, hipotensão	29,9	2,2	7,5
Uso de Antiemético (ondansetrona, bromoprida ou metoclopramida)	41,8	1,5	3,6
Infusão de eletrólitos (K ⁺ e Mg ²⁺)	24,6	0,7	3,0
Uso de Metronidazol	6,7	0,0	0,0
Uso de Haloperidol injetável	3,7	0,0	0,0
Uso de Metilprednisolona	1,5	0,0	0,0
Administração de vitamina K	0,7	0,0	0,0

Rastreador	Rastreador por 100 prontuários (1)	EAM por 100 internações (2)	Rendimento relativo do rastreador (3)=(2)/(1)x100
TTP >100 segundos	0,7	0,0	0,0
INR >6	0,7	0,0	0,0
Elevação de creatinina sérica duas vezes o valor normal	11,2	0,0	0,0

*TTP= tempo de tromboplastina parcial ativado. *INR= razão de normatização internacional.

Fonte: Própria do autor, 2017

5.4 Frequências dos Eventos Adversos a Medicamentos e Características da População Estudada

Dos 134 pacientes incluídos no estudo, 33 deles (24,6%) apresentaram um ou mais EAM durante a hospitalização, num total de 50 eventos. Taxas de 37 EAM por 100 pacientes e 23 EAM por 1000 pacientes/dia foram estimadas.

As características sócio-demográficas e clínicas da população estudada segundo a ocorrência de EAM estão apresentadas na Tabela 3.

A idade mediana dos pacientes incluídos foi 44,5 anos (IIQ: 33 - 60), variando entre 18 e 87 anos. Do total, 41% possuíam 50 anos ou mais na data da internação, 60,4% (81) são do sexo ao nascimento masculino e 46,6% declararam cor da pele parda. A proporção de pacientes com EAM segundo idade e sexo foi semelhante. Quase um terço (31%) dos pacientes que declararam cor da pele preta apresentaram EAM.

Um terço dos pacientes tiveram quatro diagnósticos principais na admissão: doenças causadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (18,7%), doença de chagas com comprometimento cardíaco (3,7%), tuberculose pulmonar (3%); pneumonia bacteriana não especificada (3%) e pneumocistose (3%). Outros diagnósticos principais foram registrados com frequências abaixo de 3% e estão detalhados no Anexo 2. Dentre os diagnósticos secundários registrados (132 prontuários), os de maior frequência foram: doenças causadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) não especificada (27,6%), seguida de doença de chagas com comprometimento cardíaco (3,7%). Nenhum EAM foi identificado nos pacientes com diagnóstico principal de tuberculose pulmonar e pneumocistose.

A presença de ao menos uma comorbidade foi registrada em 45,5% dos pacientes, sendo que um quinto dos mesmos apresentaram ao menos um EAM.

O tempo mediano de internação dos pacientes incluídos foi de 9 dias, variando de 3 a 95 dias. O tempo mediano de internação foi maior nos pacientes com EAM (14 vs 8 dias, $p=0,02902$).

Os motivos de alta hospitalar mais frequente, foi a melhora (85,1%), seguido de óbito (8,2%) e transferência (6,7%). Dos pacientes que foram a óbito, nenhum apresentou EAM.

Os pacientes com e sem EAM utilizaram mediana de 6,40 (IIQ: 4,8 - 8,5) e 6,61 (IIQ: 4,8 - 8,5) medicamentos, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3 – Características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes hospitalizados no ano de 2017 em um hospital de referência em infectologia no Rio de Janeiro, segundo a ocorrência de eventos adversos a medicamentos (EAM) (continua)

Variáveis	N (%)		Total
	Sem EAM	Com EAM	
	101(75,4%)	33 (24,6%)	134 (100%)
Sexo ao nascer			
Masculino	61(75,3%)	20(24,7%)	81(60,4%)
Feminino	40(75,5%)	13(24,5%)	53 (39,6%)
Faixa Etária			
18 a 30 anos	19(73,1%)	7(26,9%)	26(19,4%)
31 a 49 anos	38(71,7%)	15(28,3%)	53(39,6%)
50 anos ou mais	44(80%)	11(20%)	55(41%)
Cor da pele#			
Parda	46(74,2%)	16(25,8%)	62(46,6%)
Branca	35(83,3)	7(16,7%)	42(31,6%)
Preta	20(69%)	9(31%)	29(21,8%)
Diagnóstico principal (CID10)			
Doença pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) Não Especificada	21(84%)	4(16%)	25(18,7%)
Doença de Chagas (crônica) com comprometimento cardíaco	4(80%)	1(20%)	5(3,7%)
Tuberculose pulmonar	4(100%)	0 (0%)	4(3%)
Pneumonia bacteriana não especificada	3 (75%)	1 (25%)	4 (3%)

Variáveis	N (%)		
	Sem EAM 101(75,4%)	Com EAM 33 (24,6%)	Total 134 (100%)
Pneumocistose	4 (100%)	0 (0%)	4 (3%)
*Outros	65 (70,6%)	28 (29,4%)	92 (68,6%)
Comorbidades			
Não	53 (72,6%)	20 (27,4%)	73 (54,5%)
Sim	48 (78,7%)	13 (21,3%)	61(45,5%)
Motivo de Alta			
Melhora	84 (73,7%)	30 (26,3%)	114 (85,1%)
Óbito	11 (100%)	0 (0%)	11 (8,2%)
Transferência	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (6,7%)
Tempo de Internação [mediana, (IIQ**)]	8 (5 - 19)	14 (8 - 24)	9 (5 - 19)
Número de medicamentos utilizados [mediana (IIQ**)]	6,6 (4,8 - 8,4)	6,4 (4,8 - 8,5)	6,6 (4,8 – 8,5)

*Outros diagnósticos secundários são descritos no Anexo 2. **IIQ = intervalo interquartil. #Um paciente sem registro para cor da pele. **p=0,02902 (*Mann Whitney*)

Fonte: Própria do autor, 2017

5.5 Características dos eventos adversos a medicamentos identificados

Os EAM detectados estão apresentados na tabela 4. Trinta diferentes EAM foram identificados e associados a um ou mais medicamentos. A hipocalcemia foi o evento de maior frequência (14%) seguido de prurido (6%) e *rash* (6%) (tabela 4).

Segundo classificação do sistema-órgão afetado (classificação MedDRA), os EAM que afetaram o metabolismo e nutrição foram os mais frequentes (26%), seguidos daqueles que acometeram os tecidos cutâneos e subcutâneos (14%) e o sistema nervoso (8%) (tabela 5).

Tabela 4 – Medicamentos suspeitos, envolvidos com eventos adversos a medicamentos encontrados em pacientes hospitalizados no ano de 2017, em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro (continua).

EAM	N (%)	Medicamento (s) Suspeito (s)
Hipocalemia	7 (14%)	Anfotericina B; Anfotericina B Complexo Lipídico; Poliestirenosulfonato de cálcio; Furosemida
Prurido	3 (6%)	Aciclovir; Etambutol; Clindamicina
Rash	3 (6%)	Ácido acetilsalicílico; Sulfametoxazol + trimetoprima; Pirazinamida
Calafrio	2 (4%)	Anfotericina B
Piora da função renal	2 (4%)	Furosemida; Anfotericina B
Elevação da creatinina	2 (4%)	Anfotericina B
Hipercalemia	2 (4%)	Enalapril e espironolactona; Captopril e espironolactona;
Hipoglicemia	2 (4%)	Insulina NPH; insulina regular e glicose (glicoinsulina)
Hipotensão	2 (4%)	Dexmedetomidina; espironolactona e hidroclorotiazida
Náusea	2 (4%)	Codeína + Paracetamol; Atazanavir, Ritonavir e Tenofonir + Lamivudina
Reação de Hipersensibilidade	2 (4%)	Vancomicina; Teicoplanina
Tremor	2 (4%)	Anfotericina B; Ácido Valpóico
Hipomagnesemia	2 (4%)	Anfotericina B; Anfotericina B Complexo Lipídico
Abdomen distendido	1 (2%)	Varfarina
Anafilaxia	1 (2%)	Rifampicina
Dificuldade para dormir	1 (2%)	Risperidona
Dispnéia	1 (2%)	Enalapril
Hepatotoxicidade	1 (2%)	Rifampicina e Levofloxacino
Hiperemia e Prurido	1 (2%)	Vancomicina
Hiperglicemia	1 (2%)	Insulina NPH
Hiponatremia	1 (2%)	Furosemida e Lactulose
Hipotensão Postural	1 (2%)	Losartana
Icterícia	1 (2%)	Atazanavir
Mal Estar	1 (2%)	Sulfametoxazol + trimetoprima
Sudorese	1 (2%)	Anfotericina B
Aumento das Transaminases	1 (2%)	Flucitosina
<i>Delírium</i>	1 (2%)	Dexametasona

(continuação)

EAM	N (%)	Medicamento (s) Suspeito (s)
Diminuição da consciência	1 (2%)	Clonazepam e Ácido valpróico
Tontura	1 (2%)	Sulfametoxazol + trimetoprima
Tosse seca	1 (2%)	Enalapril
Total	50(100%)	

Fonte: Própria do autor, 2017

Tabela 5 – Distribuição dos eventos adversos a medicamentos (EAM) segundo sistema-órgão afetado*, identificados em prontuários de pacientes hospitalizados no ano 2017, em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro.

Sistema Órgão Afetado	Frequência (%)	EAM
Doenças do Metabolismo e da Nutrição	26%	Hiponatremia; hipocalemia; hipercalemia; hipomanesemia; hipoglicemia
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	14%	Prurido; <i>rash</i> ; sudorese
Doenças do sistema nervoso	8%	Hipotensão postural; mal estar; diminuição da consciência; tontura
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	8%	Dispneia; tosse seca;
Doenças do sistema imunitário	6%	Anafilaxia; reação de hipersensibilidade;
Doenças Gastrointestinais	6%	Náusea; abdômen distendido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	6%	Calafrio; tremores;
Vasculopatias	6%	Hipotensão
Perturbações do foro psiquiátrico	4%	Dificuldade para dormir; delirium;
Afecções Hepatobiliares	4%	Icterícia; aumento das transaminases
Doenças renais e urinárias	4%	Elevação da creatinina; piora da função renal;
Doenças endócrinas	4%	Hipoglicemia, hiperglicemia
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	2%	Tremores
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	2%	Hepatotoxicidade
Total	100%	

*Classificação MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, 2019)

Fonte: própria do autor, 2017. (adaptada)

Cinquenta e oito medicamentos foram suspeitos de causar os EAM. Eles estão distribuídos em 23 subgrupos farmacológicos (tabela 6). Os antimicóticos de uso sistêmico foram os mais frequentes (26,78%), seguidos dos antivirais de ação direta (8,92%) e dos fármacos para tratamento da tuberculose (7,14%).

Tabela 6- Classes farmacológicas dos medicamentos suspeitos de eventos adversos a medicamentos (EAM) identificados em prontuários de pacientes hospitalizados no ano de 2017, em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro.

Código ATC*	Grupo farmacológico*	N (%)
J02A	Antimicóticos de uso sistêmico	15(26,78%)
J05A	Antivirais de ação direta	5 (8,92%)
J04A	Fármacos para tratamento da tuberculose	4 (7,14%)
A10A	Insulinas e Análogos	3 (5,36%)
C03C	Diuréticos de alça	3 (5,36%)
C09A	Inibidores da ECA	3 (5,36%)
J01E	Sulfonamidas e Trimetoprim	3 (5,36%)
J01X	Outros antibacterianos	3 (5,36%)
N03A	Anticonvulsivantes	3 (5,36%)
B01A	Agentes Antitrombóticos	2 (3,57%)
A06A	Fármacos para constipação	1 (1,78%)
C03A	Diuréticos Tiazídicos	1 (1,78%)
C03D	Diuréticos Pouparadores de Potássio	1 (1,78%)
C09B	Inibidores da ECA e combinações	1 (1,78%)
C09C	Bloqueadores dos receptores da angiotensina II	1 (1,78%)
H02A	Corticosteróides sistêmicos	1 (1,78%)
J01F	Estreptograminas, Macrolídeos e Lincosaminas	1 (1,78%)
J01M	Quinolonas	1 (1,78%)
N02A	Opióides	1 (1,78%)
N05A	Antipsicóticos	1 (1,78%)
N05C	Hipnóticos e sedativos	1 (1,78%)
P01B	Antimaláricos	1 (1,78%)
V03A	Outros produtos terapêuticos	1 (1,78%)
Total		58 (100%)

* 3º nível de classificação do sistema ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical* (2020)
Fonte: própria do autor, 2017. (adaptada)

Os 50 EAM confirmados em reunião de consenso foram ainda classificados quanto à causalidade e gravidade.

Utilizando o algoritmo de Naranjo 34% (17) dos EAM foram classificados como definidos, 60% (30) como prováveis e 6% (3) como possíveis. Nenhum EAM foi classificado como duvidoso.

Em relação ao grau de dano, 29 (58%) dos EAM foram classificados na categoria “E”, 19 (36%) na categoria “F”, 1 EAM (2%) na categoria G e 1 (2%) na H.

O rastreador “suspensão abrupta do medicamento” identificou EAM das quatro categorias de gravidade. Os rastreadores “uso de poliestirenosulfonato de cálcio” e “infusão de eletrólitos” apontaram para a maior proporção de EAM da categoria F em relação à categoria E (Tabela 7).

Os dois eventos de maior gravidade foram: diminuição da consciência, evidenciado pelo rastreador “suspensão abrupta do medicamento” (categoria G); e hipotensão (categoria H), apontado pelos rastreadores “suspensão abrupta do medicamento” e “sedação excessiva, hipotensão”. Estes dois eventos ocorreram com o mesmo paciente, que possuía 70 anos, doença base HIV e tuberculose miliar não especificada e foi internado para investigação de quadro neurológico, evoluindo para sepse pulmonar. Ele permaneceu 22 dias internado e recebeu alta por melhora do quadro apresentado.

Nove EAM, de gravidade E e F foram identificados sem a presença dos rastreadores: calafrio, piora da função renal, elevação de creatinina, dificuldade para dormir, icterícia, mal estar, sudorese e tontura.

Sete EAM foram identificados por dois rastreadores simultaneamente. A combinação do rastreador “suspensão abrupta do medicamento” com “uso de dexclorfeniramina”, “uso de poliestirenosulfonato de cálcio”, “glicemia < 50mg/dL” e “sedação excessiva, hipotensão” foi capaz de identificar respectivamente um evento de *rash*, dois de hipercalemia, um de hipoglicemia, um de hipotensão postural e dois de hipotensão.

Tabela 7– Gravidade dos eventos adversos a medicamentos (EAM) identificados em prontuários de pacientes hospitalizados no ano 2017, em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro segundo o rastreador.

Rastreador**	EAM por Categorias de Gravidade***				
	N (%)				
	E	F	G	H	I
Glicemia < 50mg/dL	2(100%)	-	-	-	-
Glicemia >300mg/dL (duas medidas em 24hs) ou 200mg/dL (três medidas em 24hs)	1 (100%)	-	-	-	-
Infusão de eletrólitos (K+ e Mg2+)	2 (28,6%)	5 (71,4%)	-	-	-
Sedação excessiva, hipotensão	2(66,7%)	-	-	1(33,3%)	-
Sem rastreador	5 (8,62%)	4 (6,90%)	-	-	-
Suspensão abrupta do medicamento	12(50%)	10(41,7%)	1(4,2%)	1 (4,2%)	-
Uso de Antiemético (ondansetrona, bromoprida ou metoclopramida)	2 (100%)	-	-	-	-
Uso de Dexclorfeniramina	6 (100%)	-	-	-	-
Uso de Haloperidol injetável	1 (100%)	-	-	-	-
Uso de Poliestirenosulfonato de cálcio	1 (33,3%)	2 (66,7%)	-	-	-

7 EAM foram identificados por 2 rastreadores, cada. *Categorias de Gravidade segundo NCCMERP: E=dano temporário ao paciente e exigiu intervenção. F=dano temporário ao paciente e internação inicial ou prolongada. G=dano permanente ao paciente. H=dano que exigiu intervenção necessária para preservar a vida.

Fonte: Própria do autor, 2017. (adaptada)

6 DISCUSSÃO

O método de rastreadores foi capaz de identificar eventos adversos a medicamentos em pacientes hospitalizados, em uma unidade de referência em infectologia no Rio de Janeiro. Dos 17 rastreadores selecionados por equipe multiprofissional, 8 identificaram um ou mais eventos adversos a medicamentos em 24,6% dos pacientes, representando taxa 23 EAM por 1000 pacientes-dia. A maioria dos EAM afetou o metabolismo e nutrição, tecidos cutâneos e subcutâneos e o sistema nervoso, causando danos temporários que exigiram intervenção. Os medicamentos antimicóticos de uso sistêmico, os antivirais de ação direta e os anti-tuberculose foram os mais envolvidos com os eventos detectados.

6.1 Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos

Segundo a *Agency for Healthcare Research and Quality* (2018), rastreadores específicos devem ser desenvolvidos para populações e ambientes específicos. As adaptações visam tornar a busca mais precisa e adequada ao perfil do local a ser realizado o estudo.

No presente estudo, foi realizada adaptação local da lista de rastreadores proposta pelo IHI por discussão com equipe multiprofissional atuante na rotina da instituição e baseada na experiência dos participantes, características da população atendida no INI, bem como nas rotinas assistenciais (medicamentos e exames laboratoriais) padronizadas na instituição. A lista adaptada é composta por 17 rastreadores subdivididos em medicamentos, exames laboratoriais e dados clínicos. Cinco novos rastreadores foram propostos e 3 sofreram adaptações considerando a rotina da instituição.

Variações na lista de rastreadores de EAM são descritas também em estudos nacionais e internacionais, em diversas populações. Listas de 12 a 48 rastreadores para a detecção de EAM são descritas. Um estudo realizado em hospital universitário de São Paulo, desenvolveu uma lista com 48 rastreadores para detectar EAM na unidade de cuidados intermediários e terapia intensiva neonatal. Elaborada pelas equipes de farmácia clínica e neonatologia da instituição, a lista continha rastreadores utilizados em outros estudos com população semelhante além de novos propostos pelas equipes, mediante o perfil de atendimento da instituição (FABRETTI, 2018). O

Pediatric Trigger Toolkit, instrumento específico para a população pediátrica, foi utilizado como base para o desenvolvimento das listas de rastreadores em estudos no Rio de Janeiro e Goiás (Silva *et al.*, 2017; Caetano, 2019).

Estudo em idosos em um hospital federal do Rio de Janeiro, utilizou a lista de rastreadores proposta pelo IHI, com ajustes e inclusões totalizando 12 rastreadores. O rastreador “exame positivo para *Clostridium difficile*” não foi utilizado, visto que o exame não era disponível na instituição; o rastreador “uso de digoxina” foi adicionado à lista por sua importância na população idosa estudada (PARREIRA, 2016).

Estudo em uma UTI do centro universitário da cidade de Medellín, Colômbia, adaptou a lista de rastreadores do IHI para sua realidade local através de dados extraídos da literatura, validados pelos intensivistas do serviço e posteriormente, por uma reunião de consenso totalizando 16 rastreadores adaptados à realidade local (MOLINA *et al.*, 2018).

Estudos realizados em adultos oriundos de hospitais gerais nos Estados do Rio de Janeiro e Paraná utilizaram adaptações das listas do IHI (2014) e de Rozich *et al.* (2003), totalizando 18 e 19 rastreadores, respectivamente (ROZENFELD; GIORDANI; COELHO, 2013; GIORDANI, 2012).

Saavedra *et al.* (2018) utilizaram os mesmos 19 rastreadores da lista adaptada por Giordani *et al.* (2012), para estudar os EAM em uma unidade de tratamento de queimados do hospital regional da Asa Norte em Brasília, DF,

Dos 17 rastreadores selecionados no presente estudo, 15 foram encontrados nos prontuários avaliados. Os rastreadores “uso de flumazenil” e “uso de naloxona” não foram detectados, resultados semelhantes foram encontrados no estudo realizado em um hospital público do Rio de Janeiro (ROQUE; MELO, 2010), podendo ser justificado em decorrência do perfil nosológico das instituições de estudo.

O rastreador “suspensão abrupta do medicamento” foi o de maior frequência nos prontuários. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos em população adulta em um hospital de ensino do Paraná (GIORDANI; ROZENFELD; MARTINS, 2014), e em hospital federal do Rio de Janeiro (ROZENFELD; GIORDANI; COELHO, 2013). Também em população idosa, este rastreador teve alta ocorrência. Em estudo em hospital federal do Rio de Janeiro foi o segundo mais frequente depois do “uso de antieméticos”, segundo de maior ocorrência em nosso estudo. Diferentemente dos resultados anteriores, estudo realizado em um hospital oncológico pertencente à Rede de Hospitais Sentinela, no Rio de Janeiro, apontou o rastreador

“transferência para a clínica de tratamento intensivo” foi encontrado com maior frequência (AGRIZZI; PEREIRA; FIGUEIRA, 2013). Estas diferenças podem estar relacionadas ao perfil da população do estudo

Embora ocorra com alta frequência, a busca pelo rastreador “suspensão abrupta do medicamento” é complexa, requer padronização e minuciosa análise. A falta de informações sobre falhas relacionadas à logística de aquisição e distribuição de medicamentos, bem como decisões não baseadas na segurança podem superestimar sua frequência.

Em nosso estudo, o rastreador “suspensão abrupta do medicamento” foi capaz de apontar 13,4 EAM em cada 100 internações, obtendo o terceiro maior rendimento. Em três casos, ele foi capaz de identificar eventos simultaneamente a outros rastreadores.

O número de rastreadores para cada 100 prontuários, desvenda a carga de trabalho necessária na detecção dos EAM, porém nem sempre revela o potencial do rastreador em apontar um EAM (FABRETTI, 2018; GIORDANI et al., 2012).

Os cinco rastreadores incluídos por sugestão da equipe multiprofissional foram encontrados nos prontuários estudados, porém somente 3 deles indicaram EAM: “glicemia > 300mg/dL ou > 200mg/dL”, “uso de poliestirenosulfonato de cálcio” e “infusão de eletrólitos”. Os dois primeiros estão entre os três rastreadores de maior rendimento na identificação de EAM estudados.

Dentre os rastreadores capazes de identificar EAM, o “uso de dexclorfeniramina” e “glicemia 300mg/dL ou 200mg/dL” foram os de melhor desempenho com 50% de rendimento. Embora não tenham sido os de maior frequência, ao serem apontados indicavam grande probabilidade de um EAM. Em seguida, temos os rastreadores “suspensão abrupta do medicamento” e “uso de poliestirenosulfonato de cálcio” com 33% e 19% de rendimento respectivamente.

Assim o presente estudo reforça a necessidade de, ao implantar o uso de rastreadores na identificação de EAM em uma instituição, adaptar às condições locais bem como, considerar o rendimento dos rastreadores para selecionar os mais custo-efetivos.

6.2 EAM identificados e suas características

O método dos rastreadores utilizado neste estudo foi capaz de detectar incidência de EAM de 24,6%, representando taxa de 23 EAM por 1000 pacientes-dia, estimativas superiores às encontradas em estudos com população adulta. Incidências de 14,6% e 15,6% foram registradas em hospitais do Rio de Janeiro e Paraná com o método (ROZENFELD, GIORDANI, COELHO, 2013; e GIORDANI, ROZENFELD, MARTINS, 2014). Já Saavedra *et al.* (2016) observaram incidência de RAM em 11,5% da população adulta hospitalizada na ala de queimados em hospital de Brasília.

As estimativas de nosso estudo também são superiores às dos estudos internacionais. Metanálise de estudos observacionais de EAM em adultos hospitalizados mostrou proporções de EAM entre 11,8 a 15,6% com estudos de monitoramento retrospectivo pelo método dos rastreadores proposto pelo IHI (MARTINS; GIORDANI; ROZENFELD, 2014). Variações nas características da população estudada, nos métodos e nas definições de EAM utilizadas podem ter impacto nas estimativas (MARTINS; GIORDANI; ROZENFELD, 2014).

São escassos na literatura os estudos com monitoramento retrospectivo de EAM no cenário das doenças infecciosas, especialmente usando o método dos rastreadores. A complexidade da população estudada, o uso de vários medicamentos pode explicar nossos resultados. Algumas diferenças puderam ser observadas em relação às características dos pacientes que apresentaram EAM. Entretanto, só o tempo de internação apresentou diferença estatisticamente significativa.

O tempo mediano de internação dos pacientes com EAM foi maior que os sem EAM (14vs 8 dias). Em diversos estudos a variável tempo de internação esteve associada à ocorrência de EAM; Rozenfeld *et al.* (2013) observaram que o tempo médio de internação foi maior para os pacientes com EAM (35 dias vs 11 dias, $p < 0,01$); Giordani, Rozenfeld e Martins (2014) também encontraram associação entre as variáveis tempo de internação e a ocorrência de EAM ($p < 0,01$). O prolongamento do tempo de internação pode acarretar riscos para o paciente bem como gastos ao sistema de saúde.

Variáveis classicamente associadas à ocorrência de EAM (KRAHENBUL-MELCHER *et al.*, 2007), como a presença de comorbidades, número de medicamentos utilizados e faixa etária não mostraram diferenças em nosso estudo. Isso pode representar uma fragilidade do tamanho amostral do presente estudo em

identificar diferenças significativas ou um comportamento distinto dos fatores associados aos EAM em pacientes no cenário das doenças infecciosas.

Em relação à gravidade, mais da metade (58%) dos EAM identificados neste estudo produziu danos temporários com necessidade de intervenção (grau E). Outros estudos brasileiros (ROZENFELD, GIORDANI E COELHO, 2013; GIORDANI, ROZENFELD, MARTINS, 2014) e em hospitais nos EUA (ROZICH, RADEN, RESAR, 2003), apresentaram proporções maiores deste tipo de eventos (82%, 84% e 79% respectivamente). Mais de um terço (38%) dos eventos detectados no presente estudo produziram danos temporários com prolongamento da internação (grau F), proporção maior em relação aos estudos supracitados, possivelmente esta diferença deve-se ao perfil de medicamentos utilizados pelos pacientes do presente estudo. Nosso estudo não identificou nenhum evento que levou ao óbito.

Os eventos que afetaram o metabolismo e nutrição foram os mais frequentes em nosso estudo destacando-se a hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hipomagnesemia e hipoglicemia. EAM relacionados a doenças do metabolismo e da nutrição são descritos como eventos frequentes nos documentos e registros dos medicamentos, principalmente quando se referem à classe dos antimicóticos de uso sistêmico (FABRETTI, 2018). Grande parcela dos pacientes internados apresentam diagnósticos de micoses sistêmicas, estas ocorrem principalmente em indivíduos imunodeprimidos. Shene colaboradores(2007) descreveram que a elevada letalidade ocorrida nos pacientes portadores de HIV pode estar relacionada com o aumento significativo dos casos de infecções fúngicas, visto que a sintomatologia clínica é pouco específica e o diagnóstico precoce dificultoso.

O uso das anfotericinas para o tratamento de micoses sistêmicas é sabidamente associado à ocorrência de hipocalcemia, sinal clínico característico de nefrotoxicidade. A hipocalcemia representou 14% dos EAM detectados em nosso estudo, tendo as anfotericinas B e complexo lipídico, o poliestirenosulfonato de cálcio e a furosemida como medicamentos suspeitos.

Depois do metabolismo e nutrição, os tecidos cutâneos e subcutâneos foram os mais afetados pelos EAM identificados. Rash e prurido estiveram entre os eventos mais identificados. O rastreador “uso de dexclorfeniramina” que obteve o melhor desempenho, certamente teve papel crucial na identificação destes eventos.

O algoritmo de Naranjo foi empregado no presente estudo para classificar os EAM quanto à probabilidade de associação com os medicamentos. A maioria dos

EAM foi classificada como prováveis e possíveis, nenhum evento foi considerado duvidoso, em consonância com outros estudos (PARREIRA, 2016; ROQUE; MELO, 2010; SAAVEDRA *et al.*, 2016). Entretanto, mais de um terço dos EAM detectados foram considerados como “definidos”, ou seja, com maior probabilidade de associação com o(s) medicamento(s) o que difere da maioria dos estudos. O diagnóstico dos EAM realizados por consenso de especialistas foi considerado como critério para identificação dos casos, o que pode explicar a precisão das associações. Além disso, as diferenças no perfil clínico e abordagem farmacológica não podem ser descartados, dado que no cenário das doenças infecciosas e parasitárias há constante reexposição de medicamentos, o que pode levar ao aumento da suspeita destes causarem EAM.

Algumas limitações podem ser apontadas no presente estudo. Registros incompletos nos prontuários podem ter impacto nas estimativas do estudo, revelando frequência de eventos menor que a real. Os prontuários são preenchidos por diversos profissionais de saúde para fins assistenciais. Além disso não há na instituição a prática do registro de atividades farmacêutica e de farmacovigilância nos prontuários as quais certamente auxiliariam a identificação de EAM.

Além disso, a aplicação da metodologia de rastreamento de EAM aqui estudada em outras instituições pode requerer adaptações, visto que os resultados foram obtidos em uma unidade de pesquisa e assistência, referência em infectologia.

Alguns pontos positivos do estudo merecem ser destacados. Através da utilização de amostra aleatória de prontuários, o presente estudo adquire ganho mediante representatividade dos seus resultados.

A coleta de dados padronizada, realizada em diversas partes do prontuário, contribuiu para a otimização do processo de busca dos EAM.

Importante mencionar também que a participação ativa da equipe multiprofissional foi fundamental para as definições metodológicas (lista de rastreadores) bem como para a avaliação dos casos (reuniões de consenso) pois oportunizou discussões mais abrangentes dos casos, agregando, experiência clínica sob diferentes óticas.

A escassez de estudos sobre ferramentas para detecção de EAM no cenário hospitalar das doenças infecciosas e parasitárias, e inexistência de lista específica de rastreadores de EAM nesta população, mostram a contribuição do presente estudo sobre o tema.

Alguns produtos de aplicação imediata podem ser identificados a partir dos resultados:

A lista de rastreadores adaptada pode ser utilizada para busca ativa de EAM nas atividades do serviço de farmácia clínica e/ou de farmacovigilância no INI, bem como em outras instituições que possuam perfil populacional semelhante. Na impossibilidade de usar a lista de rastreadores na sua totalidade, critérios de rendimento devem ser considerados. Oito rastreadores distintos identificaram EAM, sendo desta forma, recomendados para o monitoramento de eventos em pacientes com doença infecciosa. Caso não seja possível rastrear os 8 rastreadores que identificaram EAM, é aconselhável a utilização dos quatro de maior rendimento, a fim de atuar de forma complementar às estratégias de vigilância passiva adotadas na instituição.

A utilização da metodologia de rastreamento com buscas orientadas nas várias partes do prontuário pode ser adotada nas rotinas de farmácia clínica e farmacovigilância. O método de consenso para a avaliação dos EAM pode também ser incorporados na instituição para discussão dos casos mais relevantes ou graves de EAM.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos neste estudo, foi possível concluir que:

- A lista original proposta pelo IHI foi adaptada para a realidade do INI, com ajustes de três rastreadores e inclusão de cinco novos, resultando em 17 rastreadores.
- Dos 17 rastreadores testados em amostra aleatória simples de 134 prontuários, 8 foram capazes de identificar eventos adversos a medicamentos com desempenho que variou entre 3 a 50% de rendimento.
- Os rastreadores que alcançaram maior desempenho na identificação de EAM no estudo foram “uso de dexclorfeniramina” e “glicemia > 300mg/dL ou > 200mg/dL”. Em contraponto, os rastreadores com as maiores frequências no estudo foram “suspensão abrupta do medicamento”, “uso de antiemético” e “sedação excessiva/hipotensão”.
- Um total de 50 eventos foi detectado acometendo 24,6% dos pacientes durante a hospitalização, com taxas de 37 EAM por 100 pacientes/dia e 23 EAM por 1000 pacientes/dia. O tempo médio de internação foi maior nos pacientes que apresentaram EAM.
- Trinta diferentes EAM foram identificados, associados a um ou mais medicamentos. As classes de medicamentos mais envolvidas foram os antimicóticos de uso sistêmico e os antivirais.
- O metabolismo e nutrição, os tecidos cutâneos e subcutâneos e o sistema nervoso foram os sistema-órgão mais afetados pelos EAM: hipocalcemia, prurido e *rash* foram os eventos de maior frequência na amostra do estudo.
- A maioria dos eventos identificados causou dano temporário aos pacientes requerendo intervenção ou prolongamento da internação. Um EAM foi associado a dano permanente ao paciente e um à intervenção necessária para preservar a vida.
- A causalidade foi classificada como definida em 34%, provável em 60% e possível em 6% dos EAM.

O presente estudo tornou possível dimensionar, através da ferramenta dos rastreadores, os EAM na população hospitalizada do INI. A metodologia e os dados obtidos no estudo, escassos no cenário das doenças infecciosas, podem contribuir

para o aprimoramento da segurança no uso de medicamentos no INI e outras instituições de perfil semelhante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY. **Clinical Guidelines and Recommendations.** Disponível em: <http://www.ahrq.gov/prevention/guidelines/index.html>. Acesso em: 17 fev. 2020.

AGRIZZI, A. L.; PEREIRA, L. C.; FIGUEIRA, P. H. M. **Metodologia de Busca Ativa para Detecção de Reações Adversas a Medicamentos em Pacientes Oncológicos.** Disponível em: <http://www.sbrafh.org.br/rbfhss/public/artigos/2013040101BR.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2018.

ANVISA. Boletim de Farmacovigilância. **Subnotificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos** nº 7, p. 5, 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2894786/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+07/c179fb08-f29a-41ee-889d-f53dcd0f58de>. Acesso em: 06 jun. 2020.

ANVISA. **O que é Farmacovigilância?** - ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/saiba-mais>. Acesso em: 29 abr. 2018.

ANVISA. **Rede Sentinela - Apresentação** - ANVISA. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/rede-sentinela-apresentacao>. Acesso em: 25 abr. 2018.

ANVISA. **Vigimed: notificações de cidadãos aumentam 212%.** Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/notificacoes-encaminhadas-por-cidadaos-crescem-212-219201?p_p_auth=0NaBwM5q&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_auth%3D0NaBwM5q%26p_p_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3D_118_INSTANCE_KzfwbqagUNdE__column-1%26p_p_col_count%3D1. Acesso em: 25 abr. 2018.

ARTHUR, S. N.; BENTSI-ENCHILL, D. A. **A importância da Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde –Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005. (Monitorização da segurança dos medicamentos).** Organização Pan-Americana da saúde, 2005. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2018.

BELHEKAR, M. N.; TAUR, S. R.; MUNSHI, R. P. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 46, n. 1, p. 117–120, fev. 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária-Anvisa. Resolução-RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. **DOU 11/02/2009**. Brasília. 2009a. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res0004_10_02_2009.html. Acesso em: 25 abr. 2018

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº1.660, de 22 de Julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília. 2009b. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html. Acesso em 25 abr. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 529, DE 1º DE ABRIL DE 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). **DOU de 02/04/2013 Seção I Pág. 43**. Brasília. 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html. Acesso em 25 abr. 2018.

BRAZIL. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. 8ª edição. 444p. 2010. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guiaboiso.pdf. Acesso em: 01 maio. 2018.

BROWN, P. et al. **Cost of medical injury in New Zealand: a retrospective cohort study**. Journal of Health Services Research & Policy, v. 7 Suppl 1, p. S29-34, jul. 2002.

CAETANO, Simone Cristina Rodrigues de Carvalho. **Identificação de eventos adversos a medicamentos em crianças internadas em um hospital federal de ensino do Rio de Janeiro**. 2019. 105 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2019.

CANO, F. G. **Eventos adversos a medicamentos no ambiente hospitalar**. p. 126, 2011. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/24998/1/1094.pdf>. Acesso em 04 set.2018.

CAPUCHO, H. C.; ARNAS, E. R.; CASSIANI, S. H. D. B. Patient Safety: a comparison between handwritten and computerized voluntary incident reporting. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 34, n. 1, p. 164–172, mar. 2013.

CAPUCHO, H. C.; CARVALHO, F. D.; CASSIANI, S. H. DE B. **Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para segurança do paciente**. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/sms/resource/pt/far-1543>. Acesso em: 25 maio. 2018.

CARRERA, S. DE A.; AGUIAR, B. G. C. Cultura de Segurança do Paciente: A Percepção do Enfermeiro em um Hospital Oncológico. **Revista Acreditação: ACRED**, v. 4, n. 7, p. 88–103, 2014.

CLASSEN, D. C. et al. “*Global trigger tool*” shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. **Health Affairs (Project Hope)**, v. 30, n. 4, p. 581–589, abr. 2011.

COMMITTEE OF EXPERTS ON MANAGEM et al. **Glossary of terms related to patient and medication safety**, 2005. Disponível em: http://www.who.int/patientsafety/highlights/COE_patient_and_medication_safety_gl.pdf. Acesso em: 20 abr. 2018.

DAMASCENO, GS et al. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 68, n. 3, p. 329–337, 2013.

FABRETTI SC, BRASSICA SC, CIANCIARULLO MA, ROMANO-LIEBER NS. **Triggers for active surveillance of adverse drug events in newborns**. *Cad Saude Publica*. 2018 Sep 6;34(9):e00069817. doi: 10.1590/0102-311X00069817.

FRANÇOLIN, L. et al. Patient safety management from the perspective of nurses. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 49, n. 2, p. 0277–0283, abr. 2015.

GHOLAMI, K. et al. Anti-infectives-induced adverse drug reactions in hospitalized patients. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 14, n. 7, p. 501–506, jul. 2005.

GIORDANI, F. et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 3, p. 455–467, set. 2012.

GIORDANI, F.; ROZENFELD, S.; MARTINS, M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. **BMC Pharmacology & Toxicology**, v. 15, 13 dez. 2014.

GRIFFIN FA; RESAR RK. **IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition)**. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement, 2009. Disponível em: <http://www.ihl.org:80/resources/Pages/IHIWhitePapers/IHIGlobalTriggerToolWhitePaper.aspx>. Acesso em: 20 abr. 2018.

HARTWIG, S.C; DINGER, S.D; SCHNEIDER, P.J. **Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program**. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention - NCC MERP. Text. Disponível em: <https://www.nccmerp.org/types-medication-errors>. Acesso em: 18 set. 2018.

HOFFMANN, P. **SISTEMA DE NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS E/OU INCIDENTES EM SAÚDE: SOFTWARE-PROTÓTIPO**. Florianópolis: Federal de Santa Catarina, 2017.

HOFFMANN-VÖLKL, G. et al. [Detection of adverse events using IHI Global Trigger Tool during the adoption of a risk management system: A retrospective study over three years at a department for cardiovascular surgery in Vienna]. **Zeitschrift Fur Evidenz, Fortbildung Und Qualitat Im Gesundheitswesen**, v. 131–132, p. 38–45, 2018.

HORTA, W. **Processo de Enfermagem**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan LTDA, 2011.

INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON QUALITY OF HEALTH CARE IN AMERICA. **To Err is Human: Building a Safer Health System**. Washington (DC): National Academies Press (US), 2000.

INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE. **BVS Doenças Infecciosas e Parasitárias**, 2018. Disponível em: <https://www.bvsdip.iciict.fiocruz.br/vhl/sobre-a-bvs/o-que-sao-doencas-infecciosas-e-parasitarias>. Acesso em: 26 jun. 2018.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. **Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)**. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

(ICH), 2018. Disponível em: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000240_termselptc_r4_16_sep2018.pdf. Acesso em: 18 set. 2018.

KRÄHENBÜHL-MELCHER A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. **Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature**. *Drug Saf.* 2007;30:379–407. doi: 10.2165/00002018-200730050-00003. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00002018-200730050-00003>. Acesso em: 31 janeiro. 2020

KURUTKAN, M. N. et al. Application of the IHI Global Trigger Tool in measuring the adverse event rate in a Turkish healthcare setting. **The International Journal of Risk & Safety in Medicine**, v. 27, n. 1, p. 11–21, 2015.

LOPEZ, M. F. **O Uso do Glogal Trigger Tool para Rastrear os Eventos Adversos em uma Unidade de Internação Pediátrica**. [s.l.] do Rio dos Sinos - Unisinos, 2014.

LORENZINI, E. et al. Patient safety: analysis of the incidents notified in a hospital, in south of Brazil. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 35, n. 2, p. 121–127, jun. 2014.

LORÍO, M. et al. Adverse Drug Reactions to Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Patients at the Largest Public Hospital in Nicaragua. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care**, v. 13, n. 5, p. 466–470, out. 2014.

LOZANA, J. A. Amostragem Aleatória Simples-Módulo 5. v. Módulo 5, 1997.

MARTINS, A. C. M.; GIORDANI, F.; ROZENFELD, S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 39, n. 6, p. 609–620, 2014.

MATHERS, C. et al. (EDS.). **The global burden of disease: 2004 update**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente**, 2014. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_nacional_seguranca.pdf. Acesso em: 20 abr. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico: aids e DST. Ano IV, nº 01, até semana epidemiológica 26^a**, 2015a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico - Tuberculose. Número especial, p. 09, 2020. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/24/Boletim-tuberculose-2020-marcas--1-.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Indicadores e Dados Básicos da AIDS nos Municípios Brasileiros - Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais**. Disponível em: <http://indicadores.aids.gov.br/>. Acesso em: 06 jun. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Painel de Indicadores Epidemiológicos**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/gestores/painel-de-indicadores-epidemiologicos>. Acesso em: 26 jun. 2018.

MODESTO, A. C. F. **UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENSINO NA SAÚDE**. [s.l.] Federal de Goiás, 2014.

MOLINA, F. J. et al. Adverse events in critical care: Search and active detection through the Trigger Tool. **World Journal of Critical Care Medicine**, v. 7, n. 1, p. 9–15, 4 fev. 2018.

MOTA, D. M. **EVOLUÇÃO E RESULTADOS DO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA DO BRASIL**. [s.l.] Federal do Rio Grande do Sul, 2017.

MOUTON, H. et al. Adverse Drug Reactions Causing Admission to Medical Wards A Cross-Sectional Survey at 4 Hospitals in South Africa. **Medicine**, v. 95, p. e3437, 1 maio 2016.

NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239–245, ago. 1981.

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS; DISEASES. **Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events**, 2017. Disponível em: <https://rsc.tech-res.com/docs/default-source/safety/daids-ae-grading-table-mar2017.pdf>. Acesso em: 18 set. 2018.

NIHCM. **NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH CARE MANAGEMENT**. Disponível em: <https://www.nihcm.org/>. Acesso em: 20 abr. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Anatomical Therapeutic Chemical**. Disponível em: www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acesso em: 16 fev. 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Boas práticas defarmacovigilância para as Américas**. Washington, D. C.: OPAS, © 2011. (Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5)., 2011. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625pt/s18625pt.pdf>. Acesso em: 18 mai. 2018.

PARREIRA, R. B. DA C. **Deteccão de eventos adversos a medicamentos em idosos hospitalizados**. Disponível em: <http://bvssp.icict.fiocruz.br/lildbi/docsonline/get.php?id=4745>. Acesso em: 23 maio. 2018.

PUGATCH, P. M.; TORSTENSSON, D. D.; LAUFER, M. **The Evolution of Pharmacovigilance. Labeling, Packaging and Pharmacopeia Standards**. p. 42, 2015.

RAMOS, G. V. et al. Preventable adverse drug events in critically ill HIV patients: Is the detection of potential drug-drug interactions a useful tool? **Clinics**, v. 73, p. 1–4, 2018.

RAMOS, Grazielle Viana et al. **Preventable adverse drug events in critically ill HIV patients: Is the detection of potential drug-drug interactions a useful tool?**. Clinics, São Paulo, v. 73, e148, 2018. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322018000100205&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 06 jun. 2020 <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e148>.

ROQUE, K. E.; MELO, E. C. P. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, n. 4, p. 607–619, dez. 2010.

ROZENFELD, S.; GIORDANI, F.; COELHO, S. Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 1102–1111, dez. 2013.

ROZICH, J.; HARADEN, C.; RESAR, R. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. **Quality & safety in health care**, v. 12, n. 3, p. 194–200, jun. 2003.

SAAVEDRA, PA et al. Adverse drug reactions among patients admitted with infectious diseases at a Brazilian hospital. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 6, p. 763–767, dez. 2016.

SAAVEDRA, PA et al. Os rastreadores de eventos adversos a medicamentos se aplicam a pacientes hospitalizados por queimaduras? **Revista Brasileira de Queimaduras**, v. 17, n. 1, p. 20–27, 2018.

SEGURADO, A. C.; CASSENOTE, A. J.; LUNA, E. DE A. Saúde nas metrópoles - Doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 30, n. 86, p. 29–49, abr. 2016.

SHEHAB, N. et al. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 47, n. 6, p. 735–743, 15 set. 2008.

SHEN, Y. Z. et al. Invasive fungal infections among inpatients with acquired immune deficiency syndrome at a Chinese university hospital. **Mycoses**, v. 50, n. 6, p. 475–480, nov. 2007.

SILVA, T. P. T. E; FERREIRA, I. DE L. M. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso**. Cadernos de Saúde Pública, v. 22, n. 11, p. 2498–2498, nov. 2006.

SILVA LT, Modesto AC, Martins RR, Lopes FM. **Characterization of adverse drug events identified by trigger in Brazilian pediatric inpatients**. J Pediatr (Rio J). 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.12.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755718309690>. Acesso em: 15 janeiro. 2020

UNAIDS. **Global AIDS update 2019 - Communities at the centre**. 2019. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2019-global-AIDS-update_en.pdf. Acesso em: 06 jun. 2020.

UPPSALA MONITORING CENTRE. **The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment**. Disponível em: <https://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>. Acesso em: 25 maio. 2018.

VALERIANO, T. G. DO C.; COMARELLA, L. A farmacovigilância como ferramenta de gerenciamento de riscos visando à segurança do paciente. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 8, n. 4, p. 60–74, 1 jul. 2016.

VERONEZE, C.; MALUF, E. M. C. P.; GIORDANI, F. USO DE RASTREADORES PARA A IDENTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS. **Cogitare Enfermagem**, v. 22, n. 2, 27 abr. 2017.

WACHTER, R. M. **Compreendendo A Segurança do Paciente**. 2ª ed. [s.l.] Amgh Editora, 2013.

WHO. **Medication Without Harm. WHO Global Patient Safety Challenge**, 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255263/WHO-HIS-SDS-2017.6-eng.pdf;jsessionid=C11C78B3B098BC8ABAD45C7F24DD0530?sequence=1>. Acesso em: 20 maio. 2018.

WHO. **WHO | World Alliance for Patient Safety**. Disponível em: <http://www.who.int/patientsafety/worldalliance/en/>. Acesso em: 20 abr. 2018.

WHO. **The conceptual framework for the international classification for patient safety v1.1. Final Technical Report and Technical Annexes, 2009.**, 2018b. Disponível em: http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/icps_full_report.pdf. Acesso em: 20 maio. 2018.

ANEXO 1 - Algoritmo de Naranjo para avaliação da causalidade de eventos adversos a medicamentos

QUESTÕES	SIM	NÃO	DESCONHECIDO	SOMA SCORES
1. Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+ 1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	+ 2	- 1	0	
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	+ 1	0	0	
4. A reação apareceu quando da sua readministração?	+ 2	- 1	0	
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	- 1	+ 2	0	
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	- 1	+ 1	0	
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	+ 1	0	0	
8. A reação aumentou com a dose maior ou reduziu com dose menor?	+ 1	0	0	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+ 1	0	0	
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+ 1	0	0	
TOTAL				
Somatório de Scores				
Soma dos Scores		Classificação de Causalidade		
9 ou +		Definida		
5 a 8		Provável		
1 a 4		Possível		
0 ou -		Duvidosa		

Fonte: Naranjo e Colaboradores (1981).

ANEXO 2 - Parecer consubstanciado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa - INI

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SELEÇÃO DE RASTREADORES DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS PARA APLICAÇÃO EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA EM INFECTOLOGIA NO RIO DE JANEIRO

Pesquisador: Lusiele Guaraldo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 02111018.0.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.059.012

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de mestrado profissional do Programa de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), sob orientação da pesquisadora responsável. A pesquisa proposta é um estudo retrospectivo, conduzido apenas no INI, a partir da revisão de prontuários e prescrições de pacientes adultos internados nesse hospital no ano de 2017.

O estudo justifica-se porque a identificação dos eventos adversos no período de internação hospitalar contribui para o desenvolvimento de métodos para melhoria nos cuidados em saúde. Dessa forma, a adoção de um sistema de farmacovigilância nas instituições hospitalares contribui com a qualidade na segurança do paciente, bem como o uso adequado dos medicamentos. A notificação voluntária é um dos métodos para identificar os eventos adversos, porém, a subnotificação é a principal limitação deste método. A metodologia de busca ativa de eventos adversos a medicamentos, com auxílio de rastreadores (Trigger Tool), é estratégia complementar aos estudos prospectivos e às notificações espontâneas, pois é possível identificar um maior número de eventos adversos. No entanto, no cenário das doenças infecciosas e parasitárias, não há estudos específicos de rastreadores para quantificar eventos adversos a medicamentos. Assim, o projeto aqui proposto pretende adaptar o método de rastreadores para quantificar eventos adversos a medicamentos em pacientes hospitalizados no INI. Apresenta, como desfecho primário,

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.059.012

uma lista de rastreadores capaz de identificar eventos adversos a medicamentos em pacientes internados na enfermaria do centro hospitalar do INI, e, como desfecho secundário, o perfil de eventos adversos a medicamentos identificados pelos rastreadores selecionados.

Para atender aos seus objetivos, foi calculada uma amostra aleatória simples, tendo como base o número de internações ocorridas na enfermaria do INI no ano de 2017, estimando-se o tamanho amostral de 148 participantes de pesquisa.

Serão incluídos no estudo pacientes, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, admitidos na enfermaria do Centro Hospitalar do INI no ano de 2017. Serão excluídos os pacientes com tempo de internação igual ou menor de 48 horas, pacientes que permaneceram todo o período de internação no centro de terapia intensiva (CTI). Caso o paciente seja internado na enfermaria e depois seja transferido para o CTI, será avaliado somente seu período na enfermaria.

Na sua condução, será utilizada metodologia adaptada do Institute for Healthcare Improvement (IHI). Em uma fase preliminar, será realizada a seleção dos rastreadores, a partir dos 13 rastreadores propostos pelo IHI, bem como os medicamentos padronizados no hospital, os exames laboratoriais disponíveis, além de sua aplicabilidade por meio de reunião com equipe multiprofissional. Após a definição dos rastreadores, será realizada busca dos mesmos nas prescrições de medicamentos e evoluções médicas e de enfermagem. Os prontuários que contiverem um ou mais rastreadores serão revisados descartando os casos não relacionados a EAM. Os identificados como sugestivos de EAM serão discutidos em reunião de consenso de especialistas para o diagnóstico dos EAM, apoiadas pela consulta da literatura disponível em bases de dados de informações sobre medicamentos e pelo algoritmo de Naranjo. Os EAM confirmados em consenso serão ainda classificados de acordo com sua gravidade pela escala DAIDS e de acordo com o sistema órgão afetado pela classificação MedDRA. As informações coletadas serão registradas em formulário de coleta previamente elaborado, testado e analisadas quanto ao rendimento dos rastreadores e as frequências de EAM. Não haverá retenção de amostras para armazenamento em banco.

Será realizada análise por estatística descritiva a partir de fonte de dados secundários, e os pesquisadores solicitam dispensa de uso de TCLE.

Como "Resultados Esperados", este estudo pretende apresentar ferramenta útil e factível que possa contribuir com a identificação e prevenção dos eventos adversos a medicamentos na Instituição, bem como a qualidade da assistência prestada aos pacientes.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.059.012

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Avaliar a viabilidade do uso da lista de rastreadores para detecção de eventos adversos a medicamentos em uma Unidade de Referência em Infectologia no município do Rio de Janeiro.

Objetivos Secundários:

- Analisar lista original de rastreadores de EAM do Institute of Health Improvement, a fim de ser adaptada à realidade local;
- Testar a lista de rastreadores em amostra de prontuários;
- Avaliar o desempenho dos rastreadores na detecção de EAM;
- Identificar os medicamentos envolvidos nos EAM;
- Propor um projeto piloto para o uso institucional.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O estudo apresenta riscos mínimos relacionados à violação de privacidade e confidencialidade dos dados dos participantes. Estes riscos serão minimizados por meio dos seguintes procedimentos adotados no protocolo de pesquisa: 1) na revisão dos prontuários os nomes dos participantes serão substituídos por códigos numéricos, utilizados em todas as etapas de processamento dos dados (digitação, análise), sendo acessíveis somente pelos pesquisadores responsáveis pelo projeto; 2) as informações coletadas serão mantidas em banco de dados sob a responsabilidade da pesquisadora responsável e serão utilizadas única e exclusivamente para fim de análise desta pesquisa, sendo os resultados divulgados de forma agregada, não permitindo a identificação dos participantes.

Benefícios:

Este estudo não apresenta benefícios diretos ao participante, porém pretende elaborar ferramenta útil e factível que possa contribuir com a identificação e prevenção dos eventos adversos a medicamentos na Instituição, bem como a qualidade da assistência prestada aos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa de grande relevância para a sua área de atuação, adequadamente elaborado.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 3.059.012

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados. Os pesquisadores solicitam dispensa de TCLE, com justificativa aceitável.

Foram anexados na Plataforma Brasil os seguintes termos:

Pedido_de_dispensa_de_aplicacao_do_TCLE.pdf

Termo_de_Compromosso_e_Responsabilidade.pdf

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma vez que o protocolo obedece as normas de condução de pesquisas em seres humanos regulamentadas pelo CNS/MS, indicamos sua aprovação de acordo com a Res. CNS no. 466/12 pelo CEP- INI com a previsão de relatórios semestrais de acompanhamento.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1236004.pdf	30/10/2018 17:50:44		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	30/10/2018 17:49:47	Monique Reis da Fonseca	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Monique.docx	18/10/2018 09:31:28	Monique Reis da Fonseca	Aceito
Outros	Termo_de_Compromosso_e_Responsabilidade.pdf	16/10/2018 16:22:18	Monique Reis da Fonseca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Pedido_de_dispensa_de_aplicacao_do_TCLE.pdf	16/10/2018 16:21:47	Monique Reis da Fonseca	Aceito

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.059.012

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 05 de Dezembro de 2018

Assinado por:
Léa Ferreira Camillo Coura
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

APÊNDICE A - Formulário de coleta de dados

Seleção de Rastreadores de Eventos Adversos a Medicamentos para Aplicação em uma Unidade de Referência em Infectologia no Rio de Janeiro

Ficha nº: _____

Data da coleta: _____

Pesquisadora: _____

Formulário de Coleta

Dados sociodemográficos

1. Prontuário nº: _____
2. Data de nascimento: / /
3. Sexo: 1 () F 2 () M 999 () Ignorado
4. Raça/cor: 1 () Negra 2 () Parda 3 () Branca 4 () Amarela 5 () Indígena 999 () Ignorada
5. Diagnóstico Principal (CID) e Diagnóstico Secundário (CID):

Dados da Internação

6. Data da Admissão: ____/____/____
7. Motivo de Internação (CID): _____
8. Comorbidades: _____
9. Data da alta: / /
10. Motivo de Alta: 1 () Melhora 2 () Óbito () 3 () Transferência

Rastreadores de EAM

11. 1 () Sim 2 () Não

M13–Elevação da creatinina sérica 2 vezes o valor normal / basal								
M14 – Glicemia < 50mg/dL								
M15 – Glicemia > 300mg/dL (2 medidas em 24 horas) ou >200mg/dL (3 medidas em 24 horas)								
M16 –Sedação excessiva, hipotensão								
M17 – Suspensão abrupta do medicamento								



Eventos Adversos a medicamentos
--

17. 1 () Sim 2 () Não

EAM	DESCRIÇÃO EAM	EAM (DATA DE INICIO)	EAM (DATA DO FIM)	SISTEMA/ÓRGÃO AFETADO	GRAU DE DANO*
1					
2					
3					
4					

*Grau de dano

E contribui ou resulta em dano temporário que requer intervenção

F contribui ou resulta em dano temporário que requer (ou prolonga) hospitalização

G contribui ou resulta em danos permanentes

H demanda por suporte de vida

I contribui ou resulta no óbito

18. Medicamentos Envolvidos com o EAM:

EAM nº 1

1. _____ classificação ATC: _____

2. _____ classificação ATC: _____

3. _____ classificação ATC: _____

4. _____ classificação ATC: _____

EAM n° 2

1 _____ classificação ATC: _____

2 _____ classificação ATC: _____

3 _____ classificação ATC: _____

4 _____ classificação ATC: _____

EAM n° 3

1 _____ classificação ATC: _____

2 _____ classificação ATC: _____

3 _____ classificação ATC: _____

4 _____ classificação ATC: _____

Consenso

19. Julgamento:

() é EAM () não é EAM

Medicamentos envolvidos:

APÊNDICE B - Diagnósticos principais registrados com frequências abaixo de 3%

Variáveis	N (%)		
	Sem EAM 131(75,4%)	Com EAM 33(24,6%)	Total 134(100%)
Abscesso cutâneo, furúnculo e antraz de localização não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Achados anormais de material proveniente dos órgãos respiratórios e do tórax - achado anormal não especificado	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Acidente vascular cerebral, não especificado como hemorrágico ou isquêmico	2(66,7%)	1(33,3%)	3(2,2%)
Afecção hemorrágica não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Anemia aplástica constitucional	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Anemia por deficiência de ferro	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Bloqueio atrioventricular total	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Bradycardia não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Calculose de via biliar com colangite	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Calculose do rim	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Caquexia	2(100%)	0(0%)	2(1,5%)
Cardiomiopatia alcoólica	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Cefaléia	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Celulite da face	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Choque cardiogênico	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Complicações vasculares subseqüentes à infusão, transfusão e injeção terapêutica	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Contato com serpentes e lagartos venenosos – fazenda	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Criptococose cerebral	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Demência em outras doenças especificadas classificadas em outra parte	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações múltiplas	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Diarréia e gastroenterite de origem infecciosa presumível	1(50%)	1(50%)	2(1,5%)
Doença de Chagas (crônica) com comprometimento do aparelho digestivo	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Doença diverticular do intestino grosso sem perfuração ou abscesso	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Doença não especificada da medula espinal	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Doença pelo HIV resultando em doença citomegálica	2(100%)	0(0%)	2(1,5%)
Doença pelo HIV resultando em infecções múltiplas	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Doença pelo HIV resultando em linfadenopatias generalizadas (persistentes)	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Doença pelo HIV resultando em outras doenças infecciosas e parasitárias	1(50%)	1(50%)	2(1,5%)
Doença pelo HIV resultando em outras infecções bacterianas	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Doença pelo HIV resultando em outras infecções virais	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Embolia e trombose venosas de veia não especificada	2(100%)	0(0%)	2(1,5%)
Encefalite, mielite e encefalomielite em outras doenças classificadas em outra parte	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Esporotricose disseminada	0(0%)	2(100%)	2(1,5%)
Febre não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Ferimento de outras partes da perna	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Flutter e fibrilação atrial	2(100%)	0(0%)	2(1,5%)

Variáveis	N (%)		
	Sem EAM 131(75,4%)	Com EAM 33(24,6%)	Total 134(100%)
Hanseníase (lepra) não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Hemoptise	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Hepatite A sem coma hepático	2(100%)	0(0%)	2(1,5%)
Herpes zoster sem complicação	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Infecção bacteriana não especificada	1(50%)	1(50%)	2(1,5%)
Insuficiência cardíaca não especificada	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Insuficiência renal crônica não especificada	1(50%)	1(50%)	2(1,5%)
Intoxicação por drogas que afetam a fibrinólise	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Linfoma não-Hodgkin difuso, não especificado	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Malária não especificada por <i>Plasmodiumfalciparum</i>	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Malária por <i>Plasmodiumvivax</i> sem complicações	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Megaesôfago na doença de Chagas	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Meningite viral não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Neoplasia maligna do fígado, não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Osteomielite subaguda	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Outras pancreatites crônicas	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Pancreatite aguda	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Paracoccidiodomicose disseminada	0(0%)	2(100%)	2(1,5%)
Paracoccidiodomicose não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Paracoccidiodomicose pulmonar	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Pericardite aguda não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Pielonefrite obstrutiva crônica	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Pneumonia devida a <i>Haemophilusinfluenzae</i>	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Pneumonia devida a <i>Streptococcuspneumoniae</i>	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Pneumonia lobar não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Polineuropatia inflamatória	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Portador de infecção pelo vírus T-linfotrópico tipo 1 (HTLV-1)	2(66,7%)	1(33,3%)	3(2,2%)
Sarcoma de Kaposi de outras localizações	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Septicemia não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Septicemia por <i>Staphylococcus aureus</i>	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Sífilis anal primária	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Toxoplasmose não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Transtornos da acomodação	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Tuberculose de outros órgãos especificados	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Tuberculose do aparelho geniturinário	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Tuberculose do intestino, do peritônio e dos gânglios mesentéricos	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Tuberculose do sistema nervoso	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Tuberculose miliar não especificada	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)
Tuberculose não especificada do sistema nervoso	0(0%)	1(100%)	1(0,7%)
Tuberculose pulmonar, sem menção de confirmação bacteriológica ou histológica	1(100%)	0(0%)	1(0,7%)

Fonte: Própria do autor, 2017