

Vanessa Pinto Magalhães²
 Bruna Cristina Cardoso Martins¹
 Rafaela Michele de Andrade
 Cavalcante²
 Francisco Roberto Pereira de
 Oliveira²
 Elana Figueiredo Chaves³
 Marjorie Moreira Guedes²
 Paulo Yuri Milen Firmino¹
 Eugenie Desirée Rabelo Néri^{1,3,4}

AVALIAÇÃO DAS NOTIFICAÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES TRANSPLANTADOS EM UM HOSPITAL SENTINELA DE FORTALEZA-CEARÁ.

EVALUATION OF REPORTS OF SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTIONS IN TRANSPLANT PATIENTS OF A SENTINEL HOSPITAL IN FORTALEZA-CEARÁ.

EVALUACIÓN DE LOS INFORMES DE REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS EM PACIENTES TRASPLANTADOS DE UN HOSPITAL CENTINELA EN FORTALEZA-CEARÁ.

RESUMO

O estudo teve como objetivo descrever e analisar as notificações de suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) do serviço de transplante de um hospital sentinela de Fortaleza, Ceará. Tratou-se de uma pesquisa descritiva, transversal e observacional que utilizou, como fonte secundária, as fichas de notificação de suspeita de RAM da gerência de riscos do ano de 2014. No período analisado, foram realizadas 35 notificações envolvendo pacientes transplantados, 52 medicamentos e 50 reações na gerência de risco do Hospital Universitário Walter Cantídio. Todas as notificações foram realizadas de forma espontânea, sendo 94,5% feitas pelo farmacêutico. Os grupos de idade dos pacientes mais acometidos foram os de 50-60 anos e de >60, com uma média de 51,8 (\pm 14,1) anos. As RAM acometeram principalmente homens (55,0%), transplantados renais (69,7%). Os principais medicamentos envolvidos foram ganciclovir (21,2%), tacrolimus (13,5%) e micofenolato de sódio (11,5%). A maioria das RAM estava relacionada às afecções da pele e distúrbios afins (23,0%), sendo 77,0% prurido e 23,0% eritema. Analisando a classificação de causalidade das RAM, 46,0% foram classificadas como possível e 88,0% foram classificadas quanto à gravidade como moderada. Conclui-se que as suspeitas de reações adversas notificadas em pacientes transplantados estavam relacionadas ao tratamento farmacoterapêutico comumente estabelecido no pós-transplante, levando a necessidade da monitorização.

Palavras-chave: Farmacovigilância; Sistemas de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos; Transplante.

ABSTRACT

The study aimed to describe and analyze reports of suspected Adverse Drug Reactions (ADRs) at the transplant service of a sentinel hospital in Fortaleza, Ceará. A descriptive, cross-sectional, observational study was performed using, as a secondary source, notification forms of suspected ADRs of risk management in 2014. There were 35 reports involving transplanted patients, 52 drugs and 50 reactions in the hospital. All notifications were made spontaneously, being 94.5% reported by a pharmacist. The most affected patient age groups were 50-60 years and > 60, with an average age of 51.79 (\pm 14.09) years. Adverse reactions affected mainly men (55%), kidney transplant patients (69.69%). The major drugs involved were ganciclovir (21.2%), tacrolimus (13.5%) and sodium mycophenolate (11.5%). Most ADRs were related to skin diseases and related disorders (23%), 77% pruritus and 23% erythema. Analyzing the causality classification of ADRs, 46% were classified as possible and 88% were classified, regarding severity, as moderate. The findings indicate that the suspicions of reactions notified in transplant patients were associated with the pharmacotherapy commonly established during post-transplantation, leading to the need for monitoring.

Keywords: Pharmacovigilance; Adverse Drug Reaction Reporting Systems; Transplantation.

RESUMEN

El estudio tuvo como objetivo describir y analizar los informes sospechosos de Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM) del servicio de trasplante de un hospital centinela en Fortaleza, Ceará. Este fue un estudio descriptivo, transversal, observacional que utilizó como una fuente secundaria, los informes de notificación de sospechas de las RAM de la gestión del riesgo en el año 2014. En el período del informe,

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará
 2 Hospital Universitário Walter Cantídio
 3 Universidade Federal do Ceará
 4 Maternidade Escola Assis Chateaubriand

Recebido em: 01/10/16

Aceito em: 17/03/17

Autor Para Correspondência:
 Vanessa Pinto Magalhães
 Hospital Universitário Walter Cantídio
 E-mail:
 vanessamaga@gmail.com

hubo 35 notificaciones relativas a los pacientes trasplantados, 52 medicamentos y 50 reacciones en la gestión de riesgos del hospital Universitario Walter Cantídio. Todas las notificaciones se hicieron de forma espontánea, y el 94,5% hechas por el farmacéutico. Los grupos de edad más afectados fueron los pacientes de 50-60 años y > 60 años, con una edad media de 51,8 (\pm 14,1) años. En su mayoría, las reacciones adversas acometieron los pacientes hombres (55,0%) trasplantados renales (69,7%). Los principales fármacos implicados fueron ganciclovir (21,2%), tacrolimus (13,5%) y micofenolato sódico (11,5%). La mayoría de las RAM estaban relacionadas con trastornos de la piel y trastornos relacionados (23,0%), dentre esos 77,0% con prurido y 23,0% con eritema. Analizando la clasificación de causa de las RAM, el 46,0% fueron clasificados como siendo posibles y el 88,0% fueron clasificados como moderada según la gravedad. Concluyese que las notificaciones de sospechas comúnmente establecido después del trasplante, lo que lleva a la necesidad de un control.

Palabras clave: Farmacovigilancia; Sistemas de Registro de Reacción Adversa a Medicamentos; Transplante.

INTRODUÇÃO

A história do transplante no Brasil teve seu início na década de 60 quando foi realizado o primeiro transplante de rim e, desde então, os transplantes de órgãos sólidos têm sofrido constante avanço no tratamento de doenças do rim, pâncreas, fígado, coração, pulmão e intestino com um o número crescente de transplantes realizados¹. Atualmente, o Ceará destaca-se pelo elevado número de transplantes realizados nos últimos anos. De acordo com o Registro Brasileiro de Transplantes, foi o segundo estado brasileiro com maior número de transplantes hepáticos realizados (22,6 por milhões de habitantes), ficando atrás apenas do Distrito Federal (23,9 por milhões de habitantes) e alcançou terceiro lugar em números absolutos (143 por milhões de habitantes), atrás de São Paulo e Rio de Janeiro, que realizaram 492 e 165 transplantes respectivamente (por milhões de habitantes) durante o período de janeiro a setembro de 2015².

Pacientes transplantados podem apresentar em longo prazo complicações decorrentes do uso de fármacos imunossupressores como infecções oportunistas, diabetes, dislipidemias, distúrbios hematológicos e psiquiátricos. A utilização de múltiplos fármacos profiláticos, imunossupressores e para o tratamento de comorbidades tais como hipertensão, hiperglicemia e hiperlipidemia, aumenta ainda mais risco de reações adversas³.

As Reações Adversas a Medicamentos (RAM) são um problema importante na prática do profissional da área da saúde. Além do impacto negativo na qualidade de vida e sobrevida do paciente, também acarreta maiores custos para a rede de saúde⁴. As RAM aumentam o tempo de hospitalização e podem ser confundidas com outras enfermidades, além de reduzirem a confiança do paciente no sistema de saúde^{5,6}.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) traz como definição de RAM "qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para modificação de funções fisiológicas"⁷.

Na classificação proposta por Rawlins e Thompson, as RAM subdividem-se em dois grupos: as que resultam de efeitos farmacológicos normais, no entanto com intensidade aumentada, e as reações que possuem efeitos farmacológicos totalmente anormais. Essas primeiras seriam o resultado de uma ação e um efeito farmacológico exagerado de um fármaco administrado em doses terapêuticas habituais (tipo A). E as segundas são inesperados (bizarras), ainda que considerando as propriedades farmacológicas de um medicamento administrado em doses habituais (tipo B). Esta classificação foi estendida, incluindo os tipos C (dependentes de dose e tempo), D (reações tardias), E (síndromes de retirada) e F (reações que produzem falha terapêutica)⁸⁻¹⁰.

A notificação de reações adversas a medicamentos (nRAM) é um instrumento regulatório fundamental para alimentar o sistema de farmacovigilância de um país e, assim, nortear as decisões da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e demais órgãos regulatórios competentes. No Brasil, o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos da ANVISA, adotou, desde 1999, o procedimento voluntário de nRAM, desde os profissionais de saúde, passando pelos usuários e hospitais sentinelas¹¹.

A Rede Sentinela (RS) é utilizada como uma estratégia para concretizar a Vigilância Sanitária pós-uso/comercialização, funcionando como observatório no âmbito de serviços para o gerenciamento de

riscos à saúde, em atuação conjunta e efetiva com o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária¹².

Representantes de todos os estados, de grande porte e de alta complexidade, foram convidados a aderir à RS tendo prioridade os hospitais públicos e beneficentes com perfil de ensino e participação na formação de profissionais de saúde. A RS objetiva obter informações qualificadas a respeito da qualidade dos produtos de saúde e do seu perfil de risco-benefício, para, assim, realizar o desenvolvimento de ações de regulação de mercado, ampliar e sistematizar a vigilância sobre produtos de saúde e promover melhores serviços e condições de trabalho em ambientes hospitalares^{11,13}.

Atualmente, a Rede é composta por 225 instituições hospitalares espalhadas no território nacional que atuam na monitorização e notificação de eventos adversos. No Ceará, 12 instituições fazem parte da RS¹⁴.

As unidades de saúde tornam-se capazes de identificar lacunas e falhas no gerenciamento de seus serviços que, quando corrigidas, melhoram a qualidade e segurança dos produtos de saúde e serviços, geram credibilidade perante os profissionais da saúde, além de aumentarem as notificações de suspeita de RAM com a adoção desse projeto¹¹. A implementação de um sistema de farmacovigilância hospitalar possibilita conhecer o perfil de reações adversas à medicamentos utilizados na terapêutica, tornando possível aos profissionais da área da saúde utilizar o melhor arsenal farmacológico disponível, prevenindo muitas reações adversas¹⁵.

O presente estudo teve como objetivo descrever e analisar as notificações de suspeitas de RAMs em pacientes transplantados em um hospital da rede sentinela em Fortaleza, Ceará.

METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo descritivo, transversal e observacional sobre as notificações de RAM ocorridas em pacientes transplantados no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), pertencente à rede sentinela de Fortaleza.

Foram incluídas todas as notificações de suspeita de RAM relacionadas ao paciente transplantado recebidas no ano de 2014 pela gerência de risco do HUWC. Excluíram-se as fichas de notificação relacionadas à queixa técnica e erros de medicação no referido período do estudo.

As variáveis estudadas foram os dados farmacoepidemiológicos como idade e sexo do paciente; medicamentos envolvidos nas suspeitas de RAM, sendo esses classificados de acordo com o primeiro nível do código *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC); o tipo de RAM, sendo essas classificadas de acordo com o primeiro nível do código *Adversion Reaction Terminology* (ART); tipo de notificação: busca ativa ou espontânea e profissional notificador. As RAM foram classificadas de acordo com o preconizado pela OMS¹⁶⁻¹⁸.

A OMS preconiza uma classificação quanto à causalidade da reação: a) definida, quando o espaço de tempo da administração do medicamento e a resposta de sua retirada é clinicamente plausível e não se pode associar a reação à doença de base ou a algum outro medicamento; b) provável, quando a reação segue uma resposta clinicamente razoável após a retirada do medicamento, com a improbabilidade de ser atribuída a doença de base ou outro medicamento e a informação de reintrodução não é necessária; c) possível, quando a reação também

pode ser explicada pela doença de base, por outros medicamentos ou substâncias químicas e a informação sobre a retirada do medicamento pode ser ausente ou não ser claramente conhecida; d) condicional/não classificável, quando é necessário mais dados para uma avaliação apropriada ou quando os dados adicionais ainda estão em análise; e) não acessível/não classificável quando as informações são insuficientes ou contraditórias, impossibilitando que a notificação seja completa ou verificada. Propõe ainda uma classificação quanto a gravidade: a) leve, quando não requer tratamentos específicos e não é necessária a suspensão do medicamento; b) moderada, quando é necessária modificação da terapia medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do medicamento suspeito; c) grave, quando é potencialmente fatal, requerendo a interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa; d) fatal, quando contribui para o óbito do paciente¹⁶⁻¹⁸.

A análise foi realizada após o processamento dos dados usando o programa *Statistic Package for Social Sciences* (SPSS), versão 20.0 para Windows. De acordo com o estudo das variáveis, os dados foram analisados de modo descritivo, apresentado por meio de tabelas e gráficos. As variáveis numéricas foram descritas sob a forma de médias e desvios padrões.

O estudo foi conduzido de acordo com as Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisa envolvendo seres humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC/UFC, com número de protocolo 894.794.

RESULTADOS

No período de janeiro a dezembro de 2014, foram registradas 55 notificações de suspeitas de reações adversas pela Gerência de Riscos, destas, 35 foram notificadas pelo serviço de transplante. O método observado para detecção de suspeitas de RAM no setor de transplante foi o de notificação espontânea realizada principalmente por farmacêuticos (n=33; 94,3%), sendo que 5,7% (n=2) das notificações foram realizadas por um enfermeiro e um psicólogo.

As reações acometeram principalmente pacientes transplantados renais (n=23; 69,7%) do sexo masculino (n=18; 54,5%), com a média de idade de 51,8 anos ($\pm 14,1$). Os grupos de idade mais acometidos foram os de 50-60 anos (n=10; 30,3%) e de >60 (n=10; 30,3%) (Tabela 1).

TABELA 1 – Distribuição das suspeitas de reações adversas a medicamentos ocorridas em pacientes de um Hospital Sentinela, de acordo com idade, sexo e tipo de transplante. Janeiro - dezembro de 2014 (N=33).

Variáveis		N (%)
Sexo	Masculino	18 (54,6%)
	Feminino	17 (51,4%)
Idade	22-35 anos	6 (18,2%)
	36-49 anos	7 (21,2%)
	50-60 anos	10 (30,3%)
	>60 anos	10 (30,3%)
Tipo de transplante	Renal	23 (69,7%)
	Hepático	10 (30,31%)

Fonte: Próprio autor.

As 35 notificações envolveram 52 medicamentos e 50 reações adversas. Constatou-se que os medicamentos mais frequentemente relacionados foram: Ganciclovir (n=11; 21,2%), Tacrolimus (n=7; 13,5%) e Micofenolato de Sódio (n=6; 11,5%).

Os medicamentos envolvidos nas reações correspondem a 21 princípios ativos diferentes, segundo a classificação do código ATC, pertencem principalmente aos grupos anatómicos de medicamentos anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (n=29; 55,8%) e agentes

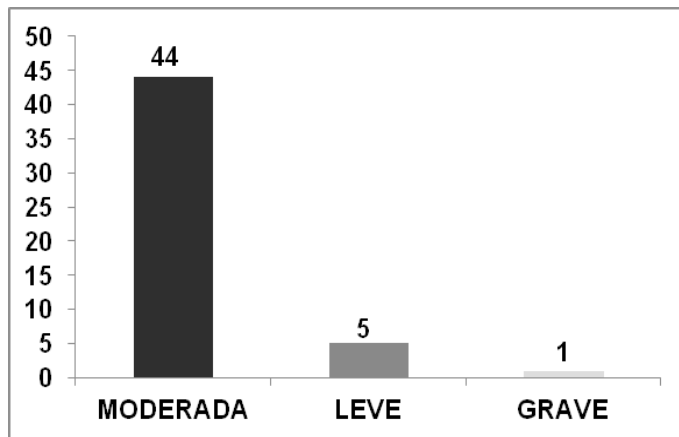
antineoplásicos e imunomoduladores (n=20; 38,4%), seguidos por sangue e órgãos hematopoiéticos (n=1; 1,9%), trato alimentar e metabolismo (n=1; 1,9%) e sistema nervoso (n=1; 1,9%). Foi avaliado que houve casos em que ocorreu mais de um RAM associada a um princípio ativo.

A maioria das RAM estava relacionada às afecções da pele e distúrbios afins (n=13; 26,0%), sendo 76,9% (n=10) prurido e 23,1% (n=3) eritema. Seguido pelas relacionadas aos distúrbios do estado geral, dentre eles cefaleia, febre e calafrios, representando 20,0% (n=10) das RAM (Tabela 2). Observou-se que as afecções da pele e distúrbios afins ocorreram, principalmente, com o uso de anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (n=29; 55,8%) (Tabela 3).

Os casos de RAM com causalidade “possível” foram classificados como moderadas (n=10; 90,9%); sendo necessário apenas tratamento específico sem necessidade da suspensão do medicamento suspeito (Tabela 4).

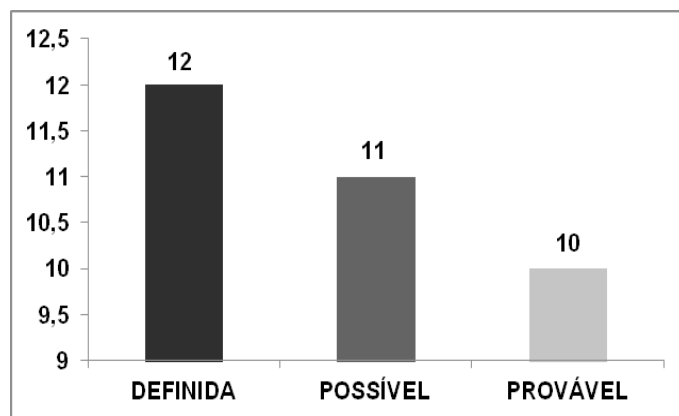
Analisando a classificação de causalidade das RAM 46,0% (n=11) foram classificadas como “possível” por ter tido pelo menos dois medicamentos envolvidos e/ou está relacionada com a doença de base e 88,0% (n=44) foram classificadas, quanto a gravidade, como “moderada” por ter sido necessário tratamento (Gráficos 1 e 2).

GRÁFICO 1. Classificação das RAM quanto à Causalidade em pacientes de um Hospital Sentinela (Fortaleza-Ceará). Janeiro-dezembro de 2014 (N=50).



Fonte: Próprio autor

GRÁFICO 2. Classificação das RAMs quanto à Gravidade em pacientes de um Hospital Sentinela (Fortaleza-Ceará). Janeiro-dezembro de 2014 (N=50).



Fonte: Próprio autor

TABELA 2. Classificação das reações adversas de acordo com o primeiro nível do código Adverson Reaction Terminology em pacientes de um Hospital Sentinela (Fortaleza-Ceará). Janeiro-dezembro de 2014 (N=50).

Órgãos e Sistemas	N	%
Afecções da pele e distúrbios afins		
Eritema	3	6,0
Prurido	10	20,0
Distúrbios dos sistemas nervoso central e periférico		
Tontura	1	2,0
Dormência	1	2,0
Tremor	3	6,0
Dor lombar	1	2,0
Distúrbios cardiovasculares		
Edema de membros inferiores	1	2,0
Edema periorbital	1	2,0
Distúrbios do metabolismo e nutrição		
Dislipidemia	1	2,0
Hipomagnesemia	1	2,0
Distúrbios do sistema vascular extracardíaco		
Hiperemia	1	2,0
Rubor Facial	1	2,0
Distúrbios do fígado e da vesícula biliar		
Hepatotoxicidade	2	4,0
Distúrbios das plaquetas, sangramento e coagulação		
Plaquetopenia	2	4,0
Distúrbios do sistema gastrointestinal		
Diarreia	1	2,0
Náuseas	1	2,0
Distúrbios das células brancas		
Leucopenia	4	8,0
Distúrbios do estado geral		
Cefaleia	3	6,0
Febre	3	6,0
Calafrios	4	8,0
Distúrbios do sistema urinário		
Nefrotoxicidade	2	4,0
Fibrose intersticial	1	2,0
Distúrbios psiquiátricos		
Alteração do humor	1	2,0
Distúrbios da frequência cardíaca e ritmo cardíaco		
Fibrilação atrial	1	2,0
Total	50	100,0

Fonte: Próprio autor.

TABELA 3. Cruzamento dos medicamentos de acordo com a classificação ATC versus Órgãos e Sistemas em pacientes de um Hospital Sentinela (Fortaleza-Ceará). Janeiro-dezembro de 2014.

ORGÃOS E SISTEMAS													
CLASSIFICAÇÃO ATC	Afeções da pele e distúrbios afins	Distúrbios cardiovasculares	Distúrbios das células brancas	Distúrbios das plaquetas, sangramento e coagulação	Distúrbios do estado geral	Distúrbios do fígado e da vesícula biliar	Distúrbios do metabolismo e nutrição	Distúrbios do sistema gastrointestinal	Distúrbios do sistema urinário	Distúrbios do sistema vascular extracardiaco	Distúrbios dos sistemas nervoso central e periférico	Distúrbios psiquiátricos	TOTAL
Agentes antineoplásicos e imunomoduladores n (%)	6 (22,2)	1 (3,7)	4 (14,8)	3 (11,1)	4 (14,8)	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (3,7)	3 (11,1)	1 (3,7)	27 (100,0)
Antinfeciosos gerais para uso sistêmico n (%)	17 (38,6)	1 (2,3)	3 (6,8)	1 (2,3)	6 (13,6)	3 (6,8)	1 (2,3)	5 (11,4)	2 (4,5)	0 (0,0)	5 (11,4)	0 (0,0)	44 (100,0)
Nervoso n (%)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Sangue e órgãos hematopoiéticos n (%)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
Trato alimentar e metabolismo n (%)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
TOTAL n (%)	28 (36,8)	2 (2,6)	7 (9,2)	4 (5,3)	10 (13,2)	4 (5,3)	2 (2,6)	6 (7,9)	3 (3,9)	1 (1,3)	8 (10,5)	1 (1,3)	76 (100,0)

Fonte: Próprio Autor

TABELA 4. Causalidade X gravidade das RAM em pacientes de um Hospital Sentinela (Fortaleza, Ceará). Janeiro-dezembro de 2014 (N=50).

CLASSIFICAÇÃO	GRAVE (%)	LEVE (%)	MODERADA (%)	TOTAL (%)
DEFINIDA	0 (0,0)	3 (25,0)	9 (75,0)	12 (100,0)
POSSÍVEL	1 (9,1)	0 (0,0)	10 (90,9)	11 (100,0)
PROVÁVEL	0 (0,0)	2 (20,0)	8 (80,0)	10 (100,0)
TOTAL	1 (3,0)	5 (15,2)	27 (981,8)	33 (100,0)

Fonte: Próprio Autor

Ilustrando a aplicação dos critérios de classificação adotados são apresentados exemplos de casos de detecção e notificação de RAM pelo farmacêutico clínico na Unidade de Transplante do HUWC:

CASO 1. Paciente J.M., 62 anos, sexo masculino, transplantado hepático, admitido com calazar.

Após admissão, foi realizado o Acompanhamento Farmacoterapêutico (AFT) e a monitorização dos exames laboratoriais e validações das prescrições do paciente. Foi constatado que no momento da infusão da Anfotericina, o paciente sentiu dor lombar, calafrios, náuseas, febre e fibrilação atrial. Analisando os exames laboratoriais após o uso do medicamento, verificamos aumento da creatinina e hipomagnesemia. Foram administrados medicamentos sintomáticos e suspendeu-se a administração no dia seguinte. Para a segunda dose da Anfotericina, foi aumentada a diluição e a administrou-se Paracetamol e Dexclorfeniramina. Os sintomas não reapareceram e o paciente recuperou-se.

Durante o período de internação, o paciente foi acometido por sete RAM: dor lombar, calafrios, náuseas, febre, aumento da creatinina, hipomagnesemia e fibrilação atrial. O medicamento suspeito foi Anfotericina Lipossomal. Além do medicamento suspeito, o paciente fazia uso de: Ciprofloxacina, Amiodarona, Omeprazol, Tacrolimus, Doxazocina, Finasterida e Insulinas Regular e NPH.

Na análise das RAM, constatou-se que poderia haver relação destas com a doença de base e com medicamentos utilizados (Tacrolimus, Amiodarona), sendo classificada quanto à causalidade como possível. Quanto à gravidade foi classificada como moderada, pois apesar de precisar de tratamento específico, não foi necessário a suspensão do medicamento.

CASO 2. Paciente F.J.R.S., 32 anos, sexo masculino, recém transplantado renal. Durante o período de internação, o paciente foi acometido por uma leucopenia grave.

Após admissão, foi realizado o AFT, monitorização dos exames laboratoriais e validações das prescrições do paciente. Foi constatado que o paciente estava apresentando leucócitos em queda, por esse motivo foi reduzida a dose do Micofenolato de Sódio. Após cinco dias, a dose foi reduzida novamente e no dia seguinte o medicamento foi suspenso e foi prescrito Filgastrina. Após alguns dias os leucócitos normalizaram e o paciente recuperou-se.

O medicamento suspeito foi o Micofenolato de Sódio. Além do medicamento suspeito, o paciente fazia uso de: Ganciclovir, Tacrolimo, Everolimo, Sulfametoxazol + Trimetoprima, Omeprazol e Nistatina. Na análise da RAM, constatou-se que poderia haver relação desta com o Ganciclovir, sendo classificada quanto a causalidade como possível. Quanto a gravidade, foi classificada como grave, pois foi necessário tratamento específico com Filgastrina e a suspensão do medicamento.

DISCUSSÃO

A Organização Mundial de Saúde⁷ tem demonstrado claramente, em vista da associação das reações adversas com desfechos negativos na farmacoterapia, a necessidade de estudos pós-comercialização dos medicamentos, no contexto da farmacovigilância. Maiores informações sobre a utilização de fármacos são indispensáveis em grupos específicos de indivíduos distintos como crianças, neonatos, grávidas, idosos, pacientes com hipersensibilidade e aqueles que apresentam doenças crônicas em uso de inúmeros medicamentos, incluindo os pacientes transplantados.¹⁶ Nesse sentido, esse trabalho contribuiu diretamente com estudos de pós-comercialização, propiciando o conhecimento das reações adversas em grupo específico de pacientes (transplantados) do Estado do Ceará.

A ANVISA preconiza, em suas normas e regulamentos, a notificação espontânea de RAM como meio eficaz de combater a subnotificação.¹³ A notificação espontânea é um dos métodos mais utilizados e recomendados em farmacovigilância na monitorização de segurança pós-comercialização dos medicamentos, por ser um método básico e econômico.²² No entanto, tal prática não acontece conforme às recomendações²³, o que ficou evidente durante a pesquisa foi a notificação espontânea realizada pelo farmacêutico clínico da unidade pós-transplante do hospital sugerindo que os profissionais em saúde não possuem a prática de notificar. De acordo com a OMS, a realidade da subnotificação é comum em todos os países e compartilhada por muitos estabelecimentos de saúde. A falta de conhecimento sobre sua importância e sobre como fazê-la, a incompreensão dos incidentes, a falta de tradição da notificação e o receio de punições com a quebra da confidencialidade estão entre os fatores que contribuem para a indiferença dos profissionais com a prática de notificar.^{24,25}

As nRAM foram realizadas em sua maioria por farmacêuticos residentes da área de transplante estando possivelmente associado a presença destes na unidade e à maior sensibilização, em virtude do treinamento em farmacovigilância na Gerência de Riscos do Hospital. O farmacêutico clínico na admissão dos pacientes na unidade de transplante verifica se o paciente é recém-transplantado, se possui alguma infecção grave ou está em processo de rejeição do enxerto para que seja iniciado o AFT e realiza a validação diária das prescrições. A partir deste acompanhamento e da validação das prescrições é possível detectar suspeitas de RAM, coletar informações sobre a possível RAM e notificá-la para a gerência de riscos. Após a notificação, a RAM continua sendo monitorada e é avaliado seu desfecho.

A subnotificação das RAM é um fenômeno comum a todos os países e solucionar esse problema é difícil, já que sua dimensão é desconhecida e variável. Mesmo em centros estabelecidos, a porcentagem de reações adversas graves pode não ultrapassar 10%. A subnotificação pode retardar a identificação de sinais e subestimar o tamanho de um problema. Na identificação desses problemas, porém, não só a quantidade é importante, mas também a relevância e qualidade das notificações¹⁸.

Observou-se uma maior prevalência de reações adversas a medicamentos em pacientes transplantados renais, do sexo masculino e idade superior a 50 anos. O rim, por ser um órgão mais imunogênico que o fígado, necessita, quando transplantado, que o paciente sofra uma imunossupressão mais intensa, o que acaba os tornando mais vulneráveis a infecções e RAM, principalmente relacionadas aos imunossupressores e anti-infecciosos gerais.

Alguns autores apontam uma maior prevalência de insuficiência renal em homens, o que pode justificar a predominância de RAM em pacientes transplantados do sexo masculino¹⁹. Pacientes com idade mais avançada tendem a apresentar um maior número de comorbidades e, portanto,

utilizam um maior número de medicamentos o que os torna mais susceptíveis as RAM²⁰.

O perfil dos medicamentos envolvidos nas RAM e os tipos de RAM mostrou-se similar a outro estudo em que a maior parte dos medicamentos eram anti-infecciosos gerais para uso sistêmico¹¹. Tal resultado era esperado, pois o estudo trata de pacientes imunossuprimidos que utilizam anti-infecciosos tanto para profilaxia quanto para tratamento de infecções oportunistas. A imunossupressão em longo prazo diminui os episódios de rejeição após o transplante, coloca, contudo, os pacientes em maior risco de infecção e de efeitos adversos específicos para cada agente imunossupressor²¹. As afecções da pele e distúrbios afins foram os tipos de RAM mais comuns, provavelmente por serem mais perceptíveis.

Quanto à causalidade, a maioria das RAM foi classificada como "possível", acredita-se que isso se deva ao fato dos pacientes transplantados serem polimedicados, o que torna, dessa forma, mais difícil eleger apenas um medicamento como responsável pela RAM.

Já em relação à gravidade, apenas uma RAM foi classificada como "grave" e cinco como "leve", isso pode ser justificado pela subnotificação que foi observada durante o estudo. Uma vez que as reações mais leves podem ter passado despercebidas pelos profissionais de saúde por serem mais comuns e não trazerem prejuízos significativos aos pacientes e quanto as graves, além de serem mais raras, ainda existe o receio de que a notificação reflita na competência do profissional.

O estudo apresentou limitações, sendo a subnotificação de reações adversas a principal dela. Dentre as causas para a subnotificação estão o medo do prescritor de ser acusado como culpado pela ocorrência da RAM, além de indiferença/desinteresse com o processo ou falta de tempo para notificar. No meio hospitalar, a subnotificação é uma realidade frequente mesmo quando as reações adversas são reconhecidas, dificultando o desenvolvimento de uma cultura de notificação pelos profissionais de saúde.²⁵ Outra limitação encontrada foi o preenchimento incompleto de algumas fichas de notificação, dificultando a classificação das RAM.

CONCLUSÃO

O estudo permitiu a descrição e a análise das notificações de RAMs em pacientes transplantados, apontando uma prevalência de notificações espontâneas por farmacêuticos e casos de RAM envolvendo principalmente agentes anti-infecciosos, antineoplásicos, imunomoduladores, tratamento farmacoterapêutico comumente estabelecido no pós-transplante. A maioria das RAM estava relacionada às afecções da pele e distúrbios afins e foi classificada quanto à causalidade como definida e quanto à gravidade como moderada. Diante desse cenário, é necessária a incentivo à notificação e monitoramento das RAM, em especial, pelo farmacêutico clínico junto à equipe multiprofissional durante o acompanhamento destes pacientes, a fim de se promover maior conhecimento sobre essas reações e melhor a qualidade da assistência ao paciente hospitalizado.

Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Conflito de interesses

Não há conflitos de interesse relacionados à execução do estudo.

Colaboradores

VPM, BCCM, RMAC, FRPO, EFC, MMG, PYMF, EDRN contribuíram com a concepção, planejamento, análise e interpretação dados, realizaram a redação e revisão crítica do conteúdo. Todos os autores garantem a exatidão e integridade de qualquer parte da obra e aprovam a versão final a ser publicada.

Agradecimentos

Agradecimento ao Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendes KDS, Roza BA, Barbosa SFF, et al. Transplante de órgãos e tecidos: responsabilidades do enfermeiro. *Texto Contexto Enferm*, 2012, 21(4):945-53.
2. Brasil. Associação Brasileira de Transplantes. Registro Brasileiro de Transplantes. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada Estado (2007-2014). Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/RBT/2014/rbt2014-lib.pdf>> [acesso 2016 Jul 25 15h36].
3. Chisholm-Burns MA, Spivey CA, Garrett C, et al. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant recipients' adherence and outcomes. *Patient Prefer Adherence*, 2008, 2:287-92.
4. Modesto ACF, Ferreira TXAM, Provin MP, et al. Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. *Rev. bras. educ. med.*, 2016, 40(3):401-10.
5. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2014, 22:83-94.
6. Patel H, Bell D, Molokhia M et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clinical Pharmacology*, 2007, 7:9.
7. World Health Organization (WHO). The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: World Health Organization; 2002. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>> [acesso 2016 set 27 00h06].
8. Hausmann O, Schnyder B. Etiology and Pathogenesis of Adverse Drug Reactions. *Chem Immunol Allergy*, 2012, 97:32-9.
9. Rawlins MD, Thoma SHL. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, Ferner RE, Glaville H. *Davies's Textbook of adverse drug reactions*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1998, 971:40-64.
10. Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cad Saude Publica*. 1998, 14(2):237-263.
11. Gomes R, Rebello LEFS, Nascimento EF, et al. A atenção básica à saúde do homem sob a ótica do usuário: um estudo qualitativo em três serviços do Rio de Janeiro. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011b, 16(11):4.513-4.521.
12. Brasil. Resolução RDC nº 51, de 29 de setembro de 2014. Dispõe sobre a Rede Sentinela para o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0051_29_09_2014.pdf> [acesso 2016 ago 19].
13. Romeu GA, Távora MRF, Costa AKM, et al. Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza – Ceará. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2011, 2(1):5-9.
14. Anvisa. A rede sentinela. Disponível em: <<http://redesentinelanvisa.blogspot.com.br/p/sobre-rede-sentinela.html>> [acesso 2016 set 27 12h35].
15. Cesaretti MLR, Pezato TPJP. Farmacovigilância hospitalar: importância do treinamento de profissionais na potencialização de suas ações. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba*, 2015, 17(3):135-139.
16. OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Washington, DC: OPAS; 2011. (Rede PAHRF Documento Técnico Nº 5).
17. Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, et al. Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm*, 1994, 51:2268-2271.
18. Organização Mundial da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília, Organização Pan-Americana da Saúde, 2005:28p.
19. Loução AS, Sanches ACC, Carraro CB. Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um Hospital Universitário. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2015, 6(3):12-17.
20. Secoli SR. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bras Enferm*, 2010, 63(1):136-40.
21. Duarte ML, Batista LM, Albuquerque PMS. Notificações de farmacovigilância em um hospital oncológico sentinela da Paraíba. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2014, 5(1):7-11.
22. Silva AEBC, Reis AMM, Miasso AI, et al. Eventos adversos a medicamentos em um hospital sentinela do estado de Goiás, Brasil. *Rev Latino-Am Enfermagem*, 2011, 19(2):1-9.
23. Costa JM, Nogueira LT. Associação entre trabalho, renda e qualidade de vida de receptores de transplante renal no município de Teresina, PI, Brasil. *J. Bras. Nefrol*, 2014, 3(36):332-338.
24. Martins BCC. Acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes transplantados renais: da descrição do processo aos desfechos clínicos. Fortaleza. [Dissertação]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2015.
25. Varallo FR, Guimarães SOP, Abjaude SAR, et al. Causas de subnotificação de eventos adversos a medicamentos por profissionais da saúde: revisão sistemática. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 2014, 48(4):739-747.