

## Estudo transversal de farmacovigilância ativa em um hospital privado do Distrito Federal durante o primeiro semestre de 2021

Bárbara Lopes JOVITO<sup>1</sup> , André Carvalho de OLIVEIRA<sup>1</sup> , Cecília Alves MOURÃO<sup>1</sup> , Janaina Morais de ARAUJO<sup>1</sup> , Johanssy da Silva OLIVEIRA<sup>1</sup> , Matheus Rodrigues de SOUZA<sup>1</sup> , Cristiano Cardoso de ANDRADE<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Santa Marta (HSM)

Autor correspondente: Jovito BL, barbaralj94@gmail.com

Submetido em: 20-09-2021 Reapresentado em: 08-11-2021 Aceito em: 08-11-2021

Revisão por pares: revisores cegos

### Resumo

**Objetivo:** Documentar a busca ativa em Farmacovigilância no primeiro semestre de 2021 em um hospital privado do DF por meio de medicamentos gatilho e estabelecer o perfil da busca ativa e das reações adversas a medicamentos (RAM) por setor de internação hospitalar. **Método:** Estudo transversal retrospectivo realizado entre janeiro e junho de 2021. A busca ativa e as notificações de RAM foram analisadas por meio de evoluções farmacêuticas e formulários de RAM preenchidos durante o período, as quais foram estratificadas segundo o algoritmo de Naranjo\Karch e Lasagna. Os medicamentos gatilho investigados incluíram vitamina K, protamina, complexo pro-trombínico, naloxona, flumazenil e carvão ativado. Registros duplicados, notificações espontâneas (ou voluntárias) ou identificadas por outro método que não englobavam medicamentos gatilho do estudo foram excluídas. Foi realizada análise estatística descritiva com estimativas de frequências absolutas, frequências relativas e valor preditivo positivo (VPP). **Resultados:** Foram realizadas 83 buscas ativas em farmacovigilância, com maior número nos dois primeiros meses. As notificações de RAM mantiveram-se em média de 2,5 por mês (DP = 1,5), representando 18,1% do total de busca ativa. A quantidade, o perfil dos medicamentos gatilho e as RAM foram diferentes entre os setores hospitalares. Os medicamentos gatilho com maior número de busca ativa foram: vitamina K, com 38 registros (45,8%); protamina, com 28 registros (33,7%); e naloxona, com 9 registros (10,8%). Foram responsáveis pela identificação e notificação de RAM: protamina (n=7; 46,7%), vitamina K (n = 5; 33,3%) e naloxona (n = 3; 20%). O VPP geral variou bastante entre os meses (0 – 0,86). O VPP global foi de 0,18. Naloxona apresentou o melhor desempenho (VPP = 0,33), seguido de protamina (VPP = 0,25) e vitamina K (VPP = 0,13). **Conclusão:** Os resultados variaram de acordo com o setor hospitalar analisado. Vitamina K, protamina e naloxona demonstraram boa performance geral. Sugere-se uma revisão dos gatilhos utilizados nas unidades de terapia intensiva (UTI) neonatal e pediátrica devido à baixa capacidade de identificar RAM com os gatilhos utilizados.

**Palavras-chave:** farmacovigilância; assistência farmacêutica; segurança do paciente; farmácia clínica; eventos adversos a medicamentos.

## Cross-sectional study of active pharmacovigilance in a private hospital of Distrito Federal during the first semester of 2021

### Abstract

**Objective:** To document an active pharmacovigilance search during the first semester of 2021 in a private hospital of Distrito Federal (DF) using *trigger tools* and to establish the profile of active search and adverse drug reactions (ADR) by hospital sector. **Method:** Retrospective cross-sectional observational study performed between January and June of 2021. The active search and notifications of ADR were analyzed through pharmaceutical evolutions and ADR forms filled during the period, which were stratified according to the Naranjo\Karch's and Lasagna's algorithm. The *triggers tools* investigated were vitamin K, protamine, prothrombin complex, naloxone, flumazenil and activated charcoal. Duplicated registries, voluntary notification or identified by a different method not including the *triggers tools* of interest were excluded. Descriptive statistics were used as estimates of absolute frequency, relative frequency and positive predictive value (PPV). **Results:** 83 active searches were made, with the highest number in the first two months. ADR notifications remained with an average of 2,5 per month (SD = 1,5) representing 18,1% of the searches. The amount, profile of *trigger tools* and the ADR were different between the hospital sectors. The *triggers tools* with the highest number of active search were: vitamin K, within 38 records (45,8%); protamine, within 28 records (33,7%) and naloxone, within 9 records (10,84%). Also, they were responsible for ADR identification and notification: protamine (n = 7; 46,7%); vitamin K (n = 5; 33,33%) and naloxone (n = 3; 20%). The general PPV varied greatly according to the months (0 – 0,86). The global PPV was 0,18. Naloxone showed the best performance (PPV = 0,33), followed by protamine (PPV = 0,25) and vitamin K (PPV = 0,13). **Conclusion:** The results varied according to the hospital sector. Vitamin K, protamine and naloxone showed good performance. We suggest a review of the *triggers tools* at neonatal and pediatric intensive care units due to the low performance to identify ADR with the *triggers tools* used.

**Keywords:** pharmacovigilance; pharmaceutical care; patient safety; adverse drug reaction.



## Introdução

Entre as várias estratégias de cuidado ao paciente no ambiente hospitalar, uma das mais eficazes é o uso de medicamentos, os quais promovem saúde e bem-estar por meio de modificações de funções fisiológicas. Todavia, o tratamento medicamentoso não está isento de provocar danos. Os malefícios decorrentes deste uso podem ser causados tanto por riscos associados a sua atividade farmacológica quanto ao seu uso inadequado no processo de medicação. Ambos são chamados de Eventos Adversos a Medicamentos (EAM).<sup>1</sup> A Agência Europeia de Medicina (EMA) define evento adverso como qualquer ocorrência médica desagradável em um paciente que teve um medicamento administrado e que não tem, necessariamente, uma relação causal com este tratamento.<sup>2</sup>

Entre os EAM, as Reações Adversas a Medicamentos (RAM) são definidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com o uso dos medicamentos em doses comumente utilizadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou modificação de funções fisiológicas.<sup>3</sup> A definição de RAM carrega em sua gênese uma relação causal entre o medicamento e o evento adverso. Essa relação é pelo menos uma possibilidade e desse modo, não pode ser descartada.<sup>4</sup>

Os EAM provocam uma série de danos, afetando diretamente os pacientes e o sistema de saúde como um todo. Dessa maneira, pode haver uma diminuição da confiança para com os profissionais de saúde, além de retardar o diagnóstico e tempo de tratamento, e aumentar o tempo e custos relacionados à internação hospitalar.<sup>4</sup> Um estudo de revisão concluiu que houve diferença significativa no tempo de internação entre os pacientes sem EAM e com EAM.<sup>5</sup> Uma revisão sistemática concluiu que há intenso aumento dos custos quando há a ocorrência de EAM, bem como um aumento do tempo de internação, necessidade de mão de obra especializada e exposição do paciente a possíveis danos.<sup>6</sup>

A segurança do paciente tem-se tornado uma prioridade internacional, reforçando a consciência a respeito da ocorrência de eventos adversos no ambiente de saúde.<sup>1</sup> A farmacovigilância é uma ciência que visa a detecção, avaliação, compreensão e prevenção de RAM ou quaisquer outros possíveis problemas relacionados a medicamentos.<sup>7</sup> A atividade está inserida em diversos setores. No âmbito hospitalar, ela é transversal a diversos profissionais que dão assistência ao paciente, de acordo com legislações de cada área. O médico tem a atribuição de prescrever os medicamentos, o farmacêutico é responsável pela sua distribuição e dispensação e a equipe de enfermagem, pelo seu preparo e administração. Por fim, todos os profissionais envolvidos são incumbidos de prevenir e detectar EAM.<sup>8</sup>

O serviço deve contar ainda com um processo contínuo de estratégias de melhorias que envolve toda uma cadeia de processos, pois tais eventos podem estar relacionados à prática profissional, produtos de saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, comunicação de pedidos, rotulagem de produtos, embalagem e nomenclatura, composição, dispensação, distribuição, administração, educação, monitoramento e uso.<sup>9</sup>

A notificação espontânea (ou voluntária) é uma comunicação não solicitada, realizada por um profissional de saúde ou consumidor para uma autoridade competente, que descreve uma ou mais reações adversas suspeitas em um paciente que recebeu um ou mais medicamentos. Ao contrário da notificação solicitada (ativa),

a qual conta com um sistema de coleta de dados, realizados de maneira periódica.<sup>2</sup> Tais dados são indispensáveis para avaliação de risco-benefício pós autorização e comercialização de produtos e atualização de informações à medida que são coletadas.<sup>2,10</sup>

A notificação espontânea é percebida como o método mais antigo, simples, eficaz e de menor custo para coletar informações de suspeita de eventos adversos, porém, possui a desvantagem de subnotificação.<sup>11</sup> O emprego de rastreadores (do inglês, *triggers tools*) tem sido uma das ferramentas mais populares na identificação de EAM.<sup>1</sup> Um estudo de farmacovigilância conduzido em ambiente hospitalar, observou que 71,76% das notificações ocorreram por busca ativa e 25,88% por notificação espontânea, no ano de 2015, e a diferença foi de 93,47% contra 5,04% no ano seguinte.<sup>8</sup> Um resultado semelhante foi encontrado em outro estudo, em que 90% das reações foram detectadas a partir de uma metodologia de busca ativa e 10% por meio de notificação espontânea.<sup>12</sup> O uso de rastreadores tem demonstrado ser um método simples, com maior sensibilidade e especificidade quando comparado a outras metodologias e permite estimar taxas de incidência<sup>13-15</sup>. Ademais, mesmo quando comparado a sistemas automatizados de detecção de EAM, há uma taxa maior de detecção desses eventos quando se utiliza os rastreadores, com a vantagem de não necessitar de grande aparato tecnológico<sup>14,15</sup>. Porém, há a necessidade de equipe capacitada, além de contar com o viés de subjetividade.

O rastreador é uma evidência em prontuário que sinaliza que houve ou pode ter ocorrido um EAM. Ele pode ser um medicamento (antídoto ou agente reversor), parâmetros laboratoriais fora dos valores de referência ou relato de sinais e sintomas que refletem o estado de saúde do paciente.<sup>1,9</sup> O *Global Trigger Tool (GTT)*, desenvolvido em 2003 pelo *Institute for Healthcare Improvement (IHI)*, tem como premissa a identificação de eventos adversos e a medição de suas variações temporais, indicando se as adequações feitas pela instituição estão corroborando com o melhoramento dos processos de segurança.<sup>16</sup>

Considerando que o ambiente hospitalar é propício para ocorrência de RAM, e, tendo em vista os fatos expostos, a pesquisa teve como objetivo geral documentar a busca ativa em farmacovigilância nos primeiros seis meses de 2021.

Como objetivos específicos, o estudo procurou identificar os principais medicamentos gatilho (*trigger tools*) utilizados na busca ativa em farmacovigilância, mapear a busca ativa em farmacovigilância e notificações de RAM por setor e rastrear e identificar as principais RAM e medicamentos envolvidos por meio dos *trigger tools* utilizados, a fim de nortear ações futuras que visam garantir maior segurança do paciente. Tudo foi feito por meio do serviço de Farmácia Clínica de um hospital privado do Distrito Federal (DF).

## Métodos

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo realizado em um hospital privado de grande porte (200 leitos) e alta complexidade localizado no DF. Os dados foram coletados de janeiro a junho de 2021, de forma retrospectiva. A busca ativa em farmacovigilância e as notificações de RAM foram identificadas, analisadas e quantificadas por meio de evoluções farmacêuticas de farmacovigilância, utilizando um relatório fornecido pelo Tasy® e dos formulários de Farmacovigilância preenchidos durante o período de janeiro a junho de 2021.



A amostra do estudo foi constituída por todos os pacientes internados em unidades de terapia intensiva (neonatal, pediátrica e adulto) e em unidades de internação das especialidades de obstetrícia, pediatria, cardiologia, neurologia, oncologia, ortopedia e COVID-19. Registros encontrados em duplicidade não foram contabilizados e as notificações de RAM voluntárias ou identificadas por outro meio que não por busca ativa e que não englobavam os medicamentos gatilho inseridos no delineamento do estudo foram excluídas da análise (Figura 1).

O serviço de farmacovigilância na instituição, é realizado pela equipe de farmácia clínica, rotineiramente, duas vezes por semana, por meio da busca ativa de prescrições contendo os seguintes medicamentos gatilho: vitamina K, protamina, complexo pro-trombínico, naloxona, flumazenil e carvão ativado. A investigação do uso de tais medicamentos é feita por meio de informações contidas em prontuário eletrônico e entrevista multiprofissional. Todas as buscas ativas, são registradas em prontuário como evoluções farmacêuticas, exceto casos em que a vitamina K é utilizada como profilaxia de hemorragia em recém-nascidos. Quando detectadas, as RAM são preenchidas em formulário de farmacovigilância e estratificadas quanto ao critério de causalidade de acordo com os algoritmos de Karch e Lasagna, e Naranjo.<sup>17,18</sup> e, então, encaminhadas para o sistema de qualidade da instituição para avaliação e posterior notificação à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (Figura 1).

Foi realizada análise estatística descritiva com estimativas de frequências absolutas e frequências relativas, as quais tiveram seus valores expressos em porcentagem. O valor preditivo positivo

(VPP) global para cada rastreador foi calculado dividindo-se o número de vezes em que um rastreador foi capaz de identificar uma RAM pelo número de vezes em que o rastreador foi utilizado nas buscas de RAM. Para as medidas de tendência central (média), foram calculados os desvios-padrão (DP). Todos os dados coletados foram planilhados no Excel® e processados e analisados por meio do software GraphPad Prism 5.

Estudo conduzido de acordo com o que é definido pelas Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos impostas pela Resolução CNS 466/12 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o número de protocolo CAAE: 51309721.5.0000.8101.

## Resultados

Durante o período estudado, foi contabilizado um total de 114 registros de farmacovigilância, dos quais 31 registros não foram incluídos na análise de dados por se tratarem de notificação espontânea ou de notificações identificadas de outra maneira que não por busca ativa e que não englobavam os medicamentos gatilho do estudo, como suspensão abrupta do medicamento ou alterações de exames laboratoriais, identificados por meio do acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes. Sendo assim, no primeiro semestre de 2021, foram realizadas 83 buscas ativas de farmacovigilância, representando 72,8% do total de registros de farmacovigilância.

**Figura 1.** Etapas do método seguido para realização do estudo.

<b>1. Busca ativa de farmacovigilância e notificação de RAM<sup>1</sup></b>	<p>O serviço de busca ativa de farmacovigilância foi realizado em unidades de terapia intensiva (neonatal, pediátrica e adulto) e unidades de internação (obstetrícia, pediatria, cardiologia, neurologia, oncologia, ortopedia e COVID 19), seguindo as seguintes etapas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Etapa 1:</b> Busca por prescrições contendo os medicamentos gatilho vitamina K, protamina, complexo pro-trombínico, naloxona, flumazenil e carvão ativado, por meio de relatório obtido por sistema informatizado. As buscas eram realizadas duas vezes por semana a contar da data da última busca realizada.</li><li>• <b>Etapa 2:</b> Investigação do uso dos medicamentos gatilho por meio de informações em prontuário e entrevista multiprofissional.</li><li>• <b>Etapa 3:</b> Em caso de suspeita de RAM, preenchimento do formulário de farmacovigilância com informações gerais do paciente, breve descrição do ocorrido e características do medicamento causador, bem como aplicação do algoritmo de Naranjo\Karch para avaliação de causalidade.</li><li>• <b>Etapa 4:</b> Evolução em prontuário e notificação das RAM identificadas no sistema de qualidade da instituição para avaliação e posterior notificação à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Todas as buscas ativas, independente do resultado final, foram registradas em prontuário como evoluções farmacêuticas de farmacovigilância, exceto uso da vitamina K como profilaxia de hemorragia em recém-nascidos.</li></ul>
<b>2. Coleta dos dados</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Coleta de dados por meio de evoluções farmacêuticas de farmacovigilância obtidas por meio de sistema informatizado e de formulários de farmacovigilância preenchidos no período de janeiro a junho de 2021.</li></ul>
<b>3. Seleção dos dados</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Foram selecionados registros de busca ativa resultantes de análise de prescrições contendo os medicamentos-gatilho utilizados. Registros encontrados em duplicidade, notificações voluntárias de farmacovigilância ou identificadas por outro método e que não englobavam os medicamentos gatilho em estudo e casos de uso da vitamina K como profilaxia de hemorragia em recém-nascidos foram excluídos da análise.</li></ul>
<b>4. Análise e tratamento dos dados</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Quantificação dos registros de buscas ativas de farmacovigilância e notificações de RAM por meio dos medicamentos gatilho (rastreadores) estudados, investigação e caracterização dos medicamentos causadores de RAM e análise dos resultados por setor de internação hospitalar.</li></ul>
<b>5. Análise estatística</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Análise estatística descritiva com estimativas de frequências absolutas, frequências relativas com valores expressos em porcentagem e valor preditivo positivo (VPP), obtido dividindo-se o número de vezes em que um rastreador foi capaz de identificar uma RAM pelo número de vezes em que o rastreador foi utilizado nas buscas de RAM. Medidas de tendência central (média) com desvios-padrão (DP). Foram utilizados softwares Excel® e GraphPad Prism 5.</li></ul>

<sup>1</sup>Reação adversa a medicamento

Os meses de janeiro e fevereiro foram os meses com maior número de registros de busca ativa, 27 e 23, respectivamente. O número absoluto de registros diminuiu nos meses seguintes: 14 em março; 7 em abril; 9 em maio; e 3 em junho (Tabela 1). Apesar da redução dos registros de busca ativa por medicamentos gatilho, as notificações de reações adversas se mantiveram entre 2 a 4 notificações por mês, exceto pelo mês de junho, no qual não houve registro de RAM. Dessa forma, a média foi de aproximadamente  $2,5 \pm 1,5$  notificações por mês, com 15 notificações ao todo (18,1% do total de buscas ativas realizadas e 11,6% do total de registros de farmacovigilância e notificações de RAM; Tabela 1).

A UTI adulto foi a unidade com maior número de registros (49 buscas ativas e 10 notificações de RAM), seguida da unidade de internação (18 buscas ativas e 4 notificações de RAM). Na UTI neonatal, foram contabilizadas 10 buscas ativas e apenas 1 notificação de RAM. A UTI pediátrica foi a única unidade sem nenhum registro de notificação de RAM, com 6 buscas ativas (Tabela 1).

A protamina foi o medicamento gatilho com maior número de registro de busca ativa ( $n = 22$ ; 44,9%) e notificação de RAM ( $n = 6$ ; 60%) na UTI adulto, seguida pela vitamina K, que representou 38,8% ( $n = 19$ ) das buscas ativas e 30% ( $n = 3$ ) das notificações de RAM. Outros medicamentos gatilho com busca ativa na unidade foram: complexo protrombínico ( $n = 6$ ; 12,2%), naloxona ( $n = 1$ ; 2%) e carvão ativado ( $n = 1$ ; 2%). Vale ressaltar que a naloxona foi associada a uma notificação de RAM ( $n = 1$ ; 10%) (Tabela 1).

A vitamina K foi o medicamento gatilho com maior número de busca ativa nos demais setores, representando 80% na UTI neonatal, 66,7% na UTI pediátrica e 38,89% na unidade de internação. Além da vitamina K, também foi contabilizado registro de busca ativa da protrombina ( $n = 2$ ; 33,3%) na UTI pediátrica e da naloxona ( $n = 2$ ; 20%) na UTI neonatal, sendo o último atrelado a uma notificação de RAM no setor ( $n = 1$ ; 100%). Na unidade de internação, a naloxona foi o segundo medicamento gatilho com maior número de busca ativa ( $n = 6$ ; 33,3%), seguido da protamina ( $n = 4$ ; 22,2%) e flumazenil ( $n = 1$ ; 5,6%). Destes, a naloxona e a protamina foram responsáveis por notificação de RAM, cada um com 1 registro ( $n = 2$ ; 50%). Outras duas notificações foram atreladas à busca ativa por vitamina K (50%; Tabela 1).

No geral, os medicamentos gatilho com maior número de registros de busca ativa foram: vitamina K, com 38 registros (45,8%) e protamina, com 28 registros (33,7%). Eles foram seguidos de naloxona, com 9 registros (10,8%); complexo protrombínico, com 6 registros (7,2%); e flumazenil e carvão ativado, ambos com apenas 1 registro (1,2%; Tabela 1). Os medicamentos gatilho que foram associados à notificação de possível RAM foram: protamina ( $n = 7$ ; 46,7%), vitamina K ( $n = 5$ ; 33,3%) e naloxona ( $n = 3$ ; 20%; Tabela 1). Não foram identificados registros de notificação de RAM para o flumazenil, carvão ativado e complexo protrombínico. O VPP geral variou bastante entre os meses (de 0 em junho a 0,86 em abril). O VPP geral obtido foi de 0,18. O rastreador naloxona foi o que apresentou melhor desempenho com VPP de 0,33, seguido da protamina (VPP = 0,25) e vitamina K (VPP = 0,13).

As sete notificações de RAM encontradas por meio do uso de protamina foram relacionadas com uso de anticoagulantes, sendo seis delas ao uso de enoxaparina e uma relacionada ao uso de enoxaparina com ácido acetilsalicílico (AAS) e clopidogrel (Tabela 1). As cinco notificações de RAM encontradas por meio

do uso de vitamina K também foram relacionadas ao uso de anticoagulantes, sendo três delas relacionadas à enoxaparina; um caso, à enoxaparina em conjunto com AAS e clopidogrel; e outro caso, à varfarina (Tabela 1). Das três notificações de RAM averiguadas no uso de naloxona, duas foram relacionadas ao uso de morfina e uma ao uso de fentanil (Tabela 1). As demais notificações foram relacionadas a procedimentos de extubação e havia, ainda, casos em que medicamento constava como “se necessário” para pacientes com dor de difícil controle em uso de opioides, estando disponível para aprazamento em caso de ocorrência de RAM.

Na busca ativa envolvendo flumazenil, não foi encontrado relato de administração do medicamento. O carvão ativado foi utilizado em um caso de intoxicação exógena por tentativa de autoextermínio, não estando, portanto, relacionado a nenhuma RAM dentro da unidade.

## Discussão

A busca ativa em farmacovigilância tem se mostrado uma importante ferramenta para identificação de RAM.<sup>8,12</sup> No presente estudo, foram realizadas 83 buscas ativas de RAM, das quais foi possível identificar 15 RAM, sendo 18,1% do total envolvendo a busca utilizando-se os medicamentos gatilho escolhidos no estudo. Outros estudos de instituições brasileiras com uso de rastreadores para a detecção de EAM encontraram resultados que variaram de 7,48% a 15,6%.<sup>5,19</sup>

O alto número de busca ativa nos primeiros meses e sua redução consecutiva nos meses seguintes tem relação direta com a taxa de ocupação hospitalar no período do estudo. Tal dado é explicado pelo aumento no número de internações devido à pandemia ocasionada pelo novo SARS-CoV-2. Apesar disso, nossos resultados mostram que a notificação de RAM não variou muito, com média de  $2,5 \pm 1,5$  notificações por mês, número não muito distante de outro estudo com média de 3,92 RAM por mês.<sup>12</sup>

O VPP global encontrado foi de 0,18. Outros estudos obtiveram valores de 0,04;<sup>19</sup> 0,144;<sup>5</sup> e 0,43.<sup>22</sup> A comparação do desempenho de cada rastreador é problemática, pois o resultado pode ser afetado por fatores como: tamanho da amostra, mudanças nas práticas diagnósticas e terapêuticas; e variação temporal.<sup>5</sup>

O VPP para protamina e vitamina K encontrado em nosso estudo foi superior a um outro estudo, no qual o VPP para vitamina K e protamina avaliados em conjunto foi de 0,167.<sup>5</sup> No mesmo estudo, diferentemente do encontrado, o antagonista de benzodiazepínico (flumazenil) e antagonista de opioide (naloxona) não foram usados nos prontuários avaliados. O estudo de Khan et al. (2015)<sup>23</sup> mostrou um VPP de protamina de 0,33 e vitamina K de 0,28, evidenciando a sensibilidade e especificidade da busca ativa desses medicamentos e a ocorrência de RAM.

Os anticoagulantes foram a classe de medicamentos mais envolvida em RAM, em concordância com o encontrado em literatura.<sup>19-21</sup> O principal anticoagulante envolvido em RAM identificadas por protamina e vitamina K foi a enoxaparina e as notificações ocorreram na UTI adulto e unidade de internação. Esse dado pode ser explicado pelo aumento do uso de anticoagulante devido à infecção por SARS-CoV-2. Tal uso se intensificou na pandemia, contribuindo para a ocorrência de RAM pelo uso desse medicamento.

**Tabela 1.** Identificação de reações adversas a medicamentos conforme forma de realização de farmacovigilância.

Informação	Total de registros e notificações N=129	Registros de farmacovigilância e uso de medicamentos gatilho para registro <sup>8</sup> N = 114		Notificação de RAM <sup>2</sup> identificadas por busca ativa N= 15	VPP <sup>3</sup>
		Sem medicamentos gatilho <sup>6</sup> N = 31	Com medicamentos gatilho <sup>1</sup> N= 83		
<b>Mês de notificação n (%)</b>					
<b>Janeiro</b>	35 (27,1)	4 (11,4)	27 (77,1)	4 (11,4)	0,15
<b>Fevereiro</b>	29 (22,5)	4 (13,8)	23 (79,3)	2 (6,9)	0,09
<b>Março</b>	22 (17,1)	4 (18,2)	14 (63,6)	4 (18,2)	0,29
<b>Abril</b>	16 (12,4)	7 (43,8)	7 (43,8)	2 (12,5)	0,86
<b>Mai</b>	21 (16,3)	9 (42,9)	9 (42,9)	3 (14,3)	0,33
<b>Junho</b>	6 (4,7)	3 (50,0)	3 (50,0)	-	-
<b>Setor hospitalar de notificação n (%)</b>					
<b>UTI adulto</b>	<b>77 (59,7)</b>	<b>18 (23,4)</b>	<b>49 (63,6)</b>	<b>10 (13,0)</b>	-
Vitamina K	22 (28,6)	-	19 (86,4)	3 (13,6)	-
Protamina	28 (36,4)	-	22 (78,6)	6 (21,4)	-
Naloxona	2 (2,6)	-	1 (50,0)	1 (50,0)	-
Complexo protrombínico	6 (7,8)	-	6 (100,0)	-	-
Carvão ativado	1 (1,3)	-	1 (100,0)	-	-
Sem medicamento gatilho <sup>6</sup>	18 (23,4)	-	-	-	-
<b>UTI neonatal</b>	<b>11 (8,5)</b>	-	<b>10 (90,9)</b>	<b>1 (9,1)</b>	-
Vitamina K	8 (72,7)	-	8 (100,0)	-	-
Naloxona	3 (27,3)	-	2 (66,7)	1 (33,3)	-
<b>UTI pediátrica</b>	<b>6 (4,6)</b>	-	<b>6 (100,0)</b>	-	-
Vitamina K	4 (66,7)	-	4 (100,0)	-	-
Protamina	2 (33,3)	-	2 (100,0)	-	-
<b>Unidade de internação</b>	<b>35 (27,1)</b>	<b>13 (37,1)</b>	<b>18 (51,4)</b>	<b>4 (11,4)</b>	-
Vitamina K	9 (25,7)	-	7 (77,8)	2 (22,2)	-
Protamina	5 (14,3)	-	4 (80,0)	1 (20,0)	-
Naloxona	7 (20,0)	-	6 (85,7)	1 (14,3)	-
Flumazenil	1 (2,9)	-	1 (100,0)	-	-
Sem medicamento gatilho <sup>6</sup>	13 (37,1)	-	-	-	-
<b>Gatilho rastreador e medicamentos envolvidos<sup>7</sup> n (%)</b>					
<b>Vitamina K</b>	<b>43 (43,9)</b>	-	<b>38 (88,4)</b>	<b>5 (11,6)</b>	-
Agentes antitrombóticos (B01A) <sup>4</sup>	5 (11,6)	-	-	5 (100,0)	-
Enoxaparina	3 (60,0)	-	-	3 (100,0)	-
Enoxaparina, Clopidogrel, Ácido acetilsalisílico	1 (20,0)	-	-	1 (100,0)	0,13
Varfarina	1 (20,0)	-	-	1 (100,0)	-
Outros <sup>5</sup>	33 (76,7)	-	33 (100,0)	-	-
Identificação de RAM <sup>9</sup>	5 (11,6)	-	5 (100,0)	-	-
<b>Protamina</b>	<b>35 (35,7)</b>	-	<b>28 (80,0)</b>	<b>7 (20,0)</b>	-
Agentes antitrombóticos (B01A) <sup>4</sup>	7 (20,0)	-	-	7 (100,0)	-
Enoxaparina	6 (85,7)	-	-	6 (100,0)	0,25
Enoxaparina, Clopidogrel, Ácido acetilsalisílico	1 (14,3)	-	-	1 (100,0)	-
Outros <sup>5</sup>	21 (60,0)	-	21 (100,0)	-	-
Identificação de RAM <sup>9</sup>	7 (20,0)	-	7 (100,0)	-	-
<b>Naloxona</b>	<b>12 (12,2)</b>	-	<b>9 (75,0)</b>	<b>3 (25,0)</b>	-
Opioides (N02A) <sup>4</sup>	3 (25,0)	-	-	3 (100,0)	-
Morfina	2 (66,7)	-	-	2 (100,0)	0,33
Fentanil	1 (33,3)	-	-	1 (100,0)	-
Outros <sup>5</sup>	6 (50,0)	-	6 (100,0)	-	-
Identificação de RAM <sup>9</sup>	3 (25,0)	-	3 (100,0)	-	-
<b>Complexo protrombínico</b>	<b>6 (6,1)</b>	-	<b>6 (100,0)</b>	-	-
<b>Carvão ativado</b>	<b>1 (1,0)</b>	-	<b>1 (100,0)</b>	-	-
<b>Flumazenil</b>	<b>1 (1,0)</b>	-	<b>1 (100,0)</b>	-	-

<sup>1</sup>Busca ativa farmacovigilância 01/2021. <sup>2</sup>Notificação de reação adversa a medicamento. <sup>3</sup>VPP: valor preditivo positivo. VPP global= 0,18. <sup>4</sup>Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. <sup>5</sup>Uso de medicamento gatilho não relacionado a RAM. <sup>6</sup>Notificação espontânea (ou voluntária) ou outros métodos não envolvendo medicamentos gatilho. <sup>7</sup>Aprentados somente os resultados dos gatilhos quando houve notificação associada ao mesmo. <sup>8</sup>Registro de evoluções farmacêuticas de farmacovigilância. <sup>9</sup>Uso de medicamento gatilho relacionado com a identificação de RAM.

O grande número de registros de buscas ativas para o uso dos medicamentos gatilho protamina e vitamina K pode ser explicado pelo uso desses medicamentos em procedimentos cirúrgicos e hemodinâmicos, como circulação extracorpórea e em pacientes com nutrição parenteral (NPT). Outras causas que justificaram o uso foram distúrbios de coagulação e sangramentos de outra causa que não pelo uso de anticoagulantes e distúrbios eletrolíticos, no caso da vitamina K.

O VPP da naloxona pode ser subestimado, já que em algumas buscas ativas o medicamento constava como “se necessário” na prescrição de pacientes em uso de altas doses de morfina para uso em casos de ocorrência de possível EAM. Os opioides são comumente utilizados para o controle algico em pacientes oncológicos ou por aqueles com controle difícil da dor.

O uso de rastreadores específicos para pacientes neonatal e pediátricos são escassos na literatura.<sup>24</sup> Porém, nossos dados indicam que talvez seja uma estratégia necessária, devido ao baixo número de identificação de RAM nas unidades (n = 1) com os rastreadores utilizados. O uso de vitamina K é particularmente atrelado ao uso de NPT devido à necessidade de aporte calórico e proteico desses pacientes. O uso da protamina nas unidades se deu exclusivamente durante procedimentos cirúrgicos.

Por se tratar de um estudo retrospectivo, mesmo com protocolo bem estabelecido, o presente estudo teve como principal limitação a possível contagem subestimada de registro de busca ativa ou notificação de RAM que não foi registrada em evolução farmacêutica ou formulário de notificação. Por ora, a equipe multiprofissional não relatou de forma fidedigna a RAM, impossibilitando análise adequada. Além disso, há as variáveis intrínsecas ao preenchimento dos algoritmos de Karch e Lasagna e Naranjo.

## Conclusão

O presente estudo reforça a importância da realização de busca ativa em farmacovigilância, a qual representou 72,8% do total de registros de farmacovigilância no período do estudo. Por meio dos dados obtidos, foi possível observar que os resultados sofreram algumas variações de acordo com o setor analisado. A UTI adulto foi a unidade com maior incidência de reações adversas notificadas, tendo a protamina como protagonista nas notificações devido ao aumento de utilização de anticoagulantes em pacientes com COVID-19. Também foi possível caracterizar o perfil dos medicamentos gatilhos e os medicamentos suspeitos causadores de RAM por eles identificados. Devido ao baixo número de RAM identificadas nas UTIs neonatal e pediátrica, sugere-se uma revisão dos rastreadores utilizados para identificação de RAM nos setores. Estudos com maior número de notificações ainda se fazem necessários para o fortalecimento da cultura de farmacovigilância na instituição e acompanhamento dos resultados.

## Fontes de financiamento

Todo o estudo foi realizado com apoio técnico, financeiro e de pessoal do Hospital Santa Marta (HSM) unidade de Taguatinga, Brasília-DF e do Instituto Santa Marta de Ensino e Pesquisa (ISMEP) vinculado à instituição.

## Colaboradores

JBL, OAC, MCA, AJM e OJS, todos participaram do desenvolvimento do estudo e elaboração do artigo (concepção do projeto, análise e interpretação dos dados, redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual, revisão do trabalho final a ser publicado). SMR e ACC participaram da revisão e aprovação final da versão a ser publicada e contribuíram com todo suporte necessário para a execução do estudo.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao setor de Gerência de Suprimentos, em especial à equipe de Farmácia Clínica e também ao Setor de Gestão da Qualidade do Hospital Santa Marta (HSM) unidade de Taguatinga e ao Instituto Santa Marta de Ensino e Pesquisa (ISMEP) por permitir a realização deste estudo.

## Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram que não haver conflito de interesses em relação a este artigo.

## Referências

1. Lopes FM, Silva LT. Manual de rastreadores em pediatria: medindo eventos adversos a medicamentos em hospital pediátrico. Goiânia. Editora UFG. 2017: 71p.
2. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev 2). 2017. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>. Accessed on: 6th Nov 2021.
3. Organização Mundial da Saúde (OMS). The Importance of pharmacovigilance Safety monitoring of medicinal products 2002. Available in: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/>. Accessed on: 6th Nov 2021.
4. Klotzowska JE, et al. Recognition of adverse drug events in older hospitalized medical patients. Eur J Clin Pharmacol. 2013; 69(1): 75-85. DOI: 10.1007/s00228-012-1316-4.
5. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool. Rev Saúde Pública. 2013; 47(6): 1102-11. DOI: 10.1590/S0034-8910.2013047004735.
6. Silva SC, Rodrigues RC, Rodrigues MRK. Hospital costs associated with adverse drug events: Systematic review. Research, Society and Development. 2021; 10(4): e21510414030. DOI: 10.33448/rsd-v10i4.14030.
7. Organização Mundial da Saúde (OMS). Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A importância da Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde. Brasília. Organização Pan-Americana da Saúde. 2005. (Monitorização da segurança dos medicamentos). Available in: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>. Accessed on: 6th Nov 2021.



8. Rodrigues BLM, Lima VLA, Gomes JS. Evaluation of adverse events related to medicines as indicator of implementation of a medicinal information center. *REAS/EJCH.* 2019;11(7): e614. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e614>.
9. Billstein-Leber M, Carrillo CJD, Cassano AT, *et al.* ASHP Guidelines on Preventing Medication Errors in Hospitals. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2018; 75(19): 1493–1517. DOI: 10.2146/ajhp170811.
10. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1). 2013. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>. Accessed on: 6th Nov 2021.
11. Lopes CD, Lopes FFP. Do Risco à Qualidade. A Vigilância Sanitária nos Serviços de Saúde. 1ª edição. Brasília. Editora ANVISA. 2008: 156-170.
12. Agrizzi AL, Pereira LC, Figueira PHM. Non-voluntary detection method of adverse drug reactions in oncologic patients. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo.* 2013; 4(1): 6-11.
13. Classen DC, Resar R, Griffin F, *et al.* “Global Trigger Tool” Shows That Adverse Events in Hospitals May Be Ten Times Greater Than Previously Measured. *Health Affairs.* 2011; 30(4): 581–589.
14. Martins RR, Silva LT, Bessa GG, *et al.* Trigger tools are as effective as non-targeted chart review for adverse drug event detection in intensive care units. 2018. 26(8): 1155–1161. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.07.003.
15. Griffin F.A., Resar R.K. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition) IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement. 2009. Available in: <http://www.ihl.org>. Accessed on: 6th Nov 2021.
16. Lopez MFA. O uso do Global Trigger Tool para rastrear os eventos adversos em uma unidade de internação pediátrica [Dissertação de mestrado]. Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Porto Alegre, 2014.
17. Karch FE, Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reaction. *Clin Pharmacol Ther.* 1977; 21: 247–54. DOI: 10.1002/cpt1977213247.
18. Naranjo CA, Busto U, Seliers EM, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol & Therapeutics.* 1981; 30(2): 239-45. DOI: 10.1038/clpt.1981.154.
19. Nogueira WS, Silva LT, Provin MP, *et al.* Adverse Drug Events: description of an active search process in a teaching hospital of the Sentinela Network. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude.* 2021; 12(1): 0602. DOI: 10.30968/rbfhss.2021.121.0602.
20. Caldeira D, Rodrigues R, Abreu D, *et al.* Suspected adverse drug reaction reports with oral anticoagulants in Portugal: a pharmacovigilance study. *Expert Opin Drug Saf.* 2018; 17(4): 339-345. DOI: 10.1080/14740338.2018.1439474.
21. Prince M, Wenham T. Heparin-induced thrombocytopenia. *Postgrad Med J.* 2018; 94(1114): 453-457. DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-135702.
22. Varallo FR, Dagli-Hernandez C, Pagotto C, *et al.* Confounding Variables and the Performance of Triggers in Detecting Unreported Adverse Drug Reactions. *Clin Ther.* 2017; 39(4): 686–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.005>.
23. Khan LM, SE, Alkreathy HM, *et al.* Detection of adverse drug reactions by medication antidote signals and comparison of their sensitivity with common methods of ADR detection. *Saudi Pharm J.* 2015; 23(5): 515-522. DOI: 10.1016/j.jsps.2014.10.003.
24. Silva LT, Modesto AC, Martins RR, *et al.* The Brazilian Portuguese version of the Pediatric Trigger Toolkit is applicable to measure the occurrence of adverse drug events in Brazilian pediatric inpatients. *J Pediatr (Rio J).* 2019; 95: 61-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.10.009>.