

# Farmacovigilância: perfil e notificações das reações adversas a medicamentos em hospital de ensino

Kattlyn Laryssa CANDIDO<sup>1</sup> , Simone Von GROLL<sup>1</sup> , Luciane de Fátima CALDEIRA<sup>2</sup> , Andreia Cristina SANCHES<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, Paraná; <sup>2</sup>Hospital Universitário do Oeste do Paraná - HUOP, Cascavel, Paraná

Autor correspondente: Groll SV, simone.von-groll@hotmail.com

Submetido em: 23-02-2023 Reapresentado em: 09-05-2023 Aceito em: 15-05-2023

Revisão por pares duplo-cego

## Resumo

**Objetivo:** Identificar o perfil das reações adversas a medicamentos (RAM) em um hospital público universitário e terciário após a inclusão da busca ativa, por meio de rastreadores, no serviço de farmacovigilância, bem como informar aos gestores sobre os dados epidemiológicos das RAM. **Método:** Estudo observacional, descritivo e exploratório realizado em um hospital escola terciário do oeste do Paraná, entre julho e dezembro de 2018. A busca foi realizada através da consulta do banco de dados do programa Microsoft Office Excel<sup>®</sup> do Serviço de Farmacovigilância e do Setor de Qualidade e Segurança do Paciente (SQSP). Identificou o perfil das reações adversas a medicamentos e notificações ao serviço de farmacovigilância quanto ao sistema de notificação espontânea e rastreadores por busca ativa, bem como fez um breve levantamento de custos relacionados ao tema. **Resultados:** No período estudado foram relatadas 536 notificações, 74 destas foram consideradas reações adversas. A equipe do hospital que notificou com maior frequência foi a dos profissionais da enfermagem. Os rastreadores relacionados aos antialérgicos e antídotos de anticoagulantes foram os mais sensíveis com valor preditivo positivo de 9 e 3%, respectivamente. O Pronto Socorro (PS) foi a ala com maior número de notificações (215), principalmente pelo uso dos rastreadores. Os medicamentos com a maior prevalência foram a morfina (17%) e a dipirona (10%). O custo exclusivo das reações foi R\$ 1.097,56. **Conclusão:** Conclui-se que o estudo permitiu caracterizar os principais rastreadores de RAM após inclusão da busca ativa e que são necessárias ações intra-hospitalares para combater a subnotificação de modo a garantir eficácia e segurança terapêutica.

**Palavra-chave:** Sistemas de notificações de reações adversas a medicamentos; Segurança do paciente; Farmacovigilância; Farmácia clínica; Rastreadores.

## Pharmacovigilance: profile and notifications of the adverse drug reaction in a teaching hospital

## Abstract

**Objective:** To identify the profile of adverse drug reactions (ADRs) in a tertiary public teaching hospital after the inclusion of active search, through screeners, in the pharmacovigilance service, as well from inform managers about the epidemiological data of ADRs. **Method:** Observational, descriptive, and exploratory study conducted in a tertiary teaching hospital in western Paraná, between July and December 2018. The search was performed by consulting the Microsoft Office Excel<sup>®</sup> program database of the Pharmacovigilance Service and the Quality and Patient Safety Sector (SQSP). It identified the profile of adverse drug reactions and notifications to the pharmacovigilance service regarding the system of spontaneous notification and tracers by active search, as well as made a brief survey of costs related to the topic. **Results:** In the period studied 536 notifications were reported, 74 of these were considered adverse reactions. The hospital team that reported most frequently was the nursing staff. The screeners related to antiallergic and antidotes to anticoagulants were the most sensitive with a positive predictive value of 9 and 3%, respectively. The Emergency Room (ER) was the ward with the highest number of notifications (215), mainly due to the use of the screeners. The drugs with the highest prevalence were morphine (17%) and dipyrone (10%). The exclusive cost of the reactions was R\$ 1,097.56. **Conclusion:** The conclusion is that this study allowed the characterization of the main ADR tracers after the inclusion of active search and that in-hospital actions are needed to avoid underreporting in order to ensure efficacy and therapeutic safety.

**Key-words:** Notification systems for adverse drug reactions; Patient safety; Pharmacovigilance; Clinical pharmacy; Tracers.



## Introdução

A segurança do paciente tem sido alvo recorrente de discussão<sup>1-9</sup>, especialmente após a instituição do Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) pela Portaria nº 529/2013<sup>10</sup>, que engloba a farmacovigilância e a prática de notificações de eventos adversos como medidas que certificam a segurança do usuário do sistema de saúde, competências e conhecimentos desejados na formação dos futuros profissionais da área<sup>5,9,11</sup>. É importante notar que a qualidade do serviço, bem como a segurança do paciente é responsabilidade de todos os profissionais com que ele entra em contato<sup>12</sup>.

O evento adverso a medicamento (EAM) é um termo amplo, correspondendo a qualquer ocorrência médica/terapêutica prejudicial que pode acontecer na vigência de um tratamento medicamentoso, mesmo que não estabeleça com esse relação causal<sup>13,14</sup>. Já a reação adversa a medicamento (RAM) diz respeito somente a respostas não intencionais e/ou prejudiciais, passíveis de ocorrência em doses profiláticas, de diagnóstico ou terapêuticas<sup>5,14</sup>.

A frequência de eventos não é igualmente distribuída entre os países, ou mesmo dentro de um mesmo país. Uma revisão sistemática que avaliou a ocorrência de EAM em hospitais em 13 países observou frequência de 1,6% a 41,4%<sup>15</sup>. Estudo espanhol, com 245.320 casos analisados, identificou que 6,8% dos pacientes sofreram pelo menos um evento adverso, com custo médio entre €5.260 e €11.905 em despesas<sup>16</sup>. Outro, em 58 hospitais de 5 países da América latina relatou prevalência de 10,5%, onde 28% causaram danos permanentes, 6% em óbitos e 60% foram considerados evitáveis<sup>17</sup>.

Em um estudo realizado em 3 hospitais do Rio de Janeiro<sup>18</sup> indicou prevalência de 7,6% de eventos adversos, desses 66,7% foram considerados evitáveis, ou seja, aqueles que incorrem de infrações das normas e padrões, falha ativa ou condição latente que geram dano ao paciente<sup>19</sup>. Outro estudo brasileiro sobre o tema, em 2000, a incidência alcançou 25,9% em um hospital terciário, sendo que 80,8% dessas ocorreram enquanto os pacientes estavam internados no hospital<sup>20</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) propõe que a farmacovigilância almeja identificar, avaliar, compreender e prevenir quaisquer eventos adversos relacionados a medicamentos, sejam eles RAM, desvios de qualidade, inefetividades ou interações terapêuticas, intoxicações, erros de medicação ou uso para indicação não aprovada em registro<sup>21-23</sup>.

O efeito positivo de um serviço de farmacovigilância bem estruturado e atuante dentro do serviço hospitalar, local onde geralmente utilizam-se farmacoterapias complexas, é inegável, uma vez que os EAM podem causar aumento do tempo de internação hospitalar, complicações clínicas e contribuírem para o óbito, gerando um impacto social e financeiro que não deve ser desconsiderado<sup>3,4,7,13,15,18,24,25</sup>.

O sistema de saúde comumente depende de Notificações Espontâneas (NE) para tomar conhecimento sobre reações adversas. No Brasil, transitamos do Notivisa, que recebia notificações de incidentes, eventos adversos (EA) e queixas técnicas (QT) para um sistema eletrônico exclusivo para a notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas, o VigiMed, oferecido pela própria OMS como parte do seu Programa Internacional para o Monitoramento de Medicamentos e que pode ser atualizado, sigilosamente, por profissionais de saúde e cidadãos<sup>14,24,26,27</sup>.

No ambiente hospitalar, as NE são de suma importância para identificação de potenciais EAM e RAM. Segundo Fernanda Maciel Rebelo, antiga titular da Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GGMON) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), elas contribuem na avaliação do risco/benefício do medicamento, uso racional do mesmo e consequente melhoria da prática terapêutica<sup>26</sup>. O sistema de NE funciona especialmente bem com o engajamento de toda a equipe de saúde, com destaque para o papel crucial da equipe de enfermagem, uma vez que passam um maior período no cuidado do paciente<sup>7</sup>.

Um programa implantado no Brasil em 2001 e que buscou melhorar a prática NE foi o Projeto Hospital Sentinela (PHS) e conta com 208 hospitais notificadores em todo o país, compreendendo todos os estados federativos, que se qualificam como grande porte e alta complexidade, prioritariamente públicos e beneficentes, envolvidos com ensino e formação de profissionais da área. A principal meta é gerar informações de qualidade sobre os produtos utilizados, estabelecer seu risco-benefício, aprimorar a vigilância desses materiais, além promover melhores serviços de saúde, principalmente nas três grandes áreas englobadas pelo projeto (Farmacovigilância, Tecnovigilância e Hemovigilância)<sup>28</sup>.

No entanto, as NE encontram alguns obstáculos que podem gerar subnotificação. Dentre eles podemos citar: o desconhecimento do que é uma RAM, como identificá-las e o seu impacto clínico e financeiro; medo de punições e críticas; dificuldades de como e do que efetivamente reportar; e no próprio sistema adotado, que pode representar, especialmente na falta de informação, mais documentação a ser preenchida e burocracia<sup>5,7</sup>. Foi demonstrado que o conhecimento sobre o serviço de farmacovigilância e das RAM pelos profissionais de saúde estão relacionados a melhores práticas de notificação<sup>5</sup>.

Mesmo atuando nos fatores que geram subnotificação a fim de combatê-los, outras formas confiáveis de gerar esses dados são necessárias<sup>29</sup>. Nessa premissa, difundiu-se o uso de *trigger tools* ou rastreadores, que podem ser considerados dados ou informações relacionadas ao paciente que servem de alerta, e que, nesse caso, podem auxiliar na detecção de RAM potenciais e, aliando-se as NE, criam um sistema mais eficiente<sup>4,11,30,32</sup>.

Os rastreadores permitem que o próprio serviço de farmacovigilância faça uma busca ativa inteligente e guiada através do banco de dados informatizados e prontuários, atuando de forma independente das NE. Existem grupos de rastreadores já estabelecidos na literatura, um exemplo são as 19 *Trigger tools* recomendados pelo *Institute for Healthcare Improvement (IHI)* compreendendo medicamentos, exames e decisões como "interrupções abrupta da medicação" e "transferência para nível de cuidado mais complexo"<sup>32</sup>.

Dessa forma, um sistema eficiente de detecção de possíveis danos causados pelos medicamentos, como as RAM, se faz necessário<sup>30</sup>. O presente trabalho buscou identificar o perfil das reações adversas a medicamentos em um hospital público universitário e terciário após a inclusão da Busca Ativa (BA), por meio de rastreadores, no serviço de farmacovigilância, bem como a eficiência desses por meio do valor de preditividade positiva (VPP); verificar o perfil de notificações espontâneas por alas e profissionais do hospital.



## Métodos

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e exploratório, realizado através da consulta do banco de dados (Excel®) do Serviço de Farmacovigilância e do Setor de Qualidade e Segurança do Paciente (SQSP) do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP) entre julho e dezembro de 2018, quando o serviço de BA foi efetivamente estabelecido, aliado ao sistema já existente de NE. O preenchimento do banco de dados faz, atualmente, parte da rotina diária da farmacovigilância, permitindo rastreabilidade dos eventos, consulta futura e análise de dados.

As NE podem ser realizadas pelos usuários do hospital mediante preenchimento de um formulário padronizado para “Notificação de Incidente/Evento Adverso”. Nessa ficha são preenchidos dados a fim de identificar o setor notificante e o evento, como data, paciente, local e se houve ou não dano ao paciente. Além desses dados de rastreabilidade, também são preenchidos campos que permitem a investigação do caso para auxílio na determinação ou não da RAM, como nome do produto, fabricante, validade e lote, descrição do evento e ações no momento da ocorrência. Posteriormente essa ficha é utilizada pelo setor da qualidade com a descrição da investigação do quadro, bem como pelas ações preventivas e corretivas realizadas. Se aplicável, coloca-se o nº de notificação Anvisa, classificação de risco e grau do dano. Outro formulário específico (“Formulário de Investigação de Suspeita de Reações Adversas a Medicação (RAM)”) é preenchido pela equipe de farmacovigilância com dados próprios da investigação farmacêutica da RAM, como os medicamentos em uso do período da reação, evidências laboratoriais e algoritmo de causalidade Naranjo<sup>31</sup>.

A busca ativa consiste na análise diária dos rastreadores por sistema informatizado TASY® e visita às alas hospitalares pelos residentes em Farmácia Hospitalar atuantes no setor, farmacêuticos e estagiários, onde verifica-se com a equipe de enfermagem a suspeita de uma RAM.

Quanto a sensibilidade, os rastreadores foram analisados separadamente conforme o VPP, calculado como o número de vezes em que o rastreador encontrou um EAM, dividido pelo número de vezes em que foi identificado ou notificado<sup>2</sup>, seja por BA ou por NE.

Os termos chaves atualmente utilizados pela Farmacovigilância na busca ativa são: RM1 – antialérgicos (dexclorfeniramina, loratadina e prometazina); RM2 – Antídotos de anticoagulantes (fitomenadiona e protamina); RM5 – Antagonista opioide (naloxona); RM6 – Antidiarreico (loperamida); RE9 – Exame positivo para *Clostridium difficile*; RME7 - Uso de Resina de troca iônica (polistirenosulfonato de cálcio/Sorcal); RME17 – Uso de digoxina + clínica (arritmia, bradicardia, náusea, vômitos, anorexia, alterações visuais – sugestivo de intoxicações digitálicas) e RP19-Rash Cutâneo/Erupções cutâneas.

A categoria “Outros” da Tabela 2 corresponde a sinais e sintomas pontuais notificados pela equipe de enfermagem, e que são extremamente específicos para serem considerados como possíveis rastreadores no serviço de farmacovigilância, além disso, dependeriam da busca por palavras e sinais específicos nos prontuários. Dentro dessa categoria observa-se: acatisia, cefaleia pós anestesia raquidiana, síndrome extrapiramidal, febre, mal-estar e náusea/vômito.

É imprescindível salientar a diferença entre a busca ativa e a notificação espontânea em nosso serviço. Se considerarmos

apenas o rastreador RM1 por busca ativa, por exemplo, o que o serviço faz é avaliar todas as saídas dos medicamentos correspondente ao rastreador da farmácia, diariamente e, a partir daí, avaliar se algum deles foi dispensado para um paciente com sinais e sintomas de RAM. Dessa forma conseguimos triar todas as alas do hospital para alguns pacientes suspeitos por dia. É por essa razão que os números de notificações por BA são elevados. Já as notificações espontâneas partem da detecção da RAM potencial pela equipe de enfermagem, especialmente, mas também pelo paciente, acompanhantes e equipe médica. Dessa forma, embora as NE apareçam em menor número, são geralmente mais preditivas que a BA.

O tipo de notificação foi dividido entre a BA, realizada pela equipe de farmacêuticos do serviço de farmacovigilância e as NE foram classificadas de acordo com o profissional notificante em “Equipe de Enfermagem”, “Equipe médica”, “Farmácia Clínica”, “Paciente” ou “Acompanhante”.

Os dados foram planilhados no Microsoft Office Excel® no qual foram desenvolvidas inferências estatísticas descritivas de frequência absoluta e relativa para variáveis qualitativas e representações gráficas. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, por meio do parecer 3.552.940.

## Resultados

No segundo semestre de 2018 foram identificadas 540 notificações ao serviço de farmacovigilância, dessas 536 eram ligadas a reações adversas a medicamentos, seja por notificação espontânea ou por busca ativa. As outras notificações compreendem três eventos adversos a materiais e uma reação permaneceu inconclusiva. Das 536 RAM suspeitas, 74 foram confirmadas (14%). O mês de outubro teve o maior número de notificações e de RAM (Figura 1).

**Figura 1.** Número de notificações totais e eventos adversos a medicamentos no segundo semestre de 2018 no HUOP.



O serviço reformulado estava se estabelecendo nos primeiros meses analisados. No gráfico, observamos uma baixa variação de outubro para novembro, mas temos uma queda brusca em dezembro. Essa queda pode estar ligada a menor ocorrência real de RAM nesse mês ou a maior subnotificação devido ao período de férias e diferentes rotinas de profissionais dentro do hospital que favoreceram a queda dos números.

Na tabela 1 podemos observar o perfil de notificações e RAM por ala hospitalar. O Pronto Socorro (PS) foi a ala com maior número de notificações (215), principalmente pelo uso dos rastreadores, mas teve apenas 10 reações confirmadas, sendo que 4 dessas não vieram por BA, mas por notificação da equipe de enfermagem.

**Tabela 1.** Perfil de notificações por alas do hospital em quantidade, tipo de notificação e quantas dessas notificações se converteram em RAM.

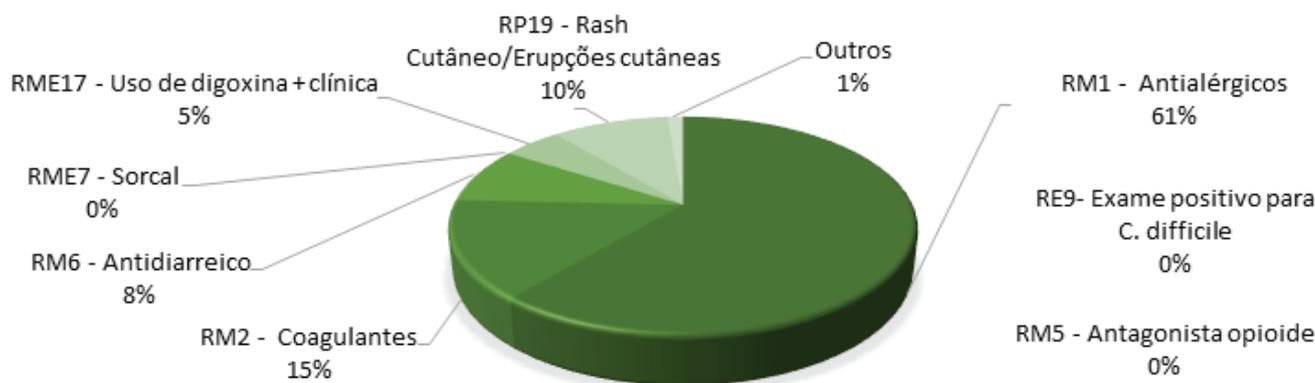
Alas	RAM totais (%)	Notificações totais	Tipo de notificação	RAM/Notificação
Ambulatório	0 (0)	4	Busca ativa	0/4
CC/CO	0 (0)	11	Busca ativa	0/11
CO- Internamento	0 (0)	4	Busca ativa	0/4
F2	9 (12,3)	73	Busca ativa	4/68
			Equipe de enfermagem	5/5
F3	9 (25,7)	35	Busca ativa	7/32
			Equipe de enfermagem	2/3
G1	10 (23,8)	42	Busca ativa	4/34
			Equipe de enfermagem	5/7
			Equipe médica	1/1
G2	21 (39,6)	53	Busca ativa	8/33
			Equipe de enfermagem	13/18
			Farmácia clínica	1/1
			Paciente	1/1
G3	15 (31,9)	47	Busca ativa	2/25
			Equipe de enfermagem	13/20
			Equipe médica	0/1
			Acompanhante	0/1
PS	10 (4,7)	215	Busca ativa	6/210
			Equipe de enfermagem	4/5
UCI	0 (0)	1	Busca ativa	0/1
UTI Geral	0 (0)	47	Busca ativa	0/47
UTI Neonatal	0 (0)	2	Busca ativa	0/2
UTI Pediátrica	0 (0)	3	Busca ativa	0/3

Nota: CC: Centro cirúrgico; CO: Centro Obstétrico; F2: Clínica médica e cirúrgica; F3: Maternidade; G1: Pediatria; G2: Ortopedia emergencial; G3: Ortopedia e Neurologia; PS: Pronto Socorro; UCI: Unidade de Cuidado Intensivo; UTI: Unidade de Tratamento Intensivo.

No que diz respeito aos rastreadores, o que mais foi encontrado em nossas notificações foi o RM1 (antialérgicos - dexclorfeniramina, loratadina e prometazina), com 61% das notificações totais. Depois, temos o RM2, correspondente ao antídoto de anticoagulantes (fitomenadiona e protamina) com 15%. O terceiro sinal e sintoma que mais apareceu durante as notificações foi erupção cutânea e

prurido (RP19), com 10%, que não fazem parte dos rastreadores da farmacovigilância e foram identificados quase que exclusivamente por notificação espontânea. O RE7 (Resina de troca iônica/Sorcal), RE9 (Exame positivo para *C. difficile* nas fezes) e RME 5 (Naloxona), ou não foram notificados ou não encontraram nenhuma EAM durante o período (Figura 2).

**Figura 2.** Contribuição de cada rastreador no total de notificações recebidas.



Os valores de VPP<sup>11</sup>, que correspondem ao número de RAM confirmadas dentro das suspeitas encontradas pelo rastreador, estão disponíveis na Tabela 2. Pode-se observar um dado interessante: como não é possível procurar por palavras específicas dentro de um ou vários prontuários no sistema eletrônico TASY®, o rastreador RP19 não pode ser utilizado dentro de nossa BA, pois, uma vez que esse serviço compreende todas as alas do hospital, a leitura de todos os prontuários diariamente é inconcebível. Dessa forma, a maioria das vezes em que o rash ou erupções cutâneas foram encontradas em nossas notificações foram por NE, especialmente pela equipe de enfermagem. O VPP desse rastreador foi de 73%, sendo o parâmetro mais sensível dentre os analisados.

O rastreador que busca sobrepor os dados encontrados pelo RP19 é o RM1, na premissa que uma vez que o paciente apresentasse as reações cutâneas haveria a prescrição de antialérgicos para o alívio desses sintomas. No entanto, embora o aparecimento da reação ocorra, logicamente, antes da prescrição do antialérgico não houve notificação espontânea desses casos, e os pacientes só chegaram ao serviço de farmacovigilância por BA. Apesar do alto

número de notificações, apenas 30 das 327 notificações de RM1 foram consideradas RAM, o que diminuiu o VPP do rastreador para 9%. Esse valor, apesar de baixo é considerado satisfatório, uma vez que foi a segunda maior fonte (41%) das RAM encontradas pelo serviço.

Dessa forma, avaliou-se que a morfina (17%) e a dipirona (10%) foram os medicamentos que mais apareceram como possíveis causadoras de RAM no período. Seguidas pela vancomicina e cefazolina, ambas com 6%, e o tramadol (5%).

Os sintomas mais frequentes nas reações associadas a morfina foram pruridos (70%) de intensidade variável, eritema e rash (17%), náusea/vômito (12%), também foi observado mal-estar, “desconforto no peito”, hipotensão e sudorese. Todos sintomas relatados constam em bula com frequência desconhecida, e as reações lá notificadas como muito comum (>10%) são: respiração difícil, falta de ar ou respiração lenta e superficial, lábios, unhas ou pele pálidos ou azuis<sup>33</sup>. Já os sintomas relacionados a dipirona também foram rash/eritema (78%) e prurido (57%), dificuldade para respirar, sudorese intensa, formigamento, êmese e síncope, maculas eritematosas também foram relatados.

**Tabela 2.** Contribuição dos rastreadores no número de notificações e reações adversas e o Valor de Preditividade Positiva (VPP), no segundo semestre de 2018.

Rastreador	Nº de notificações (%)	Nº de RAM	% do total de RAM	VPP	VPP (%)
<b>RM1 - Antialérgicos</b>	327 (61)	30	41	0,092	9,174
<b>RM2 – Antídoto de anticoagulantes</b>	78 (14,6)	2	3	0,026	2,564
<b>RM5 - Antagonista opioide</b>	1(<1)	0	0,0	0,000	0,000
<b>RM6 - Antidiarreico</b>	45 (8,4)	0	0,0	0,000	0,000
<b>RE9 - Exame positivo para C. difficile</b>	4 (<1)	0	0,0	0,000	0,000
<b>RME7 - Sorcal</b>	0 (0)	0	0,0	0,000	0,000
<b>RME17 - Uso de digoxina + clínica</b>	26 (4,9)	0	0,0	0,000	0,000
<b>RP19 - Rash Cutâneo/Erupções cutâneas</b>	52 (9,7)	38	51	0,731	73,077
<b>Outros</b>	7 (1,3)	5	7	0,714	71,429

## Discussão

É importante salientar que nem sempre pode-se suspeitar ou atribuir a um medicamento específico uma RAM, isso porque muitas vezes o paciente faz uso de mais de um medicamento que pode causar a RAM apresentada. Dessa forma, mesmo que um deles seja o mais provável, pela estatística ou pela causalidade temporal, de causá-la não se pode ignorar que os outros medicamentos estejam ao menos contribuindo para o início ou manutenção do(s) sintoma(s) apresentado(s). Isso reflete no perfil dos medicamentos causadores de reação, pois em uma única notificação podemos ter um ou vários medicamentos suspeitos.

Outro trabalho publicado pelo Serviço de Farmacovigilância do hospital em questão, em 2015, observou a notificação de 58 casos suspeitos de RAM no período de janeiro de 2012 e dezembro de 2013<sup>8</sup>. Com esse comparativo podemos observar a expressiva melhora no sistema de notificação. Se considerarmos apenas as notificações espontâneas, teríamos apenas 63 notificações e 45 RAM confirmadas, e, se adicionarmos a busca ativa, conseguimos rastrear 74 casos de reação adversa no hospital em 25% do período estudado anteriormente.

Esses dados não demonstram piora do serviço ou aparecimento de reações adversas desenfreadas, e sim melhoraria no sistema de notificação, talvez por um serviço de farmacovigilância

mais atuante nos últimos anos e/ou pelo maior conhecimento dos profissionais notificadores, auxiliando na diminuição da subnotificação em nosso hospital. É estabelecido que equipes com maior preparo, consciência dos possíveis agravos e da importância do serviço, notificam mais<sup>5,34</sup>.

Estudo realizado em um hospital materno-infantil no estado do Pará encontrou 621 notificações relacionadas ao serviço de farmacovigilância do período de dois anos, nesse, o número de NE chegou a 25,88% de todas as notificações em 2015, mas caiu para 5,04% em 2016. Dessa forma podemos perceber que a preocupação em difundir a importância dessa ferramenta é imprescindível, mesmo quando as notificações atingem um número favorável<sup>6</sup>.

No período estudado apenas 14% das notificações totais foram por NE. No entanto, devemos levar em conta que mesmo assim a NE apresenta maior assertividade na identificação de RAM do que a BA e é o método clássico de identificação desses problemas é de extrema relevância para a efetiva segurança do paciente<sup>4,7,11,12,22,26,30,35</sup>.

Aliado a isso, o uso de rastreadores auxiliou expressivamente na melhoria do serviço. Se considerarmos os resultados aqui apresentados, 29 RAM não teriam sido reportadas se não fossem encontradas por BA.



Nesse período 2 rastreadores da farmacovigilância se destacaram, o RM1 (antialérgicos) e RM2 (antídotos de anticoagulantes), com VVP de 9% e 3%, respectivamente. Estudo com rastreadores de RAM em pacientes pediátricos<sup>11</sup> demonstrou maior preditividade dos antialérgicos (dexclorfeniramina, loratadina e prometazina) com índice de 38% de VPP. O uso dos antídotos de anticoagulantes, protamina e vitamina K, como rastreadores também foi relatado como importante rastreador de RAM com rendimento relativo de 12,5% em um hospital geral<sup>4</sup> e 30,4% em outro, especializado em cardiologia<sup>29</sup>.

A baixíssima aparição de outros profissionais nas NE é preocupante, especialmente a falta de notificações por profissionais intimamente ligados aos medicamentos e capacitados para identificar potenciais RAM. Se considerarmos ainda que o PNSP coloca que a prática de notificação é desejável aos profissionais de saúde e auxiliam na segurança do paciente, um hospital vinculado à universidade tem papel crucial, uma vez que pode estimular essa cultura tanto em ambiente educacional quanto profissional, gerando profissionais ainda mais qualificados e voltados à segurança do paciente.

Quanto aos medicamentos, podemos observar na literatura que os analgésicos e antibióticos figuram entre os maiores envolvidos em RAM<sup>4,33</sup>. Aqui, a morfina, analgésico opioide e parte dos medicamentos potencialmente perigosos (MPP), foi suspeita em 17% das RAM no período, já no estudo anterior aqui realizado, por exemplo, o medicamento mais envolvido em reações foi à vancomicina com 8,7% e que hoje figura em 3º lugar com 6%<sup>8</sup>.

É importante dizer que a mudança no perfil pode ser tanto por maior conscientização do risco oferecido pela classe antimicrobiana e cautela profissional, quanto sugestão que o recorte de 6 meses não tenha sido suficiente para termos total visão do perfil de medicamentos causadores de reação.

Um estudo realizado no Brasil demonstrou que o controle de MPP e a prevenção de eventos adversos são as medidas menos utilizadas para a segurança do paciente<sup>5</sup>. No presente estudo podemos perceber que além do medicamento mais envolvido com as reações ser um MPP, temos uma rede de rastreamento de RAM e NE, que embora melhorada nos últimos anos, ainda tem muito a crescer.

É fundamental observar que a análise semestral foi uma limitação do nosso estudo e talvez a análise em 1 ou 2 anos permitisse coleta de dados mais robustos para análise. Além disso, o maior período permitiria a real avaliação dos rastreadores, permitindo avaliar a inclusão ou exclusão de alguns deles. A análise anual ainda permitiria, por exemplo, avaliar em quais meses temos menos notificações, possibilitando atuar de forma mais intensa com treinamentos junto a equipe hospitalar nesses períodos.

## Conclusão

Os resultados demonstram ainda que o uso de rastreadores e a busca ativa possibilitam a identificação e ação sobre as RAM quando a NE falha, melhorando a segurança e eficácia do serviço, além de gerar dados que avaliam a gestão e as medidas para diminuição de eventos tomadas pela equipe. Os rastreadores mais eficazes em nosso serviço foram para antialérgicos e antídotos de anticoagulantes, e notamos que, embora o aparecimento de rash e erupções cutâneas sejam altamente preditivos para o aparecimento de RAM, a falta de ferramenta de pesquisa palavra-específica em prontuários impossibilita seu uso como rastreador. Uma atualização de software que permita essa ação auxiliaria expressivamente no serviço.

Conclui-se que a notificação espontânea continua sendo a maneira mais assertiva de se ter conhecimento sobre as RAM, com valor VPP muito superior à BA e são, notadamente, realizadas pela equipe de enfermagem. Além disso, a NE desempenha importante papel na prevenção de agravos das reações, aparecem antes da prescrição de antídotos ou sintomáticos, ou seja, antes que possamos rastrear por busca ativa, o que facilita a tomada de decisão precoce.

Por fim, é importante ressaltar que as reações adversas a medicamentos devem ser considerados eventos passíveis de monitoramento e acompanhamento, a fim de desvendar como e porque ocorrem, possibilitando medidas que minimizem o risco de evento adverso ou que atentem a equipe para o cuidado das reações mais frequentes, buscando excelência no serviço e segurança do paciente. Ações que busquem levar o conhecimento sobre as RAM e do serviço da farmacovigilância a todos os profissionais hospitalares aumentam a visibilidade do setor e estimulam a colaboração de outros profissionais, assim como levar esses conhecimentos aos diferentes cursos da saúde dentro na universidade em que o hospital está vinculado pode auxiliar na maior visibilidade do tema.

## Fontes de financiamento

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## Colaboradores

Candido, KL coleta dos dados; interpretação do estudo; redação do artigo; Groll, SV revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e organização estrutural; Análise e interpretação dos dados; aprovação da versão final. Caldeira, LF e Sanches, AC revisão relevante do conteúdo intelectual e aprovação da versão final.

## Agradecimentos

Ao Hospital Universitário do Oeste do Paraná.

## Declaração de conflito de interesses

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

## Referências

1. 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 Aff. 2011;30(4):581-9. DOI: 10.1377/hlthaff.2011.0190
2. Leite SM, Kessler CN, Leuschle V, et al. Eventos adversos a medicamentos em ambiente hospitalar. Revista Espaço Ciência & Saúde. 2016 Disponível em: <http://revistaelectronica.unicruz.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/5252>
3. Valdiero KS. Proposta de um sistema de farmacovigilância para um hospital municipal de grande porte da cidade do Rio de Janeiro. 2016. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/10945>



4. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores. Rev Saude Publica. 2013;47(6):1102–11. DOI: 10.1590/S0034-8910.2013047004735
5. Modesto ACF, Ferreira TXAM, Provin MP, et al. Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. Rev Bras Educ Med. 2016;40(3):401–10. DOI: 10.1590/1981-52712015v40n3e01502015
6. Rodrigues BLM, Lima VL de A, Gomes J de S, et al. Avaliação de eventos adversos relacionados a medicamentos como indicador de implantação de um centro de informações sobre medicamentos. Rev Eletrônica Acervo Saúde. 2019; 11(7):614. DOI: 10.25248/reas.e614.2019
7. Basile LC, Santos A Dos, Stelzer LB, et al. Análise das ocorrências de incidentes relacionados aos medicamentos potencialmente perigosos dispensados em hospital de ensino. Rev Gauch Enferm. 2019. DOI:10.1590/1983-1447.2019.20180220
8. dos Santos L. Aline. CCSA, Batista C. Claudia. Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um Hospital Universitário. Rev Bras Farm Hosp Serv Saude São Paulo. 2015;6 n.3(3):12–7.
9. Duarte S da CM, Stipp MAC, Silva MM da, et al. Eventos adversos e segurança na assistência de enfermagem. Rev Bras Enferm. 2015;68(1):144–54. DOI: 10.1590/0034-7167.2015680120p
10. Portaria MS Nº 529, de 1º de abril de 2013 [Internet]. 529 2013. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saude-legis/gm/2013/prt0529\\_01\\_04\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saude-legis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html)
11. Silva LT, Modesto ACF, 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. 2019;95(1):61–8. DOI: 10.1016/j.jpdp.2018.01.003
12. de Lima Neto AV, Antunes da Silva F, De Oliveira Lima Brito GM, et al. Analysis of notifications of adverse events in a private hospital. Enfermería Glob. 2019;18(3):314–43. DOI: 10.6018/eglobal.18.3.325571
13. Roque KE, Melo ECP. Avaliação dos eventos adversos a medicamentos no contexto hospitalar. Esc Anna Nery. 2012;16(1):121–7. DOI: 10.1590/S1414-81452012000100016
14. Mycyk MB, McDaniel MR, Fotis MA, et al. Hospitalwide adverse drug events before and after limiting weekly work hours of medical residents to 80. Am J Heal Pharm. 2005;62(15):1592–5. DOI: 10.2146/ajhp040527
15. Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. Cad Saude Publica. 2009;25(suppl 3):S360–72. DOI: 10.1590/S0102-311X2009001500003
16. Allué N, Chiarello P, Bernal Delgado E, et al. Impacto económico de los eventos adversos en los hospitales españoles a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos. Gac Sanit. 2014;28(1):48–54. DOI: 10.1016/j.gaceta.2013.06.004
17. Aranaz-Andres JM, Aibar-Remon C, Limon-Ramirez R, et al. Prevalence of adverse events in the hospitals of five Latin American countries: results of the “Iberoamerican study of adverse events” (IBEAS). BMJ Qual Saf. 2011;20(12):1043–51. DOI: 10.1136/bmjqs.2011.051284
18. Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, et al. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. Int J Qual Heal Care. 2009;21(4):279–84. DOI:10.1093/intqhc/mzp022.
19. Mattar ALR. Avaliação da notificação de eventos adversos em um hospital universitário do interior de Minas Gerais. [Ribeirão Preto]: Universidade de São Paulo; 2018.
20. Em PDEP, Ciências M. Reações Adversas a Medicamentos: uma coorte em hospital universitário Reações Adversas a Medicamentos: uma coorte em hospital universitário. 2005. Available from: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/6164>
21. ANVISA. O que é farmacovigilância? - Busca - Anvisa [Internet]. ANVISA. [cited 2019 Oct 31]. Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=584443&\\_101\\_type=content&\\_101\\_groupId=33](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=584443&_101_type=content&_101_groupId=33)
22. Amorim MAL, Cardoso MA. A Farmacovigilância e sua importância no monitoramento das reações adversas a medicamentos. Rev Saúde e Desenvolv. 2013;4(2):33–56.
23. Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker R de S. Recomendação de códigos da CID-10 para vigilância de reações adversas e intoxicações a medicamentos. Cien Saude Colet. 2018;23(9):3041–54. DOI: 10.1590/1413-81232018239.20692016
24. Senst BL, Achusim LE, Genest RP, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. Am J Heal Pharm. 2001;58(12):1126–32. DOI: 10.1093/ajhp/58.12.1126
25. Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. Rev Saude Publica. 2007;41(6):1042–8. DOI: 10.1590/S0034-89102006005000049
26. ASCOM/ANVISA. Eventos adversos: Anvisa lançará VigiMed em dezembro- Notícias [Internet]. portal anvisa. 2018 [cited 2019 Nov 1]. Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrxp9qY7FbU/content/eventos-adversos-anvisa-lancara-vigimed-em-dezembro/219201/pop\\_up?\\_101\\_INSTANCE\\_FXrxp9qY7FbU\\_viewMode=print&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrxp9qY7FbU\\_languageId=pt\\_BR](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrxp9qY7FbU/content/eventos-adversos-anvisa-lancara-vigimed-em-dezembro/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrxp9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrxp9qY7FbU_languageId=pt_BR)
27. ANVISA. VigiMed- Anvisa [Internet]. [cited 2019 Nov 2]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>
28. de Lima MES, Reis CAR, Araújo AEP et al. Perfil de reações adversas relacionadas a medicamentos de um hospital sentinela em Fortaleza- Ceará. In: Anais do Encontro do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. 2017. DOI: 10.17648/ppgcf-2017-66390
29. De Souza AC, Dos Santos Almeida FV, Elias SC, et al. Uso da vitamina K como rastreador de eventos adversos hemorrágicos por varfarina: Um estudo de caso. Rev Ciencias Farm Basica e Apl. 2014;35(3):451–7.
30. Stockwell DC, Bisarya H, Classen DC, et al. A trigger tool to detect harm in pediatric inpatient settings. Pediatrics. 2015;135(6):1036–42. DOI: 10.1542/peds.2014-2152.

31. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, *et al.* Method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1981; 30(2), 239-245.
32. Giordani F, Rozenfeld S, de Oliveira DFM, *et al.* Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: Aplicação e desempenho de rastreadores. Vol. 15, *Revista Brasileira de Epidemiologia*. Associação Brasileira de Saúde Coletiva; 2012. p. 455–67. DOI: 10.1590/S1415-790X2012000300002
33. ANVISA, *Bulário Eletrônico*, 2013 [Internet]. [cited 2019 Nov 11]. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmResultado.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp)
34. D’Aquino FFR, Juliani CMCM, Lima SAM, *et al.* Incidentes relacionados a medicamentos em uma instituição hospitalar: subsídios para a melhoria da gestão. *Rev Enferm UERJ*. 2015;23(5):616–21. DOI: 10.12957/reuerj.2015.10637
35. Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker R de S. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad Saude Publica*. 2019;35(8):e00148818. DOI: 10.1590/0102-311X00148818

