



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM.
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

**INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS A
MEDICAMENTOS EM HOSPITAL DE ENSINO NO
NORDESTE DO BRASIL**

ADRIANA PARENTE GOMES

FORTALEZA

2004

ADRIANA PARENTE GOMES

**INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS A
MEDICAMENTOS EM HOSPITAL DE ENSINO NO
NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Farmácia Clínica, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora:

Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho

FORTALEZA

2004

Gomes, Adriana Parente
Incidência de Reações Adversas a Medicamentos em
Hospital de Ensino no Nordeste do Brasil / Adriana Parente
Gomes - Fortaleza, 2004.

99 f.:il.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho.
Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem.
Departamento de Farmácia.

1. Farmacovigilância. 2. Reação adversa a medicamento.
3.hospital. I. Título.

CDD

ADRIANA PARENTE GOMES

**INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS A
MEDICAMENTOS EM HOSPITAL DE ENSINO NO
NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração Farmácia Clínica, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho
(Orientadora) - Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. João Macêdo Coelho Filho
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Miriam Parente Monteiro
Universidade Federal do Ceará

“Primum non nocere”
(Primeiro, não cause mal)

Hipócrates

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, **Eliete** e **Francisco Pompilio**,
pela educação, amor, dedicação e exemplo.

Aos meus irmãos **Madson** e **Andreia**
pelo apoio e força constantes.

Ao **Rogers** e **Eveline**, **Ana Márcia** e **Robson** pelo companheirismo.

Ao **Vitor**, meu afilhado, alegria iluminada da família.

AGRADECIMENTOS

*Quando se diz **OBRIGADO**, se dizem muitas coisas mais, que vem de muito longe e de muito perto, de tão longe como a origem do indivíduo humano, de tão perto como o secreto pulsar do coração”*

Pablo Neruda

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À **Profa Helena Luna Coelho**, minha orientadora, que me introduziu na área da pesquisa e conseguiu me contagiar com seu amor à farmacoepidemiologia, obrigada pela sua paciência, compreensão, dedicação e amizade.

Ao **Djanilson Barbosa dos Santos**, meu amigo baiano, que além das ajudas nas análises estatísticas, me ensinou a ter perseverança.

À **Eugenie Desirée Rabelo Néri**, grande profissional e excelente pessoa, amiga com a qual amadureci minha vida profissional, pelos conselhos, trocas de experiências e apoio constante.

Às amigas **Fernanda das Graças C. Melo, Mariana de Oliveira Brizeno e Patrícia Fernandes**, pelo apoio e ajuda neste mestrado.

À queridíssima **Marta Maria de França Fonteles**, amiga para todas as horas, principalmente as mais difíceis.

A todos os membros do **GPUIM e CEFACE**, grupo que me orgulho de ter participado e que carregarei para sempre a bandeira do “Uso racional de medicamentos”.

Aos estagiários do CEFACE e do HUWC especialmente **Caio Goiana, Emérita Sátiro, Cristiana Barbosa, Melissa Nechio, Ana Lúcia Veneranda** pela colaboração na monitorização dos pacientes.

Ao Prof. Dr. **Paulo Sérgio Dourado Arraes** com o qual iniciei meu aprendizado em Farmacovigilância.

Ao Dr. **Haroldo de Moura Pinheiro** (*in memorian*) por sua dedicação à profissão farmacêutica, em especial a sua luta pelo reconhecimento e crescimento da Farmácia Hospitalar.

Aos **funcionários do Serviço de Farmácia** do HUWC, pela amizade.

À **Catarina e Raimundinha**, secretárias do curso de mestrado pela atenção e disponibilidade.

Aos **Pacientes e profissionais de saúde do HUWC**, sem os quais este trabalho não seria possível.

Aos **colegas do mestrado** pelos momentos compartilhados juntos.

Aos meus velhos amigos: **Alexsandra Pinheiro, Flávio Alcântara, Tatiana Campos, Valeska Queiroz, José Weine, Mônica Virgínia, Flávio, Daniele Menezes** e aos meus novos amigos de Parnaíba e Luis Correia.

Aos meus tios **Toni e Vicente** e primos **Ana Jandira, Mariana e Vicente Júnior**, pelo exemplo e por acreditarem em mim.

EPÍGRAFE

*“Quem vive estudando, mas nunca pratica o que aprendeu,
se parece com quem vive semeando, mas nunca ceifa.”*

Talmud

Resumo



INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM HOSPITAL DE ENSINO NO NORDESTE DO BRASIL. Autora: Adriana Parente Gomes
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Helena Lutécia Luna Coelho [Dissertação de Mestrado – Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Ceará].

INTRODUÇÃO: Reações adversas a medicamentos - RAM constituem causa de morbi-mortalidade em pacientes hospitalizados, põem em risco a vida do paciente e representam aumento no tempo de internação e nos custos hospitalares. **OBJETIVOS:** Determinar a incidência de reações adversas a medicamentos no Hospital Universitário Walter Cantídio - HUWC, investigar quais os fatores que podem estar associados a esses eventos e propôr medidas de prevenção ou redução do impacto negativo dessas reações. **MÉTODOS:** Estudo observacional, analítico, prospectivo, com monitorização intensiva de pacientes, determinação da incidência acumulada de RAM e avaliação exploratória de seus determinantes. Eram incluídos no estudo, todos os pacientes internados nas clínicas médicas do HUWC, de 01 de setembro de 2000 a 28 de fevereiro de 2001, os quais foram acompanhados desde o momento da internação até a alta hospitalar ou óbito, para a detecção e acompanhamento de reações adversas. Foram realizadas visitas diárias às clínicas médicas do HUWC, registrando os medicamentos utilizados e investigação sobre a ocorrência de RAM. Os casos em que os pacientes apresentavam RAM eram avaliados seguindo a metodologia recomendada pela Organização Mundial de Saúde. As reações eram classificadas conforme imputabilidade, gravidade e tipo. Os medicamentos foram classificados de acordo com o *Anatomical-Therapeutic-Chemical – ATC, Classification Index* e as reações adversas através do *WHO-ART* também recomendado pela Organização Mundial da Saúde. **RESULTADOS:** Foram internados nas clínicas médicas do HUWC um total de 970 pacientes destes, 54% eram mulheres e 46% homens, com idade variando de 9 meses a 97 anos. Todos os pacientes fizeram uso de medicamentos durante a internação, variando de 1 a 20 medicamentos/paciente. Os grupos de medicamentos mais utilizados, (1º nível ATC) foram medicamentos que atuam no sistema nervoso central (19,0%), medicamentos que atuam sobre o trato alimentar e metabolismo (17,0%), medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (16,7%). Do total, oito (0,8%) tiveram como diagnóstico de internação alguma reação adversa a medicamento. Durante o período do estudo foram verificadas 30 novas ocorrências de RAM em pacientes hospitalizados. As manifestações das reações adversas compreendiam principalmente afecções da pele (65,0%) e distúrbios do estado geral (25,0%). Quanto à gravidade, as reações foram na sua maioria classificadas como moderadas (79,0%), seguidas das reações leves (19,0%). A relação de causalidade foi considerada provável em 58,0% dos casos e definida em 24,5%. Os grupos farmacológicos mais envolvidos foram antibióticos de uso sistêmico (66,4%), seguido por medicamentos que atuam no sistema nervoso (7,7%), antineoplásicos e agentes imunomoduladores (7,7%). A incidência de RAM entre os pacientes hospitalizados não está associada ao sexo nem à idade. O número de dias de internação interferiu na ocorrência de RAM. **CONCLUSÃO:** Foram identificadas ocorrências de reações adversas como causa de internação e durante a internação hospitalar. Todos os pacientes admitidos com RAM apresentaram manifestações dermatológicas. Os antibióticos, principalmente a cefalotina, foram os medicamentos mais envolvidos com a ocorrência de RAM em pacientes internados.

PALAVRAS-CHAVE: farmacovigilância, reação adversa a medicamento, hospital.

Abstract



ADVERSE DRUG REACTION EVENTS IN TEACHING HOSPITAL OF NORTHEAST BRAZIL: Author: Adriana Parente Gomes (Master's degree dissertation – Pharmacy, Dentistry and Nursing Faculty of the Federal University of Ceará).

INTRODUCTION: Adverse drug reactions (ADR) constitute cause of morbidity in hospitalized patients, represent a risk for patients and an increase in the period patients stay in hospitals and the costs. **OBJECTIVES:** To determine the incidence of adverse drug reactions in the Walter Cantídio University Hospital (WCUH), investigate what factors may be associated with these events and propose measures to prevent or reduce the negative impact of those reactions. **METHODS:** An observational, analytical, and prospective study, with intensive monitoring of patients, analysis of the cumulative incidence of ADR and an exploratory evaluation of its determinants. The study included all inpatients in the medical clinics of WCUH from September 1st, 2000 to February 28th 2001, which were assisted from admission until discharge or death, to detection and monitoring of adverse reaction. Daily calls were made to the clinics WCUH in order to register the use of drugs and the occurrence of ADR. Cases in which patients had ADRs were assessed according to the methodology proposed by the World Health Organization. The reactions were classified based on liability, severity and type. Drugs were classified according to the *Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC), Classification Index* and adverse reactions through the *WHO-ART* also recommended by the World Health Organization. **RESULTS:** 970 patients were admitted to the medical clinics of HUCW. Of those, 54% were women and 46% were men, ranging in age from 09 months to 97 years. All patients received medication during hospitalization, ranging from 1 to 20 drugs / patient. The most commonly used drug groups (1st level ATC) are drugs that act on central nervous system (19.0%), drugs that act on the digestive tract and metabolism (17.0%), and drugs that act on the cardiovascular system (16.7%). Of the total, in eight (8%) the diagnosis for admission was an adverse reaction to medication. During the study, 30 new cases of ADRs in inpatients were registered. The results of adverse reactions comprised mainly skin disorders (65.0%) and general disturbances (25.0%). About gravity, the reactions were mostly classified as moderate (79.0%), followed by mild reactions (19.0%). The relation of causality was considered probable in 58.0% of cases and set at 24.5%. Most involved pharmacological groups were antibiotics for systemic use (66.4%), followed by drugs that act on the nervous system (7.7%), antineoplastic and immunomodulating agents (7.7%). The incidence of ADR among inpatients is not associated with age or gender. The number of days of hospital admission interfered with the occurrence of RAM. **CONCLUSION:** Adverse reactions as cause of admission were identified. All inpatients with ADRs have skin manifestations. Antibiotics, especially cephalosporins, were drugs commonly involved with the occurrence of ADRs in inpatients.

KEYWORDS: pharmacovigilance, adverse drug reaction, hospital.

LISTA DE TABELAS

TABELAS		PÁGINAS
TABELA 1 -	Características sócio-demográficas dos pacientes monitorizados - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	55
TABELA 2 -	Distribuição dos pacientes monitorizados de acordo com a clínica de internação - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	56
TABELA 3 -	Distribuição dos pacientes monitorizados, em relação ao tempo de internação - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	56
TABELA 4 -	Distribuição da quantidade de medicamentos prescritos aos pacientes - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	57
TABELA 5 -	Distribuição dos medicamentos usados pelos pacientes monitorizados de acordo com o sistema ou órgão (1º nível ATC) que pertencem - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	57
TABELA 6 -	Frequência dos medicamentos mais prescritos aos pacientes acompanhados conforme 5º nível ATC- HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	58
TABELA 7 -	Distribuição dos anti-infecciosos de uso sistêmico prescritos aos pacientes acompanhados, segundo grupo terapêutico principal (2º nível ATC) - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	59
TABELA 8 -	Reações adversas a medicamentos como causa de internação em 08 pacientes internados - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001	61
TABELA 9	Distribuição dos casos de RAM, de acordo com o notificador - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	63
TABELA 10 -	Distribuição dos diagnósticos que motivaram a admissão dos pacientes que tiveram RAM durante a internação hospitalar - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	63
TABELA 11 -	Distribuição de frequência de RAM conforme os órgãos ou sistemas afetados - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	64

TABELA 12	Distribuição das reações adversas a medicamentos conforme a gravidade, causalidade e tipo de mecanismo - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	65
TABELA 13 -	Distribuição de freqüência do nº de medicamentos utilizados pelos pacientes que sofreram RAM durante a hospitalização - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	65
TABELA 14 -	Distribuição das vias de administração dos medicamentos que causaram RAM - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001	66
TABELA 15 -	Distribuição de freqüência dos grupos farmacológicos a (2º nível ATC) associados a suspeita de RAM - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	66
TABELA 16 -	Distribuição dos medicamentos envolvidos com a ocorrência de RAM, por grupo farmacológico (1º nível ATC) - HUWC, 01 de setembro de 2000 a 28 de fevereiro de 2001.	67
TABELA 17 A	Reações adversas a medicamentos em 970 pacientes monitorizados - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	69
TABELA 17B-	Reações adversas a medicamentos em 970 pacientes monitorizados - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	70
TABELA 18 -	Associação da incidência de RAM com potenciais fatores de risco, em pacientes hospitalizados - HUWC, 01 de setembro de 2000 a 28 de fevereiro de 2001.	72

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICOS		PÁGINA
GRÁFICO 1	Distribuição dos pacientes que apresentaram RAM durante a internação hospitalar por idade - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	62
GRÁFICO 2	Distribuição dos pacientes que apresentaram RAM durante a internação hospitalar por sexo - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE'S	Anti-inflamatórios não-esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASHP	American Society of Health System Pharmacists
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical Classification
CEFACE	Centro de Farmacovigilância do Ceará
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
E.U.A	Estados Unidos da América
ECA	Enzima conversora da angiotensina
FDA	Food and Drug Administration
GPUIM	Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
NC	Não consta
OMS	Organização Mundial da Saúde
RAM	Reação Adversa a Medicamento
SINFAV	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Toxicológicas
UFARM	Unidade de Farmacovigilância da ANVISA
WHO	World Health Organization
WHO-ART	World Health Organization – Adverse Reaction Terminology

ÍNDICE

	PÁGINAS
Resumo	xi
Abstract	xiii
Lista de Tabelas	xiv
Lista de Gráficos	xvi
Lista de Abreviaturas e Siglas	xvii
1. Introdução	21
1.1. Reações Adversas a Medicamentos	21
1.1.1. Conceitos	21
1.1.2. Fatores que contribuem para o surgimento de RAM	22
1.1.3. Impacto das reações adversas a medicamentos sobre a morbi-mortalidade	24
1.2. Farmacovigilância	27
1.2.1 Aspectos históricos	27
1.2.2 Origem da farmacovigilância	29
1.2.3 A importância da farmacovigilância	30
1.2.4 A farmacovigilância no Brasil	31
1.2.5 A farmacovigilância no Ceará	32
1.2.6 Estratégias e métodos em farmacovigilância	33
1.2.6.1 Farmacovigilância hospitalar	33
1.2.6.2 Notificação espontânea de reações adversas a medicamentos	35
1.2.6.3 Estudos analíticos	37
2. Objetivos	40
2.1. Geral	40
2.2. Específicos	40
3. Métodos	42
3.1. Delineamento do estudo	42
3.2. Local do estudo	42
3.3. Critérios de inclusão e exclusão	43
3.4. Coleta de dados	43
3.5. Análise dos casos de suspeita de RAM	45
3.5.1 Categorias de Imputabilidade	46
3.5.2 Classificação das reações conforme a gravidade	47
3.5.3 Classificação quanto ao mecanismo de produção	47
3.6. Descrição das variáveis	49
3.6.1 Variáveis relacionadas aos pacientes internados	49
3.6.2 Variáveis relacionadas aos medicamentos utilizados durante a hospitalização	50
3.6.3 Variáveis relacionadas às reações adversas a medicamentos durante a hospitalização	51
3.7. Processamento de dados	52
3.8. Plano de análise dos dados	52
3.9. Aprovação pelo comitê de ética	53
4. Resultados	55
4.1. Perfil dos pacientes conforme características sociodemográficas, clínica de internação e tempo de hospitalização	55
4.2. Perfil dos pacientes conforme a utilização de medicamentos	56

4.3.	Descrição do perfil de Reações Adversas a Medicamentos nos pacientes em estudo	60
4.3.1	Incidência de RAM como diagnósticos de internação hospitalar	60
4.3.2	Incidência de RAM em pacientes hospitalizados	61
4.4.	Fatores de risco associados a RAM em pacientes hospitalizados	71
5.	Discussão	74
6.	Conclusões	84
7.	Recomendações	86
8.	Referências Bibliográficas	88
9.	Apêndices	94
10.	Anexo	99

Introdução



1. INTRODUÇÃO

1.1. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

1.1.1. CONCEITOS

Encontram-se na literatura científica, várias definições para reação adversa a medicamento (RAM), a mais largamente utilizada foi proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1972 como sendo “qualquer efeito prejudicial ou inesperado que se apresente após a administração das doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade” (WHO, 1972); mais recentemente, a American Society of Health System Pharmacists (ASHP) definiu como “qualquer resposta inesperada, não intencional, indesejável, excessiva, de um fármaco, que implique na interrupção ou em mudança na terapêutica, modificação da dose, hospitalização ou prolongamento da internação, ou que necessite de tratamento de suporte, ou afete negativamente o prognóstico, ou resulte em dano ou incapacidade temporária ou permanente, ou em morte” (ASHP, 1995).

Uma terceira definição de *reação adversa a medicamento* foi cunhada pela *Food and Drug Administration* (FDA) que diz ser “qualquer experiência associada com o uso do fármaco, seja, ou não, considerada relacionada com o fármaco, e inclui qualquer efeito colateral, dano, toxicidade, ou reação de sensibilidade, ou carência de uma ação farmacológica esperada”.

A definição adotada pela OMS exclui das reações adversas as falhas terapêuticas, envenenamento acidental e intencional, abuso de drogas, e eventos adversos devido a erros de medicação, tais como erro de administração ou não cumprimento da prescrição (KHAN, 1999).

Segundo Gharaibeh, Greenberg e Waldmans (1998), as reações representam uma de oito categorias identificadas como Problemas Relacionados a

Medicamentos, quais sejam: ausência de tratamento (o paciente tem uma doença, que requer uma terapia medicamentosa, mas não recebe o medicamento que foi indicado), seleção do medicamento inapropriada (o medicamento indicado não é o correto), dose subterapêutica (a dose do medicamento indicado é baixa), falha no recebimento do medicamento (o paciente não usa o medicamento indicado), overdose (a dose do medicamento indicado é alta), interação medicamentosa (interação medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento-exames laboratoriais) e uso de medicamento sem indicação.

Já o termo *evento adverso* é definido pela OMS como qualquer ocorrência médica que se apresente durante o tratamento com um medicamento mas que não necessariamente tem relação causal com o tratamento (WHO, 2002), ou seja, pode não ter sido causada por este.

1.1.2. FATORES QUE CONTRIBUEM PARA O SURGIMENTO DE RAM

Conforme Guaraibeh, Greemberg e Waldmans (1998); Laporte e Capellà (1993); Lisboa (2000) e Magalhães e Carvalho (2003) alguns fatores contribuem para o surgimento de reações adversas, são eles:

A) Extremos de idade – nos neonatos as alterações farmacodinâmicas podem levar a um aumento ou diminuição da sensibilidade a alguns fármacos. Os mesmos apresentam massa muscular e tecido adiposo desproporcionalmente reduzidos, se comparados aos adultos, a água corporal é muito maior em neonatos (70% do peso corporal), afetando diretamente a distribuição de fármacos. A concentração das proteínas plasmáticas está diminuída nos recém-nascidos e, conseqüentemente ocorre uma diminuição na taxa de ligação de fármacos às proteínas. Os pacientes idosos apresentam uma maior suscetibilidade às reações adversas a medicamentos por: dificuldade de obediência ao regime de tratamento (por esquecimento, incompreensão ou dependência física), terapia com múltiplos fármacos, aumento das reações de hipersensibilidade e alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Em relação aos idosos, o aumento do uso de medicamentos nesta faixa etária e o aumento potencial de interações patologia-medicamento e medicamento-medicamento levam a um aumento da frequência de reações adversas (SULLIVAN; SHEAR, 2002). Coelho Filho, Marcopito e Castelo (2004) em um estudo realizado em Fortaleza – Ceará, envolvendo 668 idosos divididos em 3 grupos socioeconômicos (melhor, intermediário e periférico) mostram que a proporção de uso de cinco ou mais medicamentos prescritos, foi de 13,6; 7,7 e 5,4% e que o número médio de medicamentos prescritos em uso por idosos variou entre 1,3; 1,5 e 2,3 nas áreas estudadas. A incidência de reações adversas em pacientes idosos hospitalizados pode variar de 5,8 a 14,8% e entre 10,5 e 15% das internações hospitalares podem ser atribuídas a esses eventos (ROTHSCHILD et al., 2000).

B) Sexo – mulheres apresentam incidência mais elevada de RAM em relação aos homens pois a mesmas têm uma alta taxa de exposição a medicamentos (por dismenorréia e complicações obstétricas) e são mais suscetíveis possivelmente pelo uso de contraceptivos e maior concentração de tecido adiposo e ainda um determinante hormonal que possa afetar o metabolismo, predispondo ao aparecimento de reações adversas.

C) Polimedicação – existe uma relação direta entre o número de medicamentos usados e o risco de surgimento de reação adversa devido a ocorrência de interações medicamentosas e isto é agravado quando existe o uso concomitante de medicamentos prescritos com medicamentos de venda livre, automedicação, produtos naturais e remédios caseiros, o que dificulta a avaliação da reação.

D) Doenças - Disfunções renais e hepáticas podem afetar o *clearance* de substâncias resultando em acúmulo e aumento do efeito dos fármacos e da incidência de reação adversa. Na insuficiência renal, além da distribuição e excreção de fármacos estão também afetadas a metabolização e absorção necessitando assim de um ajuste na dose do medicamento prescrito, de acordo com o comprometimento renal.

A insuficiência hepática pode levar a alterações na farmacocinética dos fármacos, e o grau de lesão determinará alterações na formação e nos sítios de ligação das proteínas plasmáticas. Pode ocorrer redução do fluxo hepático, o que afeta diretamente a biodisponibilidade de fármacos.

E) História anterior de RAM ou alergia – As reações adversas são mais freqüentes em pacientes que anteriormente experimentaram uma reação adversa a medicamento ou alergia. As reações alérgicas parecem ocorrer por formação de um complexo imunogênico macromolecular formado pelo fármaco ou algum de seus metabólitos com proteínas orgânicas, complexo este que desencadeará a produção de imunoglobulinas. Assim, uma nova exposição ao antígeno levará às manifestações clínicas de processos alérgicos.

F) Socioculturais – Uso de medicamentos de utilidade terapêutica não demonstrada ou combinações irracionais e uso excessivo de tratamentos desnecessários também estão associados a uma maior freqüência de RAM.

G) Fatores genéticos – respostas anormais a medicamentos, incidentes em uma população específica, podem ser decorrentes de alterações farmacocinéticas ou farmacodinâmicas devido a um polimorfismo genético.

H) Hábitos sociais: o fumo e o consumo exagerado de bebidas alcoólicas ou que contêm cafeína, podem interferir na metabolização dos fármacos.

1.1.3. IMPACTO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS SOBRE A MORBI-MORTALIDADE

O uso desnecessário, assim como a utilização de fármacos em situações contra-indicadas, expõem os pacientes a riscos de reações e intoxicações medicamentosas, constituindo-se em causa de morbidade e mortalidade significantes (ARRAIS, 2002). Helper & Strand (1990) relatam que no ano de 1987 foram notificados nos Estados Unidos aproximadamente 12 mil mortes e 15 mil

hospitalizações por reações adversas. Ainda no que diz respeito a morbi-mortalidade associada a RAM, Roujeau *et al* (1994), chamam a atenção para o fato de que a Síndrome de Stevens Johnson e a Necrólise Epidérmica Tóxica, as duas doenças mucocutâneas de maior taxa de morbidade e mortalidade, são atribuídas quase exclusivamente à exposição a medicamentos. Lazarou *et al* (1998), em meta-análise publicada sobre a incidência de RAM em pacientes hospitalizados nos E.U.A concluiu que as reações adversas a medicamentos estão entre a quarta e a sexta causa de morte naquele país, logo após as doenças cardíacas, câncer e acidentes vasculares cerebrais. O autor enfatiza que isso ocorre mesmo quando os medicamentos são usados em doses adequadas e para as indicações registradas.

Pirmohamed *et al*, 1998, identificou oito aspectos que demonstram a relevância do tema **reações adversas a medicamentos** para a saúde pública, são eles: são responsáveis por 5% de todas as admissões hospitalares; ocorrem em 10 a 20% dos pacientes hospitalizados; causam morte em 0,1% dos pacientes clínicos e 0,01% dos pacientes cirúrgicos; afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes; causam perda da confiança do paciente no médico; aumentam os custos com a atenção ao paciente; impedem o uso de medicamentos na maioria dos pacientes apesar delas ocorrerem em poucos pacientes e imitam enfermidades, resultando em investigações desnecessárias e retardam o tratamento.

Classen *et al* (1991), em um estudo baseado num serviço de vigilância computadorizada num hospital de atenção terciária de 520 leitos, concluiu que 2% de 36.000 admissões em um ano foram atribuídas à reação adversa a medicamento. Por sua vez, Pirmohamed *et al* (1998) apontam que reação adversa a medicamento é um importante problema clínico, responsável por 5% das admissões hospitalares, prolongam o tempo de internação e os custos hospitalares.

Em outro estudo realizado no Reino Unido por Pirmohamed durante seis meses em 2 hospitais, envolvendo 18.820 pacientes admitidos, 1.225 (6,5%) tiveram como causa de admissão, a ocorrência de RAM, destes, 80% a reação foi diretamente responsável pela admissão e 20% não foi diretamente responsável mas contribuiu para isto. Os grupos de medicamentos envolvidos foram: AINE's,

diuréticos, warfarina, inibidores da ECA, antidepressivos, β -bloqueadores, opióides, digoxina e prednisolona (PIRMOHAMED, 2004).

Um estudo realizado na França por Poyanne *et al* (2000), apontou que de 3.137 pacientes internados em 33 hospitais no período do estudo, 100 (3,19%) pacientes foram admitidos no hospital devido a reação adversa, a incidência de admissão por RAM aumentou com a idade e complicações gastrointestinais foram as causas mais freqüentes de admissão por reação adversa, sendo os grupos de medicamentos mais envolvidos: anti-inflamatórios não-esteroidais, estimulantes cardíacos, anti-arrítmicos, antitrombóticos e anti-hipertensivos.

Além de implicarem em sofrimento e desconforto para os pacientes, as reações adversas a medicamentos representam uma parcela importante dos gastos com saúde (PEARSON *et al.*, 1994). Johnson e Bootman (1995) afirmam que a estimativa de custo anual relativo a prevenção, diagnóstico e tratamento de RAM, nos Estados Unidos, é da ordem de 76,6 bilhões de dólares por ano. Por sua vez, Bates e cols. (1997), avaliando as reações adversas registradas em um hospital universitário americano com 700 leitos, atribuíram um custo anual da ordem de 5,6 milhões de dólares a esses problemas.

Em uma outra investigação realizada em um hospital universitário de Teerã, Gholami e Shalviri (1999), relataram que cerca de 60% das RAM detectadas poderiam ter sido prevenidas e que a duração da hospitalização aumentou com a severidade da RAM, implicando em maiores gastos hospitalares. Nestes estudos a conclusão é de que entre 50 e 66% dos gastos com reação adversa a medicamento poderiam ser evitadas com medidas de prevenção (BATES ET AL, 1997; CLASSEN ET AL, 1997; DENNEHY ET AL, 1996; PRINCE ET AL, 1992).

Gholami & Shalviri (1999) apontam uma estimativa de que 10-20% dos pacientes hospitalizados experimentam pelo menos uma reação adversa a medicamento durante a sua permanência no hospital, além disso, até 7% das admissões hospitalares têm sido atribuídas a RAM.

Em estudos realizados em outros países, em relação à ocorrência de RAM em pacientes hospitalizados, Sullivan and Shear (2002) relatam que reações adversas a medicamentos ocorrem em aproximadamente 10 a 20% de todos os pacientes hospitalizados e Lazarou *et al* (1998) relatam que RAM graves ocorreram em 2,1% destes pacientes. Em um estudo caso-controle prospectivo em pacientes hospitalizados, Classen e cols. (1997) verificaram que 2,3% dos pacientes hospitalizados tiveram seu quadro complicado por causa de RAM, 3,5% dos casos, resultaram em morte dos pacientes e o tempo de internação foi incrementado em 174%.

Wu and Pantaleo (2003), observaram em nível ambulatorial, problemas com RAM e relatam que o contínuo aumento do número de novos medicamentos aprovados para comercialização e o aumento da potência destes, juntamente com a inclusão de tratamentos de doenças complexas, têm contribuído para o aumento do risco das reações adversas a medicamentos.

Em um estudo prospectivo sobre iatrogenia medicamentosa em um setor de atendimento de emergência, estimou-se que os custos hospitalares relativos ao atendimento de RAM elevaram os gastos hospitalares entre 2.800 e 8.000 dólares por cada caso atendido (DENNEHY ET AL., 1996; PRINCE ET AL., 1992).

Pfaffenbach *et al* (2002), em um estudo realizado em Campinas-Brasil concluíram que as RAM foram responsáveis ou estiveram envolvidas em 6,6% das internações (n=9), os medicamentos do sistema cardiovascular foram responsáveis por 66,6% das reações encontradas nesse contexto.

1.2 FARMACOVIGILÂNCIA

1.2.1. ASPECTOS HISTÓRICOS

Routledge (1998) sugere que o início do sistema de notificação espontânea de suspeitas de reação adversa a medicamento ocorreu em 1848, com o relato de um caso de morte por fibrilação ventricular durante anestesia com clorofórmio. Em virtude do interesse público e profissional sobre a segurança da anestesia, o jornal *The Lancet* formou uma comissão de médicos para notificar mortes relacionadas à anestesia. Estes achados foram publicados naquele periódico em 1893. Em 1906 a FDA retirou do mercado produtos adulterados e de má qualidade (STROM, 1994), trinta anos depois, mais de 100 pessoas, a maioria crianças, morreram de falência renal nos Estados Unidos após uso de xarope de sulfanilamida que tinha como veículo o dietilenoglicol. Em decorrência deste fato, em 1938, o FDA passou a exigir testes pré-clínicos de toxicidade para permitir a comercialização de medicamentos. Em 1952, foi publicada a primeira edição do livro *Side Effects of Drugs*, o primeiro livro-texto sobre reação adversa a medicamento.

Em 1960, a FDA criou o programa denominado “Boston Drug Surveillance” que realizou estudos multicêntricos e gerou pesquisas e metodologias de investigação de reações adversas (CASTRO, 1997). A história moderna da Farmacovigilância teve início em 1961 quando um pediatra alemão divulgou a informação sobre uma série de casos de malformação congênita em bebês expostos “in útero” a Talidomida, um hipnosedativo que quando ingerido no primeiro trimestre da gravidez pode resultar no nascimento de crianças com extremidades incompletas, sobretudo nas partes proximais, síndrome denominada focomelia (LAPORTE, TOGNONI, 1993). A partir daí, houve uma maior preocupação com a segurança dos medicamentos, com a relação risco-benefício e com a detecção e informação sobre casos de reação adversa a medicamento. Assim, países estabeleceram sistemas de monitorização de medicamentos para a detecção precoce e prevenção de possíveis morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos (WHO, 2002).

Em 1962, a Assembléia Mundial da Saúde reconheceu a gravidade dos problemas relativos à segurança do uso dos fármacos nos indivíduos e nas populações, o que culminou com a resolução N° 2051, que estabelece o Programa Internacional de Monitorização de reações adversas a medicamentos ou seja, um sistema de farmacovigilância. Em 1968, iniciou-se o projeto sob responsabilidade da OMS com doze pessoas (médico, farmacêutico, estatístico, analistas de sistema,

administrador, secretária e pessoal de escritório) de dez nacionalidades: Canadá, Finlândia, Colômbia, México, Filipinas, Polônia, Suécia, Trinidad e Tobago, Inglaterra e Estados Unidos. Dez países participaram da fase piloto implantando centros nacionais: Austrália, Canadá, Tchecoslováquia, Alemanha, Holanda, Irlanda, Nova Zelândia, Suécia, Inglaterra e Estados Unidos (CASTRO, 1997). No decorrer do tempo, o projeto deixou de ser piloto e outros países foram se incorporando e atualmente 72 países fazem parte dessa rede internacional (ALVAREZ-REQUEJO *et al*, 1998; WHO, 2000)

1.2.2. ORIGEM DA FARMACOVIGILÂNCIA

A Farmacoepidemiologia e o processo de registro de medicamentos estão intimamente ligados: ambos devem sua existência à ocorrência de reações adversas a medicamentos graves e imprevisíveis. Os primeiros estudos de farmacoepidemiologia foram os que estabeleceram uma relação de causalidade entre o medicamento e a reação adversa (HARTZEMA E MARTINI, 1995).

A Farmacoepidemiologia é definida como “o estudo do uso dos medicamentos em um grande número de pessoas” e pode ser útil para fornecer informações sobre os efeitos benéficos e danosos dos medicamentos, permitindo avaliar o risco-benefício de uso de um medicamento especial ou de um paciente específico (STROM, 1994). Conceitualmente a Farmacovigilância faz parte da Farmacoepidemiologia ou Epidemiologia dos Medicamentos e pode ser denominada vigilância pós-comercialização (ROSENFELD, 1998). Farmacovigilância é definida como “o conjunto de atividades destinadas a identificar, quantificar e informar os efeitos do uso agudo e crônico, dos tratamentos farmacológicos na população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos” (LAPORTE E CARNÈ, 1993).

Conforme a OMS, são objetivos da farmacovigilância (WHO, 2000).:

- Detecção precoce das reações adversas e interações medicamentosas,

- Detecção do aumento da frequência de reações,
- Identificação dos fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes,
- Estimar os aspectos quantitativos, análise do risco-benefício e
- Disseminação das informações necessárias para melhorar a prescrição e comercialização de medicamentos.

Atualmente é amplamente reconhecido que a notificação de reações adversas na pós-comercialização tem contribuído para aumentar o conhecimento sobre a efetividade e a segurança dos produtos aprovados e consiste na maior fonte de informação em farmacovigilância e é reconhecido como um meio para contribuição de vigilância na Saúde Pública sendo importante para a avaliação pós-comercialização da segurança de medicamentos (ALVAREZ-REQUEJO *et al*, 1998; EDWARDS AND BIRIEL, 1994; FAICH, 1996; WHO, 2000).

1.2.3. A IMPORTÂNCIA DA FARMACOVIGILÂNCIA

A OMS reconhece que a farmacovigilância é importante levando em consideração que as informações coletadas durante a fase pré-comercialização do medicamento são incompletas para estimar possíveis reações adversas, por que:

- Testes em animais são insuficientes para prever a segurança em humanos;
- Nos ensaios clínicos os pacientes selecionados são em quantidade limitada, as condições de uso diferem da prática clínica e a duração dos ensaios é limitada (WHO, 2000).
- Informações sobre reações graves, toxicidade crônica, uso em grupos especiais (crianças, idosos e mulheres grávidas) ou interação medicamentosas, estão incompletas ou não existem (WHO, 2000).

Ações em farmacovigilância são necessárias em todos os países, levando-se em consideração que existem diferenças entre eles no que diz respeito a ocorrência de reações e problemas relacionados ao uso de medicamentos, tais como: produção de medicamentos, distribuição e uso, fatores genéticos, tipo de alimentação, tradições, qualidade e composição (excipientes) dos medicamentos e uso de terapias alternativas (ex: plantas medicinais) que podem levar a problemas toxicológicos, quando usados combinados com medicamentos. Os dados obtidos dos países têm grande relevância e valor educacional e ajudam o centro regulatório nacional na decisão de comercialização de medicamentos (WHO, 2000).

1.2.4. A FARMACOVIGILÂNCIA NO BRASIL

Desde 1972, através da Fiocruz, o Brasil participa do Estudo Colaborativo Latino-americano de malformações congênitas (ECLAMC), o qual registra os nascimentos hospitalares na região para investigar fatores de risco para Malformações Congênitas. O ECLAMC preconiza monitorizar vários tipos de agentes potencialmente teratogênicos, entre eles, os medicamentos, e tem grande relevância para a saúde pública, embora restrinja-se no campo dos fármacos à identificação das reações teratogênicas e mutagênicas.

Outro precursor da farmacovigilância no Brasil foi o Programa de Controle da Hanseníase da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, que registrou as reações adversas aos tratamentos durante 30 meses colaborando para chamar a atenção dos médicos para esses eventos (ROSENFELD, 1998).

O Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas (SINITOX) que foi constituído em 1980 divulga anualmente os casos de intoxicações e envenenamentos humanos provenientes de 31 centros regionais, mas como é um sistema voltado para as intoxicações (doses não terapêuticas), os problemas relacionados ao uso terapêutico não estão incluídos. O SINITOX registra que os medicamentos são os principais agentes de intoxicações agudas no Brasil com

27,27% de casos por ano tendo como circunstâncias uso acidental, uso terapêutico, prescrição médica inadequada e erro de administração (SINITOX, 2001).

A implantação da Farmacovigilância no Brasil teve início nos estados do Ceará (CEFACE - Centro de Farmacovigilância do Ceará) que foi o pioneiro, São Paulo (Secretaria de Vigilância Sanitária, UNICAMP e Instituto da Criança) e Bahia (Hospital Universitário da UFBA). Em maio de 2001 foi instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), sediado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM), da Gerência Geral de Medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), responsável pela implementação e coordenação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV). A proposta da UFARM envolve a participação de Centros de Farmacovigilância Regionais, já implantados ou em implantação, Hospitais Sentinela e Médicos Sentinelas (ARRAIS, 2002). O projeto Hospitais Sentinela, tem como objetivo principal “construir uma rede de hospitais em todo o país, preparados para notificar eventos adversos e queixas técnicas de produtos de saúde, insumos, materiais e medicamentos, saneantes, kit’s para provas laboratoriais e equipamentos médico-hospitalares em uso no Brasil” (ANVISA, 2004).

1.2.5. A FARMACOVIGILÂNCIA NO CEARÁ

No Ceará a atividade de farmacovigilância foi institucionalizada na Universidade Federal em 1996 através da criação do Centro de Farmacovigilância do Ceará e da assinatura de um convênio com a Secretaria de Saúde para a estruturação de um Sistema Estadual de Farmacovigilância. A estratégia da implantação envolveu a divulgação do CEFACE entre os profissionais de saúde, a ampla distribuição da ficha de notificação e a implantação progressiva da Farmacovigilância em unidades hospitalares do SUS (COELHO, 1998). A partir de então, o CEFACE procurou difundir a prática da notificação voluntária de reações adversas a medicamentos através da divulgação para profissionais de saúde e de um trabalho sistemático nas seguintes unidades hospitalares de Fortaleza: Hospital Universitário Walter Cantídio, Hospital de Messejana, Maternidade Escola Assis

Chateaubriand, Hospital Municipal Nossa Sra. da Conceição, Hospital Infantil Albert Sabin e Hospital D. Gonzaga Mota – Barra do Ceará. Com a criação do Projeto Hospitais Sentinela, três desses foram incorporados ao projeto.

Em 1999, por questões práticas e acadêmicas, bem como tendo em vista o envolvimento maior do serviço de farmácia do HUWC na atividade de farmacovigilância, o GPUIM passou a concentrar mais os seus esforços naquele hospital. Como resultado, o número de notificações praticamente dobrou e alguns projetos de investigação surgiram, bem como outras atividades de atenção farmacêutica. Por outro lado, a equipe do CEFACE, constituída por bolsistas do CNPq, bolsistas da UFC e professores do departamento de farmácia evoluiu em sua capacitação em farmacovigilância, padronizou procedimentos e publicou alguns artigos (ARRAIS, 1996; COELHO, 1998; COELHO, ARRAIS, GOMES, 1999).

Atualmente o CEFACE dá apoio aos alunos de mestrado em Ciências Farmacêuticas da UFC no desenvolvimento de projetos de pesquisa em farmacovigilância, questões levantadas a partir de problemas detectados nas atividades do CEFACE são tema de dissertação de mestrado que contam com o apoio técnico deste Centro.

1.2.6. ESTRATÉGIAS E MÉTODOS EM FARMACOVIGILÂNCIA

1.2.6.1 FARMACOVIGILÂNCIA HOSPITALAR

A Farmacovigilância Hospitalar surgiu com a intenção de potencializar a identificação e a notificação de suspeitas de RAM em um ambiente propício, pois os pacientes têm perfil patológico distinto da atenção primária e habitualmente recebem mais fármacos, um fator determinante relacionado com o risco de apresentar reação adversa a medicamento. Além disso, nos hospitais o investigador dispõe da história clínica dos pacientes, um documento que contém informações sobre a patologia atual do paciente e sua evolução, seus antecedentes pessoais e familiares, exames

subsidiários e seus resultados, assim como os medicamentos utilizados – doses, datas, trocas de medicação, etc (FIGUERAS *et al*, 2003).

Laporte (1993), relata que com a finalidade de incrementar a capacidade para identificar o máximo número possível de efeitos adversos relevantes, a um custo razoável em hospitais, se tem testado estratégias como a revisão sistemática das histórias clínicas, periodicamente, durante a internação e no momento da alta por parte da equipe médica responsável, pagamento por notificação, a potencialização da notificação mediante a colaboração ativa de farmacêuticos ou de estudantes de medicina, assim como o uso de sistemas informatizados de auditoria da prática médica no hospital.

A supervisão intensiva de pacientes hospitalizados é um método de elevada sensibilidade e confiabilidade, com custo razoável, que apresenta vantagens tais como: valor educativo; podem identificar reações adversas anteriormente não descritas; detectam RAM agudas de baixa frequência; identificam populações de alto risco e é possível realizar análises de caso-controle e quantificação do risco. Mas apresenta também algumas desvantagens: é necessário um elevado número de pacientes e monitores; pode ter fatores de confusão; só incluem fármacos usados no hospital; não servem para identificar RAM que aparecem após a exposição prolongada a um medicamento e é difícil avaliar a eficácia dos fármacos utilizados. Além disso, no contexto hospitalar, a sub-notificação pelos profissionais médicos é uma realidade evidenciada em muitos países, levando ao envolvimento de profissionais de enfermagem, farmacêuticos hospitalares e farmacêuticos clínicos (COELHO, ARRAIS, GOMES, 1999; LAPORTE, 1993).

Na monitorização intensiva de pacientes hospitalizados cada paciente é acompanhado diariamente em termos de exposição a medicamentos e mudanças no seu estado de saúde (LAPORTE, 1993), e quando realizada por no mínimo dois anos, resulta em revisão sistemática dos riscos e benefícios do produto. A principal limitação da monitorização intensiva é que alguns medicamentos novos são pouco usados durante os dois primeiros anos após a autorização para comercialização, mas este tipo de estudo não é restrito a novos medicamentos e tem sido aplicado

em produtos já estabelecidos nos quais foi identificado algum interesse particular (WALLER *et al*, 1996).

1.2.6.2. NOTIFICAÇÃO ESPONTÂNEA DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

O método da notificação espontânea de RAM feita por médicos a partir da observação clínica é uma forma de gerar hipótese de relação causal entre a administração de um medicamento e o surgimento de um possível efeito indesejável e se trata de um sistema potencial de alerta rápido (LAPORTE & CARNÈ, 1993). Além disso, pode detectar reações adversas de baixa frequência, não interfere com os hábitos de prescrição, abrange todo o período de vida do medicamento no mercado, é de fácil aplicação e baixo custo, mas possui algumas limitações como: subnotificação de casos; notificação seletiva; notificação incompleta; qualidade do diagnóstico diferencial; notificação de profissionais sem formação clínica e pacientes; incapacidade para estabelecer incidências (AHMAD E FREIMAN, 1996).

O FDA usa a notificação espontânea como um importante componente do Programa de Segurança de Medicamentos Pós-comercialização, o MedWatch (TRAUTMAN AND DOHERTY, 2003), que consiste em vários componentes inovadores com a promessa de aumentar a notificação de RAM no futuro. Ele inclui uma forma de revisão que combina estimulação a notificação de RAM a todos os produtos regulados pelo FDA, incluindo medicamentos e agentes biológicos (FAICH, 1996). A Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations requer que as instituições de atenção à saúde estabeleçam e mantenham programas de monitorização de RAM.

Estudos comparando dados de RAM coletados por notificação voluntária *versus* dados baseados em revisão de prescrições, indicam que as reações detectadas pela primeira técnica, raramente são detectadas pela segunda (TRAUTMAN AND DOHERTY, 2003).

Biriel e Edwards (1997), relacionaram seis motivos para notificar RAM: motivação para contribuir com o conhecimento médico; notificação de reações antes desconhecidas; detecção de reações a medicamentos de recente comercialização; todas as reações significativas são notificadas; são conhecidas associações entre medicamento e reação e gravidade da reação.

A notificação de reações adversas necessita de uma estimulação contínua, algumas estratégias podem ser usadas, como: fácil acesso às formas de notificação; agradecimento do recebimento da notificação pessoalmente ou por telefone; feedback com os notificadores através de jornais ou boletins; participação em cursos de graduação, pós-graduação e encontros científicos; colaboração com comissões locais de medicamentos ou de farmacovigilância; colaboração com associações profissionais e integração da farmacovigilância no desenvolvimento da farmácia clínica e farmacologia clínica no país (WHO, 2000). A notificação é inibida por: formas de notificação complexas ou que consomem tempo; ausência de feedback; falta de tempo para notificar.

Para uma análise da relação de causalidade entre o uso do medicamento e o surgimento de reações, algumas informações são de extrema importância na notificação de casos, a saber (WHO, 2000):

- Relacionado ao paciente: idade, sexo, resumo da história médica;
- Evento adverso: descrição (natureza, localização, gravidade, características), resultados da investigação e testes, data de início, desenvolvimento e conseqüências;
- Relacionado ao(s) medicamento(s) suspeito(s): nome, dose, via de administração, datas de início e fim do uso, indicação;
- Outros medicamentos usados (incluindo por auto-medicação): nome, dose, via de administração, data de início e fim do uso;

- Fatores de risco (ex: diminuição da função renal, exposição prévia ao medicamento suspeito, alergia anterior, uso de drogas ilícitas);
- Nome e endereço do notificador (é considerado confidencial e o uso é somente para verificação e complementação do caso e *follow-up*).

Um problema com a notificação espontânea é que menos de 10% de todas as RAM graves e 2 a 4% das não graves são notificadas. Todos os médicos devem ser informados da notificação de RAM, pois isto é parte de toda a atenção ao paciente (PIRMOHAMED, 1998). Coelho, Arrais e Gomes (1999) relatam que há maior disponibilidade do médico em referir o caso ao serviço de enfermagem ou mesmo ao farmacêutico do que ele próprio notificar, dessa forma a busca ativa de casos através de consulta à enfermeira e ao médico tem contribuído para o aumento das notificações.

1.2.6.3. ESTUDOS ANALÍTICOS

Além dos métodos citados, que têm um caráter descritivo e portanto geram hipóteses de causalidade, a farmacovigilância também desenvolve estudos analíticos (estudos transversais, coorte, caso-controle) destinados a investigar tais hipóteses.

Os estudos de casos e controles, podem ser retrospectivos (parte do efeito para a causa) ou prospectivos, permitem estudar pequenos grupos de pessoas/doenças pouco comuns, são econômicos, podem incluir múltiplas exposições e são de fácil e rápida execução, mas possuem desvantagens como: dados retrospectivos ou prospectivos podem ter vieses de recurso à memória.

São principalmente usados para quantificar riscos associados com uso de medicamentos, particularmente reações raras e fornece uma estimativa confiável do

risco. Ibáñez et al (1991) citam alguns estudos que usaram esta metodologia, como estudos de discrasias sanguíneas, doenças renais, malformações congênicas e sangramento gastrointestinal.

Os estudos de coorte também podem ser prospectivos ou retrospectivos e são ideais para exposições únicas de pequenos grupos e podem avaliar vários fatores, mas podem requerer amostras grandes, são dispendiosos e os estudos prospectivos podem demorar anos a realizar.

Estudos de coorte observacionais, como a monitorização de eventos relacionados a prescrição são não-intervencionais: não influenciam na escolha do médico na medicação a ser prescrita individualmente para um paciente. São importantes porque complementam as informações dos ensaios clínicos e facilitam o desenvolvimento de novos métodos de quantificar eventos notificados, incluindo reação adversa a medicamento (MANN, 1997).

Os estudos dos efeitos dos fármacos podem ser realizados de forma experimental (controlado pelo pesquisador) ou observacional (o pesquisador apenas observa, sem interferir). O estudo experimental ou ensaio clínico controlado é considerado o “padrão ouro” dos métodos epidemiológicos usados para estabelecer relações de causalidade. Os ensaios clínicos controlados são necessários para estudar e demonstrar a eficácia terapêutica de um fármaco e portanto se realizam antes da introdução deste no mercado. Devido ao reduzido tamanho da amostra (2.000 - 3.000 pacientes) e a duração das observações, geralmente os ensaios clínicos não podem detectar os efeitos indesejáveis raros nem os que aparecem a médio e longo prazo.

Objetivos



2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Descrever o perfil de reações adversas a medicamentos em pacientes internados no HUWC e sua incidência.

2.2. ESPECÍFICOS

- Determinar a incidência de reações adversas a medicamentos no HUWC;
- Classificar as reações adversas a medicamentos;
- Investigar quais os fatores que podem estar associados a esses eventos;
- Propor medidas de prevenção ou redução do impacto negativo dessas reações.

Métodos



3. MÉTODOS

3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo observacional, analítico, prospectivo, com monitorização intensiva de pacientes, determinação da incidência acumulada de RAM e avaliação exploratória de seus determinantes.

3.2. LOCAL DO ESTUDO

O HUWC é um hospital escola, de atenção terciária, com 224 leitos, taxa média de ocupação de 70%, média de internação de 6.157 pacientes/ano (HUWC, 2003), organizado em clínicas médicas e cirúrgicas.

As unidades de clínicas médicas do HUWC compreendem as áreas de hematologia e reumatologia (clínica médica I – 22 leitos), cardiologia (clínica médica IIA – 32 leitos), pneumologia, neurologia, gastroenterologia (clínica médica IIB – 40 leitos), dermatologia (clínica médica III – 20 leitos) e pediatria (clínica médica IV – 24 leitos), perfazendo um total de 138 leitos com média de permanência de 12 dias e fluxo médio de 2.808 pacientes/ano (HUWC, 2003). As clínicas cirúrgicas e a UTI foram excluídas do estudo.

As clínicas cirúrgicas foram excluídas por que os pacientes, na sua maioria, permanecem pouco tempo internados (alta rotatividade) e a exposição a medicamentos, é limitada, incluindo apenas certos analgésicos, antibióticos, anestésicos, o que poderia desviar as incidências de uso de medicamentos para estes grupos, apesar de Pirmohamed *et al* (1998), apontarem que reações adversas a medicamentos, causam 0,01% de mortes em pacientes cirúrgicos.

No caso da Unidade de Terapia Intensiva também optou-se pela sua exclusão do estudo, dada a especificidade do contexto. De modo geral as investigações sobre uso de medicamentos em UTI envolvem estratégias específicas para essa realidade. O grande número de medicamentos em uso simultâneo pelos pacientes, com

substituições constantes da prescrição médica, dificulta a avaliação da relação entre a exposição ao fármaco e o surgimento da RAM.

3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Crítérios de inclusão: foram incluídos no estudo, todos os pacientes internados nas clínicas médicas do HUWC, de 01 de setembro de 2000 a 28 de fevereiro de 2001, os quais foram acompanhados desde o momento da internação até a alta hospitalar ou óbito, para a detecção e acompanhamento de reações adversas. Caso o paciente fosse transferido para outra clínica médica, permanecia no estudo. Os pacientes admitidos por RAM, também foram incluídos.

Crítérios de exclusão: foram excluídos do estudo os casos em que o paciente ou seu responsável se recusou a assinar o Termo de Consentimento para a participação na pesquisa e aqueles internados nas clínicas cirúrgicas e Unidade de Terapia Intensiva ou transferidos para elas durante o período de monitorização.

3.4. COLETA DE DADOS

3.4.1. INSTRUMENTOS

- *Termo de consentimento* (apêndice 1)– Usado como critério de inclusão do paciente no estudo. Pode ser assinado pelo próprio paciente ou seu acompanhante/responsável.
- *Ficha de anamnese* (apêndice 2)– Usado para registro de informações sobre o paciente que apresentou reação adversa a medicamento, estes dados são obtidos no prontuário, com o paciente, com o acompanhante/responsável ou com o profissional de saúde. Contém informações sobre dados demográficos e sociais, diagnóstico de admissão e de alta, evolução da doença, dados laboratoriais, história clínica, ocorrência de reação adversa a medicamento e sua evolução.

- *Ficha de Cadastro de pacientes internados* (apêndice 3) – Para cadastro de todos os pacientes no momento da internação e usado até a alta para registro das informações sobre uso de medicamentos.
- *Ficha de Notificação de Suspeita de Reação Adversa a Medicamento* desenvolvida pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE) (anexo 1)

3.4.2. FONTE DOS DADOS

- Entrevista direta com o paciente ou responsável.
- Entrevista com o médico ou enfermeiro.
- Prontuários médicos.
- Prescrições médicas.

3.4.3. PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Foram realizadas visitas diárias (incluindo finais de semana e feriados) às clínicas médicas do HUWC, no período de 01 de setembro de 2000 a 28 de fevereiro de 2001 quando se registrava:

- a) Para pacientes que haviam sido internados no dia da visita ou no dia anterior mas ainda não estavam cadastrados: cadastramento e início do registro de uso de medicamentos, usando a *Ficha de Cadastro de pacientes internados*.
- b) Para pacientes já cadastrados e que permaneciam internados: registro dos medicamentos utilizados e investigação sobre a ocorrência de reação adversa a medicamento.
- c) Para pacientes que receberam alta hospitalar: conclusão da *Ficha de Cadastro de pacientes internados* e arquivo para introdução no banco de dados.

- d) Para pacientes que apresentaram reação adversa a medicamento no dia da visita: preenchimento da ficha de *anamnese* e da *Ficha de Notificação de Suspeita de Reação Adversa a Medicamento* ou recebimento da notificação feita pelo profissional de saúde, início da monitorização da RAM e investigação. Os casos suspeitos eram discutidos com a equipe clínica e quando pertinente, sugeria-se a mudança ou ajuste da prescrição.
- e) Para pacientes com registro de reação adversa a medicamentos: atualização das informações sobre o caso. Estes pacientes eram acompanhados até a alta hospitalar para seguimento da evolução e verificação de novas reações. O paciente identificado como intolerante a determinado medicamento recebia um cartão informativo para portar consigo.

3.5. ANÁLISE DOS CASOS DE SUSPEITA DE RAM

Os casos em que os pacientes apresentavam RAM foram avaliados seguindo a metodologia recomendada pelo Programa de Farmacovigilância da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1997) e padronizada pelo Centro de Farmacovigilância do Ceará que consiste em verificação da necessidade de informações complementares e controle de qualidade (fonte de informação, clareza das informações, campos da ficha preenchidos, qualidade do diagnóstico, acompanhamento de quem notifica), em seguida as notificações são numeradas e codificadas, empregando para os medicamentos a classificação ATC (Anatomical Therapeutical Chemical Classification, 1997) e para as reações a WHO-ART (World Health Organization-Adverse Reaction Terminology, 1997).

A análise dos casos era acompanhada de revisão bibliográfica, busca de informação em banco de dados, softwares (Micromedex e outros) e Internet. Os casos eram discutidos com a equipe do CEFACE composta de médico, farmacologistas, farmacêuticos e acadêmicos de farmácia.

3.5.1. CATEGORIAS DE IMPUTABILIDADE (VENULET, 1996)

Após a avaliação, as reações eram classificadas conforme as seguintes categorias de imputabilidade (VENULET, 1996):

DEFINIDA – Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, ocorrendo em um espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento, e que não pode ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas. A resposta a retirada do medicamento deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacologicamente definido, utilizando um procedimento de re-introdução satisfatório, se necessário.

PROVÁVEL – Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de seqüência razoável da administração do medicamento, com improbabilidade de ser atribuído à doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas, e que segue uma resposta clinicamente razoável após a retirada. A informação de reintrodução não é necessária para completar esta definição.

POSSÍVEL – Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com um tempo de seqüência razoável da administração do medicamento, mas que poderia também ser explicado pela doença de base ou por outros medicamentos ou substâncias químicas. A informação sobre a retirada do medicamento pode ser ausente ou não clara.

IMPROVÁVEL – Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, com uma relação de tempo da administração do medicamento que determina uma improvável relação causal, e no qual outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes fornecem explicações plausíveis.

CONDICIONAL – Um evento clínico, incluindo anormalidades de exames laboratoriais, relatados como um evento adverso, sobre o qual são essenciais

mais dados para uma avaliação apropriada ou os dados adicionais estão sob observação.

NÃO CLASSIFICÁVEL – Um relatório sugerindo uma reação adversa que não pode ser julgada porque a informação é insuficiente ou contraditória, e que não pode ser suplementada ou verificada.

3.5.2. CLASSIFICAÇÃO DAS REAÇÕES CONFORME A GRAVIDADE

Em seguida, as reações adversas foram classificadas conforme a gravidade segundo os critérios estabelecidos pela OMS (WHO, 2002):

LEVE – reação de pequena importância clínica e de curta duração, podendo requerer tratamento, não afetando substancialmente a vida do paciente.

MODERADA – reação que altera as atividades usuais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem seqüelas, podendo causar falta ao trabalho ou à escola e podendo exigir atendimento em serviços de saúde.

GRAVE – reação que ameaça diretamente a vida do paciente, provoca hospitalização e pode causar seqüelas permanentes.

LETAL – reação resulta em óbito.

3.5.3. CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO MECANISMO DE PRODUÇÃO

As reações foram classificadas em tipo A e tipo B, conforme Rawlins e Thompson (DAVIES, 1991)

TIPO A – ações farmacologicamente normais, porém aumentadas, de um medicamento administrado em doses terapêuticas habituais. São farmacologicamente possíveis de prever, são dose-dependentes, porém têm altas incidência e morbidade, baixa mortalidade e podem ser tratadas ajustando-se as doses. Podem ser consequência de:

- **Efeitos colaterais** – são efeitos não relacionados com o objetivo do tratamento, mas não são previsíveis por serem inerentes à ação farmacológica de determinados medicamentos.
- **Efeitos citotóxicos** – são efeitos que se referem à capacidade intrínseca dos medicamentos de alterar processos, estruturas celulares ou subcelulares, necessários para o funcionamento normal dos órgãos.
- **Superdosagem relativa** – ocorre quando um medicamento é administrado em doses habituais (ocorre por causas farmacocinéticas).

TIPO B – são efeitos anormais, bizarros e inesperados considerando-se as propriedades farmacológicas de um medicamento administrado em doses terapêuticas habituais, em um paciente cujo organismo faz um tratamento farmacocinético normal do medicamento administrado. Não são farmacologicamente previsíveis, não são dose-dependente, têm incidência e morbidade baixas, alta mortalidade e devem ser tratadas com a suspensão do medicamento. Podem ser consequência de:

- **Hipersensibilidade** – a reação alérgica não depende da dose administrada, mas depende da sensibilização prévia do indivíduo por exposição anterior ao medicamento, estão relacionadas com as defesas imunológicas dos indivíduos.

3.6. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

3.6.1. VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS PACIENTES INTERNADOS

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
CLÍNICA	Clínica médica na qual o paciente foi internado.	Categórica
IDADE	Idade do paciente no dia da internação	Contínua
SEXO	Sexo do paciente	Categórica
TEMPO DE INTERNAÇÃO	Número de dias que o paciente ficou internado.	Discreta
QUAL A REAÇÃO ADVERSA	Qual foi a reação adversa que o paciente apresentou .	Categórica
ADMITIDO DEVIDO A RAM?	Informação se o paciente foi admitido devido à ocorrência extra-hospitalar de reação adversa a medicamento.	Dicotômica
HIPÓTESE DIAGNÓSTICA	Quais as hipóteses de diagnóstico no momento da internação.	Categórica
DIAGNOSTICO DE ALTA HOSPITALAR	Informação sobre qual o diagnóstico definitivo do paciente no momento da alta hospitalar.	Categórica

3.6.2. VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS DURANTE A HOSPITALIZAÇÃO

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
MED	Nome do medicamento administrado ao paciente durante a hospitalização	Categórica
CODATC	Código ATC do medicamento usado.	Categórica
DUR.TRAT.	Duração do tratamento.	Discreta
DOSE	Dose do medicamento usado	Discreta
VIA.ADM.	Via de administração do medicamento utilizado.	Categórica
FREQ.	Número de vezes que o medicamento foi administrado.	Categórica
QUA.ADM.	Quantidade administrada do medicamento utilizado durante o período de hospitalização.	Discreta

3.6.3. VARIÁVEIS RELACIONADAS ÀS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DURANTE A HOSPITALIZAÇÃO

NOME DA VARIÁVEL	DEFINIÇÃO	TIPO DE VARIÁVEL
NÚMERO DE REAÇÕES ADVERSAS	Número de reações adversas que o paciente apresentou durante a hospitalização.	Discreta
NÚMERO DE MEDICAMENTOS ASSOCIADOS ÀS REAÇÕES ADVERSAS.	Número de medicamentos relacionados ao surgimento das reações apresentadas durante a hospitalização.	Discreta
RAM	Reação Adversa a Medicamento.	Categórica
ADR	RAM classificada segundo a terminologia do Programa de Farmacovigilância da OMS.	Categórica
MED	Nome do medicamento associado à reação adversa.	Categórica
ATC	Medicamento classificado segundo o código ATC.	Categórica
TIPO	Classificação da reação adversa a medicamento segundo seu mecanismo de produção: Tipo A – dose dependente, Tipo B – dose independente.	Categórica
CLASS TIPO	Se for RAM tipo A: efeito colateral, efeito citotóxico, interação medicamentosa, via de administração, superdosagem relativa. Se for RAM tipo B: hipersensibilidade, idiosincrasia, intolerância.	Categórica
IMPUTABILIDADE	Classificação das reações adversas a medicamentos segundo a sua causalidade: definida, provável, possível, improvável, condicional/não classificado, não acessível/não classificável.	Categórica
GRAVIDADE	Classificação das reações adversas a medicamentos segundo sua gravidade: leve, moderada, grave e letal/fatal.	Categórica
EXISTE HISTÓRIA DE ALERGIA OU REAÇÃO ADVERSA?	Informação de história anterior de alergia ou reação adversa a medicamento.	Dicotômica

3.7. PROCESSAMENTO DE DADOS

Os dados coletados foram codificados e introduzidos em banco de dados que foi construído com o auxílio do programa EPI-INFO 6.04d. Os medicamentos foram classificados de acordo com o Anatomical-Therapeutic-Chemical (ATC) Classification Index e as reações adversas através do WHO-ART também recomendado pela Organização Mundial da Saúde.

3.8. PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS

3.8.1. ANÁLISE DESCRITIVA

Foi realizada a análise descritiva dos dados a partir de medidas de tendência central e dispersão, utilizando o programa estatístico EPI-INFO versão 6.04 d. Descrição dos casos de RAM segundo as variáveis de estudo sexo, idade etc, variáveis contínuas comparadas através do teste t de Student e variáveis categóricas através do teste χ^2 -quadrado.

3.8.2. ANÁLISE QUANTITATIVA

3.8.2.1. PARA TODOS OS PACIENTES CADASTRADOS (COM OU SEM RAM):

Densidade de prescrição de um fármaco: expressa o número de pacientes com prescrição de um dado fármaco por pacientes-dias, durante um período de estudo.

Estratificação por: faixa etária, sexo, número de medicamentos usados, grupos terapêuticos, medicamentos, tempo de internação, clínica médica de internação.

Análise estratificada: associação entre RAM e número de medicamentos utilizados.

3.8.2.2. PARA PACIENTES COM RAM:

- **Determinação da Incidência Acumulada (IA):** corresponde ao número de suspeitas de RAM que incidem num determinado período de tempo na população exposta ao risco.

$$IA = \frac{\text{Número de casos de RAM num determinado tempo}}{\text{População exposta no mesmo período de tempo}} \times 100$$

- **Determinação da Densidade de Incidência (DI):** mede a taxa instantânea de desenvolvimento de uma suspeita de RAM na população, ou seja, o número de reações adversas a medicamentos por população-tempo.

$$DI = \frac{\text{Número de casos de RAM}}{\text{Número de pacientes-dia expostos a medicamentos}} \times 100$$

- **Estratificação por:** tipo de reação adversa, gravidade, freqüência de RAM de acordo com o tipo de mecanismo, causalidade.

3.9. APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará, tendo sido aprovado. Foram incluídos no estudo apenas os pacientes que assinaram o Termo de Consentimento para participação do mesmo.

Resultados



4. RESULTADOS

4.1. PERFIL DOS PACIENTES CONFORME CARACTERÍSTICAS SÓCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICA DE INTERNAÇÃO E TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO

No período de 01 de setembro de 2000 a 28 de fevereiro de 2001, foram internados nas clínicas médicas do HUWC um total de 970 pacientes, destes 54% eram mulheres e 46% hom).

TABELA 1 - Características sócio-demográficas dos pacientes monitorizados - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001

CARACTERÍSTICAS	N	%
FAIXA ETÁRIA		
0-14 anos	135	14,0
15-29 anos	196	20,0
30-44 anos	215	22,0
45-59 anos	168	17,5
> 60 anos	256	26,5
SEXO		
Feminino	526	54,0
Masculino	444	46,0
Total	970	100,0

Os pacientes acompanhados estavam distribuídos entre as cinco clínicas médicas de internação, com número de pacientes nos seis meses de estudo, variando de 141 a 281 nas clínicas IV e IIB respectivamente. A taxa de internação das clínicas no período variou de 5,8 a 8,1 pacientes/leito nas clínicas IV (pediatria) e I (hematologia e reumatologia), conforme Tabela 2.

TABELA 2 - Distribuição dos pacientes monitorizados de acordo com a clínica de internação - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

CLÍNICA DE INTERNAÇÃO	N	%	TAXA DE INTERNAÇÃO
IIB (neurologia, pneumologia e gastroenterologia)	281	29,0	7,0
IIA (cardiologia)	209	21,6	6,5
I (hematologia e reumatologia)	179	18,4	8,1
III (dermatologia e endocrinologia)	160	16,7	8,0
IV (pediatria)	141	14,3	5,8
Total	970	100,0	

Já as clínicas I e III, apresentaram taxa de internação de 8,1 e 8,0 pacientes/leito respectivamente.

O tempo de internação dos pacientes variou de 01 a 99 dias (média= 17,7; DP= 15, mediana= 13 dias); sendo que 54,6% dos pacientes permanecerem internados menos de 15 dias, conforme tabela 3 .

TABELA 3 - Distribuição dos pacientes monitorizados, em relação ao tempo de internação - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

TEMPO DE INTERNAÇÃO	N	%
< 15 dias	530	54,6
15 a 30 dias	282	29,0
> 30 dias	158	16,4
Total	970	100,0

4.2. PERFIL DOS PACIENTES CONFORME A UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Todos os pacientes fizeram uso de medicamentos durante a internação, com um total de 8376 itens de medicamentos prescritos, variando de 1 a 20 (média de 10,2 medicamentos/paciente; DP = 7,9; mediana = 4 medicamentos; moda = 2 medicamentos), sendo que 41,5% (n= 404) dos pacientes utilizaram mais de 10 itens de medicamentos (Tabela 4).

TABELA 4 - Distribuição da quantidade de medicamentos prescritos aos pacientes - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

QUANTIDADE DE MEDICAMENTOS	N	%
1 a 5	253	26,0
6 a 10	313	32,5
11 a 15	181	18,5
16 a 20	223	23,0
TOTAL	970	100,0

Os quatro primeiros grupos de medicamentos mais utilizados, conforme o 1º nível da classificação ATC foram: medicamentos que atuam no sistema nervoso central (N= 1596; 19,0%), medicamentos que atuam sobre o trato alimentar e metabolismo (N= 1424; 17,0%), medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (N= 1402; 16,7%) e anti-infecciosos gerais para uso sistêmico (N= 1164; 14,0%), conforme apresentado na tabela 5.

TABELA 5 - Distribuição dos medicamentos usados pelos pacientes monitorizados de acordo com o sistema ou órgão (1º nível ATC) que pertencem - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

ATC	Sítio de ação ou sistema	N	%
N	Sistema nervoso central	1596	19,0
A	Trato alimentar e metabolismo	1424	17,0
C	Sistema cardiovascular	1402	16,7
J	Anti-infecciosos gerais para uso sistêmico	1164	14,0
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos	625*	7,5
P	Antiparasitários	488	5,8
H	Hormônios sistêmicos (excluindo sexuais)	397	4,7
R	Sistema respiratório	292	3,5
D	Dermatológicos	232	2,7
M	Sistema músculo-esquelético	177	2,0
L	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores	124	1,5
S	Órgãos dos sentidos	105	1,3
G	Sistema genitourinário e hormônios sexuais	106	1,2
V	Vários	42	0,5
TOTAL		8376*	100,0

NOTA: *Excluindo-se os eletrólitos – glicose (n=398), cloreto de sódio (n=578) e cloreto de potássio (n= 211).

O total de itens prescritos (8376) envolveu 141 diferentes medicamentos, sendo os mais freqüentes: ranitidina (n= 637), paracetamol (n= 467), furosemida (n= 296), prednisona (n= 296) e captopril (n= 289), conforme tabela 6.

TABELA 6 - Frequência dos medicamentos mais prescritos aos pacientes acompanhados conforme 5^o nível ATC- HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

MEDICAMENTO	N	%
Ranitidina	637	7,6
Paracetamol	467	5,6
Furosemida	296	3,6
Prednisona	296	3,6
Captopril	289	3,4
Albendazol	255	3,0
Diazepam	219	2,6
Dipirona	211	2,5
Paracetamol + Codeína	194	2,3
Ceftriaxona	154	1,9
Sulfato Ferroso	148	1,7
Heparina	139	1,6
Oxacilina	106	1,2
Metoclopramida	101	1,2
Nistatina	102	1,2
Ciprofloxacina	99	1,2
Hidrocortizona	98	1,2
Propranolol	97	1,2
Metronidazol CP	95	1,1
Ácido Fólico	91	1,1
Digoxina	87	1,0
Cefalexina	83	1,0
Outros	4112	49,2
Total	8376**	100,0

NOTAS: * Foram listados apenas os medicamentos com freqüência $\geq 1,0\%$; ** Foram excluídos os eletrólitos - glicose (n=398), cloreto de sódio (n=578) e cloreto de potássio (n= 211).

Dentre os antibacterianos de uso sistêmico (2° nível ATC) a ceftriaxona (n=154), oxacilina (n= 116), ciprofloxacina (n= 99), cefalexina (n=83) apresentaram maior frequência. (Tabela 7)

TABELA 7 - Distribuição dos anti-infecciosos de uso sistêmico prescritos aos pacientes acompanhados, segundo grupo terapêutico principal (2° nível ATC) - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

GRUPO TERAPÊUTICO PRINCIPAL	MEDICAMENTO	N	%
Antibacterianos de uso sistêmico	Ceftriaxona	154	13,4
	Oxacilina	116	10,0
	Ciprofloxacina	99	8,5
	Cefalexina	83	7,4
	Cefalotina	77	6,5
	Ceftazidima	70	6,0
	Amicacina	64	5,5
	Metronidazol	59	5,0
	Vancomicina	46	4,0
	Cefazolina	41	3,5
	Lincomicina	33	2,8
	Penicilina associada	32	2,7
	Ampicilina	28	2,4
	Imipenem + cilastatina	23	2,0
	Clindamicina	23	2,0
	Cefepime	19	1,6
	Gentamicina	18	1,5
	Azitromicina	15	1,3
Eritromicina	12	1,0	
Meropenem	10	0,8	
SUB-TOTAL		992	87,9
Antimicobacterianos	Pirazinamida	22	1,9
	Isoniazida + rifampicina	15	1,3
	Rifampicina	13	1,1
	Isoniazida	13	1,1
	Dapsona	10	0,8
SUB-TOTAL		81	6,9
Antimicóticos de uso sistêmico	Cetoconazol	24	2,1
	Anfotericina B	12	1,0
	Fluconazol	12	1,0
SUB-TOTAL		48	4,1
Antivirais de uso sistêmico	Aciclovir	13	1,1
SUB-TOTAL		13	1,1
TOTAL		1164	100,0

4.3. DESCRIÇÃO DO PERFIL DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS NOS PACIENTES EM ESTUDO.

4.3.1- INCIDÊNCIA DE RAM COMO DIAGNÓSTICO DE INTERNAÇÃO HOSPITALAR

Do total de 970 pacientes registrados, oito (0,8%) tiveram como causa de internação alguma reação adversa a medicamento, conforme apresentado na Tabela 8. Destes, quatro pacientes eram idosos (> 60 anos) e os demais adultos (n=04). Nenhuma criança foi internada por este motivo no período (média= 47,75, DP= 22,5). O tempo de internação destes pacientes variou de 04 a 54 dias (média= 18,3, DP= 17).

Quatro casos envolveram o uso de medicamentos que atuam no sistema nervoso central, sendo dois relacionados com o uso de fenitoína, e dois dipirona, os demais foram ciprofloxacina, ampicilina, prednisona e talidomida (um caso de cada).

Todas as reações afetaram a pele (classificação WHO-ART, 1997) e em dois casos, foi denominado como farmacodermia, termo usado para definir reações dermatológicas causadas por medicamentos. O paciente que permaneceu menos tempo internado (04 dias) estava tratando uma farmacodermia com gravidade leve e o paciente com maior tempo de internação tratava-se de pênfigo vulgar, uma reação mais complexa e grave, que põe em risco a vida do paciente. A outra reação grave envolvia o fármaco fenitoína em um paciente que permaneceu 31 dias internado, por farmacodermia.

Todos os casos foram classificados como prováveis, ou seja, a reação ocorreu com o uso de apenas um medicamento, mas não foi imediata nem houve reexposição. Em relação à gravidade, variou entre leve, moderada e grave, predominando as reações classificadas como moderadas.

Os grupos terapêuticos (2° nível ATC) mais usados durante a internação destes pacientes (não apresentados em tabela) foram: antibacterianos de uso sistêmico

(cefalotina, ceftriaxona, penicilina, ciprofloxacina, vancomicina, amicacina e ampicilina), corticosteróides (prednisona e metilprednisolona) e anti-histamínicos (hidroxizine).

TABELA 8 - Reações adversas a medicamentos como causa de internação em 08 pacientes internados – HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001

PACIENTE				MEDICAMENTO	REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO		
N°	SEXO	IDADE	N° DE DIAS INTERNADO	MEDICAMENTO ENVOLVIDO COM A RAM	DIAGNÓSTICO	CAUSALIDADE	GRAVIDADE
1	M	18	31	Fenitoína	Farmacodermia	Provável	Grave
2	M	27	22	Fenitoína	Eritrodermia	Provável	Moderada
3	F	33	08	Dipirona	Edema Periférico	Provável	Moderada
4	F	70	07	Dipirona	Eritema Polimorfo	Provável	Moderada
5	M	62	54	Prednisona	Pênfigo Vulgar	Provável	Grave
6	F	31	13	Ciprofloxacina	Rash Cutâneo + Prurido	Provável	Moderada
7	F	70	08	Ampicilina	Rash Cutâneo	Provável	Moderada
8	M	71	04	Talidomida	Farmacodermia	Provável	Leve

4.3.2 - INCIDÊNCIA DE RAM EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Durante o período do estudo foram verificadas 30 novas ocorrências de reação adversa a medicamento em pacientes hospitalizados, correspondentes à observação total de 970 pacientes, ou seja, 17.169 pacientes-dia (IA= 3,1%; DI= 0,17), que corresponde à contagem diária do número de pacientes em determinada unidade de saúde num período de tempo. Desses pacientes, 43,0% (n=13) eram do sexo masculino e 57,0% (n=17) feminino (Gráfico 1), com idade variando entre 01 e 85 anos (média = 41,2; mediana = 56; DP= 25) com predominância de 15 a 29 anos (n=08), seguida de maiores de 60 anos (n=07) (Gráfico 2).

GRÁFICO 1- Distribuição dos pacientes que apresentaram RAM durante a internação hospitalar por idade - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

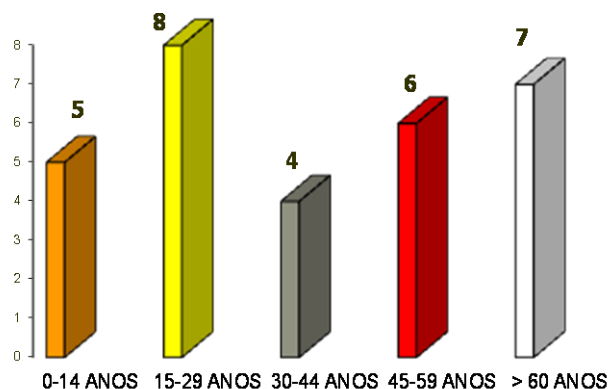


GRÁFICO 2 - Distribuição dos pacientes que apresentaram RAM durante a internação hospitalar por sexo - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.



A maior parte dos casos de RAM foi identificada por informação de médicos (n=11) e enfermeiros (n=10), seja por notificação espontânea ou informação à equipe da pesquisa. Seis casos foram identificados através de busca nos prontuários e 03 notificações foram feitas pelo farmacêutico (Tabela 09).

TABELA 9 - Distribuição dos casos de RAM, de acordo com o notificador - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

NOTIFICADOR	N	%
Médico	11	36,5
Enfermeiro	10	33,5
Busca nos prontuários	06	20,0
Farmacêutico	03	10,0
TOTAL	30	100,0

Os pacientes que apresentaram RAM durante a internação hospitalar tiveram como principais diagnósticos de internação: pneumonia (n=04) e dois tipos de leucemia, linfóide aguda (n=03) e mielóide aguda (n=03), seguidas de leishmaniose tegumentar e linfoma de Hodgkin. Os demais diagnósticos apresentaram uma ocorrência cada, e ainda três pacientes não tiveram o diagnóstico concluído (NC), conforme a tabela 10.

TABELA 10 - Distribuição dos diagnósticos que motivaram a admissão entre pacientes que tiveram RAM durante a internação hospitalar - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

DIAGNÓSTICO	N
Pneumonia	04
Leucemia linfóide aguda	03
Leucemia mielóide aguda	03
Leishmaniose tegumentar	02
Linfoma não Hodgkin	02
Linfoma de Hodgkin	01
Anemia Aplásica	01
Angina Instável	01
Calazar	01
Celulite	01
Cetoacidose diabética	01
Crises convulsivas	01
Gastrite crônica + pneumonia	01
Infecção do trato urinário	01
Lupus eritematoso sistêmico + úlcera isquêmica	01
Meningoencefalite	01
Otite externa	01
Tuberculose	01
NC	03
TOTAL	30

LEGENDA: NC = não consta

Na tabela 11 podemos observar que as manifestações das reações adversas compreendiam principalmente afecções da **pele** (n= 37; 65,0%), **distúrbios do estado geral** (n= 14; 25,0%), **distúrbios do sistema cardiovascular** (n= 03, 5,0%), **distúrbios do sistema gastrointestinal** (n= 03, 4,5%). Do total de 57 manifestações, as mais freqüentes foram prurido (n= 11; 19,0%) e *rash* cutâneo (n = 08; 14,0%), outras reações dermatológicas foram: hiperemia, placas eritematosas, lesão eczematosa difusa, edema periorbitário, entre outros. Alguns exemplos de **distúrbios do estado geral** foram: sudorese, mal estar generalizado, falta de apetite e febre. Os **distúrbios do sistema cardiovascular** foram: bradicardia, taquicardia e arritmia cardíaca e os **distúrbios do sistema gastrointestinal** compreenderam: náuseas, vômitos e mucosite (tabela 18A e 18B).

TABELA 11 - Distribuição de freqüência de RAM conforme os órgãos ou sistemas afetados - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

ÓRGÃO OU SISTEMA AFETADO	N	%
Pele	37	65,0
Distúrbios do estado geral	14	25,0
Distúrbios do sistema cardiovascular	03	5,0
Distúrbios do sistema gastrointestinal	03	5,0
TOTAL	57	100,0

NOTA: * Segundo a classificação ADR (WHO ART, 1995).

Quanto à gravidade, as reações foram em sua maioria classificadas como **moderadas** (n= 45; 79,0%), seguidas das reações **leves** (n= 11; 19,0%) e de um único caso **grave** (n= 01; 2,0%). A relação de causalidade foi considerada **provável** em 58,0% dos casos e **definida** em 24,5%, ou seja, em 82,5% das ocorrências houve uma atribuição segura de causalidade (categorias **definida** e **provável** reunidas). Em 10 casos (17,5%) a associação foi considerada **possível**, pois havia mais de um medicamento suspeito (tabela 12).

TABELA 12 - Distribuição das reações adversas a medicamentos conforme a gravidade, causalidade e tipo de mecanismo - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

CLASSIFICAÇÃO	N	%
GRAVIDADE		
Leve	11	19,0
Moderada	45	79,0
Grave	01	2,0
CAUSALIDADE		
Definida	14	24,5
Provável	33	58,0
Possível	10	17,5
TOTAL	57	100,0

TABELA 13 - Distribuição dos pacientes que sofreram RAM durante a hospitalização, segundo o nº de medicamentos usados - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

QUANTIDADE DE MEDICAMENTOS USADOS	N	%
1 a 5 medicamentos	13	43,5
6 a 10 medicamentos	14	46,5
11 a 15 medicamentos	01	3,5
16 a 20 medicamentos	02	6,5
TOTAL	30	100,0

O número de medicamentos utilizados no hospital pelos pacientes que apresentaram reação adversa a medicamento durante a hospitalização variou de 01 a 19 medicamentos/paciente, com média de 5,5 medicamentos/paciente, sendo que a maioria (46,5%) foi exposta a 6-10 medicamentos e 10%, a mais de 10 medicamentos (tabela 13). Conforme podemos verificar na tabela 14, os medicamentos relacionados com a ocorrência reação adversa, na sua maioria foram administrados pela via endovenosa (n=32), seguida da via oral (n=07), outras vias de administração de medicamentos usados durante a hospitalização, como intramuscular e tópica, não foram responsáveis pelo surgimento de RAM.

TABELA 14 - Distribuição das vias de administração dos medicamentos que causaram RAM - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO	N	%
VIA ENDOVENOSA	32	82,0
VIA ORAL	07	18,0
TOTAL	39	100,0

As reações envolveram 26 medicamentos distintos (2,1 RAM/medicamento). Os grupos farmacológicos mais envolvidos foram antibióticos de uso sistêmico, com 66,4% das ocorrências, seguido por medicamentos que atuam no sistema nervoso e antineoplásicos e agentes imunomoduladores com 7,7% cada (tabela 15). Dentre os antibióticos de uso sistêmico, a cefalotina (n=04), a oxacilina (n=03), a vancomicina (n=03) e a ceftriaxona (n=03) foram os mais relacionados ao surgimento de RAM. A fenitoína, o paracetamol e a morfina representaram os medicamentos que atuam no sistema nervoso central com uma ocorrência de cada (tabela 16).

TABELA 15 - DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DOS GRUPOS FARMACOLÓGICOS A (1º NÍVEL ATC) ASSOCIADOS A SUSPEITA DE RAM - HUWC, 01/09/2000 A 28/02/2001.

ATC	GRUPO FARMACOLÓGICO	N	%
J	Antiinfeciosos gerais de uso sistêmico	26	66,6
L	Antineoplásicos e agentes imunomoduladores	04	10,2
N	Sistema nervoso	03	7,6
P	Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes	02	5,6
B	Sangue e órgãos formadores de sangue.	01	2,5
R	Sistema respiratório	01	2,5
G	Sistema genitourinário e hormônios sexuais	01	2,5
V	Vários	01	2,5
TOTAL		39	100,0

TABELA 16 - Distribuição dos medicamentos envolvidos com a ocorrência de RAM, por grupo farmacológico (1° nível ATC) - HUWC, 01 de setembro de 2000 a 28 de fevereiro de 2001.

GRUPO FARMACOLÓGICO	MEDICAMENTOS	N
	Cefalotina	04
	Oxacilina	03
	Vancomicina	03
	Ceftriaxona	03
	Ciprofloxacina	02
	Cefalexina	02
	Amicacina	02
Antiinfeciosos gerais de uso sistêmico (n= 26)	Ceftazidima	01
	Imipenem +	01
	Cilastatina	
	Penicilina	01
	Anfotericina B	01
	Pirazinamida	01
	Sulfametaxazol	01
	+ trimetropima	
	Aciclovir	01
	Metotrexato	01
Antineoplásicos e agentes imunomoduladores (n= 04)	Citarabina	01
	Doxorrubicina	01
	Talidomida	01
	Fenitoína	01
Sistema nervoso (n=03)	Paracetamol	01
	Morfina	01
Produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes (n=02)	Antimoniato de meglumina	02
Sangue e órgãos formadores de sangue (n= 01)	Concentrado de hemácias	01
Sistema genitourinário e hormônios sexuais (n=01)	Alprostadil	01
Sistema respiratório (n= 01)	Aminofilina	01
Vários (n=01)	loexol	01
TOTAL		39

Na tabela 17A, são apresentados os medicamentos envolvidos em dois ou mais casos de reação adversa a medicamento, enquanto que na tabela 18B, foram colocados os medicamentos envolvidos em menos de dois casos de RAM. Como podemos observar na tabela 17A, o fármaco envolvido num maior número de casos foi a cefalotina (n=04), seguida da oxacilina (n=03), vancomicina (n=03) e ceftriaxona (n=03) conforme apresentado nas tabelas 16 e 17A. Na tabela 17B, temos um grupo variado de fármacos, incluindo analgésicos, antineoplásicos, antibióticos e outros.

Nas duas tabelas, verificamos que em alguns casos, a suspeita de RAM recai sobre mais de um fármaco, não tendo sido possível afastar nenhum deles. Em 82% dos casos, a exposição ao fármaco ocorreu pela via endovenosa (tabelas 14, 17A e 17B). Mais de 50% das reações ocorreram com tempo de exposição maior ou igual a 10 dias, fenômeno mais evidente nos casos de antibióticos. Em oito casos, a manifestação ocorreu após uma única exposição ao medicamento. O número de medicamentos em usados pelo paciente enquanto estavam internados, variou de 3 a 19.

Conforme as tabelas 17A e 17B, as manifestações mais comuns foram prurido (n=11) e *rash* cutâneo (n=08). Tais reações podem ser agrupadas em afecções da pele (65%). Em seu conjunto, representam principalmente manifestações de hipersensibilidade e, portanto, classificadas como tipo B. As poucas exceções ficam por conta do antimoniato de meglumina, morfina, doxorubicina e metotrexato que são consideradas reações tipo A, ou seja, relacionadas ao fármaco.

Na penúltima coluna das tabelas 17A e 17B, são apresentados os resultados da avaliação da imputabilidade dos medicamentos. Observa-se que em 58% dos casos, a associação entre a exposição ao fármaco e a manifestação, foi considerada provável, e em 25% dos casos, as reações foram imediatas, ou o paciente foi reexposto ou estava em uso de apenas um medicamento (imputabilidade definida)

Quanto à gravidade, nota-se a predominância de reações moderadas (79%) ou leves (19%). O único caso grave caracterizou-se por arritmia cardíaca após exposição ao antimoniato de meglumina.

TABELA 17A - Reações adversas a medicamentos em 970 pacientes monitorizados - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

PACIENTE					MEDICAMENTO			REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO			
N°	Sexo	Idade	Diagnóstico (S)	Dias de Intern.	Medicamento	Via de Admin.	Tempo de Uso	N° de medic. usados	Manifestação	Causalidade	Gravidade
1	M	78	Linfoma	15	Oxacilina	EV	10	15	Eritema Prurido	Possível Provável	Moderada Moderada
2	M	14	Pneumonia	21	Oxacilina	EV	12	05	Febre Rash cutâneo	Provável Provável	Moderada Moderada
3	F	01	Pneumonia	22	Oxacilina Cefalexina	EV VO	19 10	05	Eritema Febre Urticária	Possível Possível Definida	Moderada Moderada Moderada
4	F	17	LLA	42	Cefalexina	VO	13	06	Placas eritematosas Edema periorbitário.	Definida Definida	Moderada Moderada
5	F	69	Tuberculose	82	Aminofilina Cefalotina	EV EV	08 10	09	Náusea Vômito Rash cutâneo	Provável Provável Provável	Leve Leve Leve
6	M	59	NC	46	Cefalotina	EV	03	08	Rash cutâneo	Provável	Moderada
7	F	76	LLA	08	Cefalotina Amicacina	EV EV	06 04	03	Rash cutâneo Edema	Possível	Moderada
8	F	19	Celulite	30	Cefalotina	EV	12	07	Rash eritematoso Prurido	Provável Provável	Moderada Moderada
9	M	20	Pneumonia	13	Ceftriaxona	EV	10	02	Prurido Vermelhidão	Provável Provável	Moderada Moderada
10	F	53	NC	88	Ceftriaxona	EV	02	07	Prurido Rash cutâneo	Provável Provável	Moderada Moderada
11	F	09	Pneumonia Crônica	36	Penicilina Ceftriaxona	EV EV	09 01	06	Máculas eritematosas Rash pruriginoso	Definida Provável	Moderada Moderada
12	F	47	Cetoacidose Diabética	19	Vancomicina	EV	01	06	Urticária Prurido	Definida Provável	Leve Moderada
13	F	51	LMA	67	Vancomicina	EV	30	07	Rash Placas eritematosas.	Provável Provável	Moderada Moderada
14	M	59	Gastrite Crônica + Pneumonia	64	Imipenem Anfoterici na B Vancomicina Talidomida Sulfa+Trimetropim	EV EV EV VO EV	25 23 15 40 05	19	Eritema maculopapular	Possível	Moderada
15	F	73	Linfoma não Hodkin	30	Ciprofloxacina	EV	10	10	Eritema Prurido	Definida Definida	Moderada Moderada
16	M	19	Otite Externa	99	Ciprofloxacino	VO	41	03	Reação anafilática	Provável	Moderada

TABELA 17B - Reações adversas a medicamentos em 970 pacientes monitorizados - HUWC, 01/09/2000 a 28/02/2001.

PACIENTE					MEDICAMENTO			REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO			
N°	Sexo	Idade	Diagnóstico (s)	Dias de Intern.	Medicamento	Via de Admin.	Tempo de Uso	N° de medic. usados	Manifestações	Causalidade	Gravidade
17	M	34	Calazar, Anemia Hemolítica	41	Pirazinamida	VO	31	07	Hiperemia Prurido	Provável Provável	Moderada Moderada
18	M	24	LMA	38	Morfina	EV	01	09	Taquicardia Sudorese	Definida Definida	Leve Leve
19	M	47	Infecção do Trato Urinário	09	Paracetamol	VO	10	5	Urticaria Placas Eritematosas Edema Periorb.	Definida Definida Definida	Moderada Moderada Moderada
20	M	42	NC	32	Conc. de hemácias	EV	01	5	Lesão Eczematosa Difusa	Definida	Moderada
21	F	27	LES + Úlcera Isquêmica	18	Prostavazin	EV	1	3	Dor Manchas Avermelhadas	Definida Definida	Moderada Leve
22	M	85	Leishmaniose	28	Glucantime	EV	09	8	Arritmia Cardíaca	Provável	Grave
23	F	07	Crises Convulsivas	08	Fenitoina	EV	2	3	Mal Estar Generalizado	Provável	Leve
24	F	19	Anemia Aplástica	47	Amicacina Ceftazidima	EV EV	13 3	5	Manchas Avermelhadas Prurido	Possível Possível	Moderada Moderada
25	F	41	LMA	30	Citarabina	EV	5	9	Prurido Placas Urticariiformes	Provável Provável	Moderada Moderada
26	F	17	LLA	16	Metotrexato	EV	1	4	Mucosite Lesões Mal Estar	Provável Provável Provável	Moderada Moderada Moderada
27	F	44	Linfoma de Hodgkin	27	Doxorrubicina	EV	1	7	Rigidez Muscular Falta De Apetite Bradycardia	Provável Provável Provável	Moderada Moderada Moderada
28	M	69	Meningoencefalite	15	Aciclovir	EV	8	4	Hiperemia	Provável	Leve
29	M	64	Angina Instável	25	Contraste Radiológico	EV	1	10	Prurido Edema periorbitário	Provável Provável	Moderada Moderada
30	F	01	Leishmaniose Tegumentar	31	Glucantime	EV	31	3	Pico febril	Possível	Leve

4.4. FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A RAM EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

De acordo com a **tabela 18**, não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de RAM entre as faixas etárias e os sexos.

O tempo médio de internação dos pacientes com RAM foi de 31,4 dias e dos pacientes sem reação foi de 17,2 ($p= 0,0006$), sendo estatisticamente significativa.

A incidência de RAM foi maior na clínica I ($RR= 2,30$) e na clínica III ($RR= 0,68$). A incidência de RAM entre os pacientes internados nas clínicas I e III é aproximadamente 2 vezes mais elevada do que entre os pacientes internados nas outras clínicas.

Na clínica IIB (neurologia, pneumologia e gastroenterologia) a incidência de RAM entre os pacientes é 63% menor do que entre os pacientes de outras clínicas. As demais clínicas (IIA, IV) não estão associadas à incidência de RAM.

TABELA 18 - Associação da incidência de RAM com potenciais fatores de risco, em pacientes hospitalizados - HUWC, 01 de setembro de 2000 a 28 de fevereiro de 2001.

VARIÁVEL	N	INCIDÊNCIA (%)	RISCO RELATIVO	
			RR	I.C. 95%
SEXO				
Feminino	526	3,99	1,04	0,52-2,14
Masculino	444	3,83	0,96	0,51-1,80
IDADE				
0 a 14	135	3,70	0,94	0,37-2,36
15 a 29	196	5,10	1,41	0,70-2,85
30 a 44	215	2,80	0,66	0,28-1,55
45 a 59	168	3,57	0,90	0,38-2,11
≥ 60	265	4,29	1,14	0,57-2,26
TEMPO DE INTERNAÇÃO				
< 15 dias	530	1,69	0,26	0,12-0,54
15 a 30 dias	282	4,96	1,42	0,74-2,71
> 30 dias	158	9,49	3,35	1,79-6,28
CLÍNICA				
I A	179	7,26	2,30	1,20-4,40
II A	209	2,87	0,68	0,29-1,61
II B	281	1,78	0,37	0,15-0,94
III A	160	6,88	2,06	1,04-4,07
IV A	141	2,13	0,50	0,16-1,61

LEGENDA: IA – hematologia e reumatologia; IIA – cardiologia; IIB – neurologia, pneumologia e gastroenterologia; IIIA – dermatologia e endocrinologia, IVA – pediatria.

Discussão



5. DISCUSSÃO

Dentre os vários modelos de estudo em farmacovigilância, optamos pelo analítico prospectivo com monitorização intensiva de pacientes, pois a pesquisa foi desenvolvida em um hospital. Esse modelo permite a observação diária da ocorrência de reações adversas a medicamentos, obtenção de informações completas, com menor probabilidade de erros e omissões sobre os medicamentos administrados aos pacientes; além de seguimento contínuo dos pacientes e obtenção de informação clínica (LAPORTE, 1993). Portanto, trabalhando prospectivamente pode-se complementar dados não contidos nos prontuários através de entrevistas com profissionais (médicos, farmacêuticos, enfermeiros e auxiliares) e pacientes. No nosso trabalho em particular, o acesso aos profissionais do HUWC foi facilitado pelo fato de há algum tempo integrarmos a equipe técnica deste hospital, atuando na estruturação e implantação da farmacovigilância.

É sabido que os médicos, seja no Brasil ou em outras realidades, nem sempre registram as ocorrências com os pacientes durante a internação, principalmente as reações adversas a medicamentos. Diversos estudos têm mostrado que, de modo geral, o médico não coloca entre as suas hipóteses diagnósticas as reações adversas a medicamentos. Troutman and Doherty (2003), observaram que as informações dos médicos nas notificações voluntárias ou no prontuário médico são incompletas ou insatisfatórias.

Outra dificuldade vivenciada consistiu na observação da evolução das reações e das datas de início e fim das manifestações, já que nem sempre estas informações eram registradas quando o quadro clínico mantinha-se inalterado de um dia para o outro. Desta forma, tais dados foram recuperados através de entrevistas com os profissionais da unidade, com pacientes ou acompanhantes, quando pertinente.

Nessa instituição, as atividades de farmacovigilância vêm sendo desenvolvidas desde 1996, e assim, já existe um certo grau de sensibilização dos

profissionais para problemas desta natureza, o que facilitou em parte, o processo de comunicação e registro das informações.

No que se refere ao nosso estudo, conforme foi expresso na metodologia, o HUWC é um hospital de atenção terciária, para o qual são referenciados pacientes de Fortaleza e do interior do Estado e, de certo modo, concentra casos mais graves e população de baixa renda.

A realidade do serviço de farmácia do hospital também é bem particular, uma vez que conta com um quadro de 20 farmacêuticos, encontrando-se bem estruturado. Apresenta sistema de distribuição de medicamentos por dose individual, ou seja, o medicamento é dispensado por paciente para um período de 24 horas que possibilita revisão das prescrições médicas, maior controle sobre o medicamento, pode estabelecer devoluções, reduzindo estoques nas unidades, reduzindo o uso irracional de medicamentos, principalmente por evitar o uso de medicamentos sem prescrição médica (ordem verbal), o que dificultaria a observação real do uso de alguns medicamentos e, conseqüentemente, a avaliação da relação de causalidade entre o uso do medicamento e a ocorrência de reação. Além disso, os medicamentos prescritos obedecem a “Lista de padronização de medicamentos” que é atualizada periodicamente; é baseada em correta avaliação, seleção e emprego terapêutico no hospital (REIS, 2001) e só são comprados medicamentos que não fazem parte da lista em casos especiais e devidamente justificados, com quantidade suficiente apenas para o paciente em questão.

O uso de antibióticos é controlado a partir da restrição da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), na qual o serviço de farmácia tem assento, de que a liberação da prescrição destes medicamentos só é feita mediante o preenchimento da “ficha de controle de antimicrobianos”. Quando o tempo de uso do antimicrobiano ultrapassa 10 dias, o caso é avaliado pela CCIH para autorização da continuação do tratamento ou alteração da prescrição.

Os casos de suspeitas de reações adversas a medicamentos foram coletados através do recebimento de notificações espontâneas e por busca ativa através de visita diária às clínicas. Mesmo com a sensibilização dos profissionais

para a notificação de RAM, foram observados problemas de subnotificação das reações, de certa forma constante, sendo a maior parte dos casos identificados somente durante as visitas. Segundo Talbot (1991), a notificação depende da habilidade individual do médico em reconhecer uma possível reação adversa que ocorre durante o tratamento com medicamentos e notificar suas observações. Vários trabalhos também relatam esses problemas de subnotificação, comprometendo a acurácia dos registros de RAM em nível hospitalar.

5.1. PERFIL DOS PACIENTES CONFORME CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS, CLÍNICA DE INTERNAÇÃO E TEMPO DE HOSPITALIZAÇÃO

No período coberto pelo estudo foram internados 970 pacientes no HUWC. Foi observada que a distribuição quanto à faixa etária dos pacientes internados no HUWC no período total de seis meses de estudo está relacionada com a distribuição dos leitos onde as clínicas I, IIA, IIB e III perfazem um total de 114 (82,5%) leitos para internação de adultos e idosos. A clínica IV, por sua vez, contou com 24 (17,5%) leitos para crianças de 0 a 14 anos. Em relação ao sexo, observamos que 52,5% (n=60) dos leitos para adultos e idosos são destinados para mulheres, 37% (n=42) para homens e 10,5% (n=12) são indiferentes. Essas descrições quanto à distribuição de leitos são importantes, por que fornecem uma idéia prévia da população a ser estudada.

A taxa de internação variou bastante entre as clínicas, sendo a clínica pediátrica a que apresentou menor taxa, evidenciando, pois, que este grupo de idade permanece mais tempo internado. Este fato pode estar associado à falta de condições nos domicílios para tratamento dessas crianças e o fato de muitas famílias residirem no interior.

5.2. UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Os pacientes receberam em média 10,2 medicamentos, variando de 1 a 20. Analisando todos os medicamentos utilizados pelos pacientes monitorizados, verificamos a prescrição de 141 medicamentos distintos.

Um medicamento predominante nas prescrições médicas foi a ranitidina, um antiulceroso muito utilizado neste hospital na prevenção da “úlcer de estresse” (que é desencadeada em pacientes criticamente doentes, traumatizados ou em pós-operatórios), embora sua indicação consista na prevenção secundária - uso em pacientes com sangramento contornado (MORAES e WANNMACHER, 1998), e tratamento de vários tipos de úlcera (Formulário Terapêutico, 2002). O paracetamol foi o analgésico/antipirético mais prescrito, considerado seguro em doses terapêuticas, e reservado a pacientes que têm contra-indicação a ácido acetilsalicílico (Formulário Terapêutico, 2002).

A hidrocortisona também apareceu como um medicamento bastante prescrito. Este medicamento é indicado em manifestações alérgicas imediatas graves e choques anafiláticos, sua ação anti-alérgica é medida pela diminuição das manifestações alérgicas (Formulário Terapêutico, 2002). Este medicamento, muitas vezes pode ser usado, de certa forma como indicador de ocorrência de RAM, principalmente quando a atividade de busca ativa de RAM está sendo desenvolvida.

Quanto aos anti-infecciosos de uso sistêmico (tabela 7), os mais prescritos foram: ceftriaxona, oxacilina, ciprofloxacina e cefalexina estes foram utilizados com finalidade terapêutica, uma vez que o uso profilático é feito geralmente em clínicas cirúrgicas e as mesmas foram excluídas deste estudo. As penicilinas e cefalosporinas estão entre os mais prescritos. Vancomicina, imipenem, meropenem e cefepima, considerados reservas terapêuticas, apresentaram-se em menor frequência, uma vez que são utilizados apenas mediante autorização prévia da CCIH.

5.3. OCORRÊNCIA DE RAM

Quanto aos aspectos relacionados às reações adversas, foi visto que oito pacientes foram admitidos devido a RAM no período do estudo; contudo este número pode estar subestimado, uma vez que não foi feito nenhum esforço especial para o diagnóstico diferencial de RAM na internação. Gholami e Shalviri (1999), em estudo realizado em um hospital Iraniano, apontam que 7% das admissões hospitalares foram em decorrência de RAM. Os dados sobre a incidência neste grupo de pacientes variam entre 0,3 e 8,4% (Hallas *et al*, 1990; Sullivan and Shear 2002; Pirmohamed *et al*, 2004, Moore *et al*, 1998).

Todos os pacientes admitidos em decorrência de RAM, apresentaram manifestações dermatológicas, principalmente farmacodermia, e *rash* cutâneo, mas este perfil não condiz com a literatura, o que pode ser explicado pelas limitações do estudo, conforme já citado e em virtude de maior facilidade no diagnóstico desse tipo de reação e conseqüentemente, maior procura por tratamento. Poyanne *et al*, 2000; Pirmohamed *et al*, 2004; Ibáñez, 1991, colocam as reações gastrointestinais como as mais freqüentes RAM envolvidas na admissão hospitalar.

Os medicamentos mais envolvidos com RAM nestes casos foi dipirona (analgésico) e fenitoína (anticonvulsivante), com dois casos cada, sendo o primeiro um fármaco de venda livre e o segundo vendido sob retenção de receita médica. Os outros foram: antibacterianos de uso sistêmico (ciprofloxacina e ampicilina), corticosteróide para uso sistêmico (prednisona) e imunossupressor (talidomida). Informação semelhante ao apresentado por Hallas *et al* (1990), num estudo prospectivo, em que os grupos de medicamentos mais envolvidos foram anti-reumáticos, analgésicos, medicamentos cardiovasculares, psicotrópicos, anti-diabéticos, antibióticos e corticosteróides.

O tempo de internação foi diretamente proporcional à gravidade da RAM, embora a classificação da OMS quanto à gravidade aponte que as reações moderadas e graves justificariam a internação e que a reação leve “não afeta substancialmente a vida do paciente” (WHO, 2000), observou-se uma reação leve

dentre as causas de internação, mesmo que a permanência no hospital tenha sido curta (quatro dias), mas tratava-se de uma pessoa com 71 anos de idade.

Em relação às reações adversas em pacientes hospitalizados, mesmo que a literatura descreva a idade (crianças e idosos) e o sexo (feminino) como fatores de risco para a ocorrência de RAM (LAPORTE e CAPELLÀ, 1993; LISBOA, 2000; SULLIVAN, SHEAR, 2002; GUARAIBEH, GREENBERG, WALDMANS, 1998; e MAGALHÃES e CARVALHO, 2003), isto não foi possível ser observado neste estudo o que pode ser explicado pela sub-representação desses extratos dada a limitação de leitos para os mesmos (Tabela 9).

A incidência acumulada de RAM neste grupo de pacientes foi de 3,1%. A literatura descreve várias incidências, Gholami e Shaviri (1999) identificaram ocorrência de RAM em 7,8% dos pacientes estudados. Já Pirmohamed, Breckenridge e Kitteringham (1998), relatam incidência entre 10 a 20%, Classen (1997), mostra em seu estudo que, 2,3% dos pacientes tiveram seus quadros complicados em decorrência de RAM.

Verificamos uma prevalência de notificações espontâneas em relação aos casos identificados por busca nos prontuários, possivelmente isso é explicado pelo trabalho que já vinha sendo desenvolvido no Hospital Universitário Walter Cantídio na área da farmacovigilância, conforme já discutido anteriormente. Analisando-se as três categorias de profissionais que notificaram casos de RAM (médico, enfermeiro e farmacêutico), observamos que o farmacêutico contribuiu pouco com a notificação de reações adversas a medicamentos, uma sua maior integração com a Farmacovigilância por esta categoria é importante para uma farmacovigilância mais atuante. Gettigan *et al* (1997) relatam que as notificações médicas são pouco freqüentes (17,0% de um total de 728 notificações) e Coelho, Arrais e Gomes (1999) observaram que há maior disponibilidade do médico em referir o caso ao serviço de enfermagem ou mesmo ao farmacêutico do que ele próprio notificar, dessa forma a busca ativa de casos através de consulta à enfermeira e ao médico tem contribuído para o aumento das notificações.

Considerando-se que uma notificação de RAM pode envolver mais de uma reação ou manifestação, 57 reações foram relatadas em 30 notificações, ou seja, 1,9 RAM/paciente, o que implica em aumento no tempo de internação e custos, além de interferência no diagnóstico diferencial.

Conforme descrito no início da discussão, a facilidade de diagnóstico de reações de dermatológicas (afecções da pele) favoreceu a notificação espontânea, seu maior registro possibilitou o questionamento por quê outros tipos de reações, reconhecidamente descritas na literatura, em relação a alguns medicamentos prescritos no nosso estudo não apareciam como suspeitas. Realmente, não constituiu objeto do nosso estudo, uma investigação de alguns tipos de reações que somente seriam detectadas através, por exemplo, de investigações feitas nos exames laboratoriais, não sendo então, desenvolvida nenhuma estratégia para esse fim. Caso isso tivesse sido feito, possivelmente, o número de RAM teria aumentado e novas inferências poderiam ser feitas. Tais questionamentos serão amplamente evidenciados no desenho de outros estudos a serem desenvolvidos posteriormente. Vale salientar, que estes aspectos, em particular a investigação de alterações em exames laboratoriais, já estão sendo contemplados pelo CEFACE.

O *rash* cutâneo e prurido foram identificados como a manifestação mais freqüente. Vervloet e Durham (1998), descrevem que medicamentos induzindo *rash* ocorrem comumente em reações como: eritema maculopapular, erupção fixa por medicamentos, eritema multiforme e dermatite esfoliativa.

As vias de administração dos fármacos estão relacionadas ao surgimento de RAM, embora a literatura relate que as vias de administração tópica e oral geralmente apresentam maior e menor risco, respectivamente, de surgimento de reação do tipo dermatológica alérgica (BELTRANI, 1998). A via tópica não foi relacionada ao surgimento de reações no período de estudo, talvez devido à pequena quantidade de medicamentos administrados por esta via, padronizados no hospital em estudo, em relação à quantidade de medicamentos administrados pelas outras vias (oral, endovenosa, intramuscular, subcutânea, etc).

Encontra-se na literatura relatos de que as reações tipo A, como são relacionadas à ação farmacológica do medicamento são mais prevalentes (>1%), já a segunda categoria, tipo B (dose independente) é composta por reações relacionadas ao paciente, sendo quase sempre agudas, não esperadas e severas, podem ter origem imunológica e não-imunológica Mas nosso estudo mostrou uma maior frequência de reações tipo B, supomos que isto deve-se a uma maior facilidade de identificar as reações desse tipo, assim como estas também tem uma maior gravidade (MAGALHÃES e CARVALHO, 2003; VERVOLET and DURHAM, 1998).

Os resultados mostram que a única reação grave foi classificada como provável, ou seja, a ocorrência da reação está relacionada à exposição a um único medicamento. Marcellino e Kelly (2001) descrevem que 74% das reações graves, identificadas no seu estudo, foram classificadas como definida e provável.

5.4. PROVÁVEIS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A RAM EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Quanto á relação entre a ocorrência de reação adversa a medicamento e os fatores de risco, foram testados: sexo, idade, dias de internação e clínica de internação, sendo considerado estatisticamente significativo aquele cujo valor de p foi inferior a 0,05.

Conforme descrita anteriormente, a distribuição entre as clínicas é condicionada ao número de leitos correspondentes, o que determina também a distribuição por gênero e idade, assim isso pode ter contribuído para esta ausência de associação entre sexo, idade e ocorrência de RAM.

Em relação ao sexo, como o intervalo de confiança do risco relativo (RR) inclui o valor 1, não podemos concluir que o RR seja diferente de 1, sendo assim, a incidência de RAM entre os pacientes monitorizados não está relacionada ao sexo.

Quanto à idade, não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de RAM entre as faixas etárias, ou seja, entre os pacientes monitorizados, a incidência de RAM não está associada à idade.

Já o tempo de internação foi fator determinante para a ocorrência de RAM ($p= 0,0006$), a média de internação ficou em 17,7 dias, variando de 01 a 99 dias. Nos pacientes que ficaram mais de trinta dias internados, como o intervalo de confiança do RR não incluiu o valor 1, podemos concluir que está associado à incidência de RAM. Mais especificamente, a incidência de RAM entre os pacientes internados mais de 30 dias, é 3 vezes mais elevada do que os pacientes que ficaram internados menos de trinta dias.

Isto pode ser explicado de duas formas, uma que o paciente por permanecer mais tempo internado, está sujeito a uma maior exposição a medicamentos e assim maior seria a chance de desenvolver RAM. Outra seria que o tempo de internação pode ter sido aumentado em virtude da ocorrência de reação adversa.

Também foi identificada relação no risco de ocorrência de RAM em pacientes internados nas clínicas médicas. Nesse estudo, os pacientes com patologias relacionadas às internações na clínica IIB que contempla neurologia, pneumologia e gastroenterologia, tem risco 63% menor que entre os pacientes de outras clínicas.

Conclusões



6. CONCLUSÕES

1. Os resultados indicam que a população monitorizada era na maioria, em relação ao sexo, mulheres e quanto à idade, adultos e idosos e que os medicamentos mais prescritos foram aqueles que atuam no sistema nervoso central, no trato alimentar e metabolismo, no sistema cardiovascular e os anti-infecciosos gerais para uso sistêmico, principalmente ranitidina, paracetamol, hidrocortisona, ceftriaxona, oxacilina, ciprofloxacina e cefalexina;

2. Foram identificadas ocorrências de reações adversas a medicamentos como causa de internação e durante a internação hospitalar;

3. Foi verificada uma prevalência de notificações espontâneas em relação aos casos identificados por busca nos prontuários;

4. Todos os pacientes admitidos em decorrência de RAM, apresentaram manifestações dermatológicas, principalmente *rash* cutâneo e prurido, sendo os medicamentos envolvidos nestes casos: dipirona, fenitoína, ciprofloxacina, ampicilina, prednisona e talidomida.

5. O *rash* cutâneo e prurido foram identificados como as manifestações mais frequentes das RAM.

6. Os grupos farmacológicos mais envolvidos com a ocorrência de RAM em pacientes internados foram antibióticos de uso sistêmico, agentes imunomoduladores e medicamentos que atuam no sistema nervoso. Dentre os antibióticos de uso sistêmico, cefalotina, oxacilina, vancomicina e ceftriaxona foram os mais envolvidos.

7. Dentre os fatores de risco testados para a ocorrência de reação adversa a medicamento, destacou-se o tempo de internação. Também foi identificada relação no risco de ocorrência de RAM em pacientes internados nas clínicas médicas. A idade e o sexo não constituíram fator de risco para RAM.

Recomendações



7. RECOMENDAÇÕES

Através das recomendações abaixo relacionadas, o presente estudo espera contribuir com a busca de uma assistência hospitalar cada vez mais segura, onde a máxima hipocrática “*Primum non nocere*” (primeiro não cause mal) seja vivenciada dia-a-dia na assistência aos pacientes.

MEDIDAS DE PREVENÇÃO OU REDUÇÃO DO IMPACTO NEGATIVO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

- Prover informações aos pacientes, sobre os riscos decorrentes do uso de medicamentos, principalmente aos grupos de pacientes que apresentam um ou mais fatores de risco;

- Sensibilizar os profissionais de saúde para a identificação e importância da notificação de reações adversas a medicamentos;

- Desenvolver sistemas de observação e cadastros de RAM para avaliação do risco/benefício no uso de medicamentos;

- Identificar pacientes com RAM, efetuando registro em prontuário e entregando ao paciente carteira com informações, reduzindo a probabilidade de reexposição do mesmo ao fármaco relacionado à RAM;

- Divulgar as informações obtidas através de boletins, cartas, publicações, dentre outros, ao corpo de profissionais da área da saúde, através de entidades de classe ou do governo federal.

*Referências
Bibliográficas*



8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

_____. Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico circunstância. Brasil, 2001. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/cict/informacao/intoxicacoeshumanas/2001/tabela062001.htm>. Acesso em: 06 dez.2004.

AHMAD, S. R., FREIMAN, J.P., GRAHAM, D.J. et al. Quality of adverse drug experience reports submitted by pharmacists and physicians to the FDA. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 5, p. 1-7, 1996.

ALVAREZ-REQUEJO, A., et al, Under-reporting of adverse drug reactions: Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 54, p. 483-88, 1998.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Hospitais Sentinela. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 06 dez.2004.

ARRAIS, P. S.D. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. **Cad. de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18 (5), p. 1478-79, set-out, 2002.

ARRAIS, P.S.D. Farmacovigilância: até que enfim no Brasil. **Saúde em Debate**, v. 49/50, p. 80-82, 1996.

ASHP, 1995. American Society of Health System Pharmacists – ASHP. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting. **Am. J. Health-System Pharm** ., v.52, p. 417-419, 1995.

BATES D. W., SPELL, N., CULLEN, D. J., e cols. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. **JAMA**, 277: 307-311, 1997.

BIRIELL, C. & EDWARDS, R. Reasons for reporting adverse drug reactions: some thoughts based on an international review. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 6, p. 21-26, 1997.

CASTRO, L. L. Farmacoepidemiologia. Uma nova disciplina. **Saúde em Debate**, n. 18, jun. 1997.

CLASSEN, D. C., et al. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients: excess length of stay, extra costs and attributable mortality. **JAMA**, v. 277, n. 4, jan. 1997.

CLASSEN, D. C., et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospitalized patients. **JAMA**. 266: 2847-2851, 1991.

COELHO FILHO, J.M, MARCOPITO, F.F, CASTELO, A. Perfil de Utilização de Medicamentos por idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n.4, aug. 2004.

COELHO, H. L., ARRAIS, P. S. D., GOMES, A. P. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. **Cadernos de Saúde Pública**, n. 15(3), p. 631-640, jul-set. 1999.

COELHO, H.L. Farmacovigilância: Um instrumento necessário. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 14(4), p. 871-875, 1998.

DAVIES, D.M. **Textbook of Adverse Drug Reactions**. 4^a edition. New York. Oxford University Press. 1991. 879p.

DENNEHY, C.E. KISHI, D.T., LOUIE C. Drug-related illness in emergency department patients. **American Journal of Health System Pharmacy**, v. 53, p. 1422-1426, 1996.

FAICH, G.A. US Adverse Drug Reaction Surveillance 1989 -1994. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 5, p. 393-398, 1996.

FIGUERAS, ALBERT, et al. **Farmacovigilância em ação**. São Paulo: Sec. Saúde, 2003. 313p.

GHARAIBEH, M.N., GREENBERG, H. E., WALDMANS, S. A. Adverse Drug Reactions: a review. **Drug Information Journal**, v.32, p.323-338, 1998.

GHOLAMI, K; SHALVIRI, G. Factors Associated with Preventability, Predictability, and Severity of Adverse Drug Reactions. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 33, p. 236-240, feb. 1999.

HALLAS J, HARVARLD, B, GRAN L. F., GRODUM E., PROSEN K., et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. **J Intern Med**, v. 228, p. 83-90, 1990.

HARTZEMA, A., MARTINI, N. — O papel do farmacêutico na farmacoepidemiologia. Lisboa : Associação Nacional das Farmácias, 1995.

HEPLER, C.D & Strand, L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 47, p. 533-542, 1990.

IBÁÑEZ, L. et al. Adverse Drug Reactions Leading to Hospital Admission. **Drug Safety**, v. 6, p. 450-459, 1991.

JONHSON, J.A., BOOTMAN, J.L. Drug-related morbidity and mortality: a cost of illness model. **Arch Internal Medicine**, v. 155, p. 1949-1956, 1995.

KHAN, S. A. Descriptions of adverse drug events should be standardised. **BMJ**, v. 318: 127, jan. 1999.

LAPORTE, J.R., y CARNÈ, X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. In: **Principios de epidemiologia del medicamento**, Barcelona, 2. Ed. p.111-127, 1993.

LAPORTE J.R., TOGNONI, G. Estudos de utilização de medicamentos y farmacovigilância In: **Principios de epidemiologia del medicamento**, Barcelona, 2. Ed. p.1-24, 1993.

LAPORTE, J. R. Farmacovigilância en el hospital. In: **Principios de epidemiologia del medicamento**, Barcelona, 2. Ed. p.219-224, 1993.

LAZAROU, J; POMERANZ, B. H; COREY, P. N. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. A Meta-analysis of Prospective Studies. **JAMA**, v. 279, n. 15, p. 1200-1205, april. 1998.

LISBOA, SHEIL M. L. Interações e Incompatibilidade Medicamentosas. In: **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000. cap. 8, p. 147-163.

MAGALHÃES, S. M. S & CARVALHO, W.S. Reações Adversas a Medicamentos. In: **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000. cap. 7, p. 125-146.

MANN, R. D., et al. Prescription – event monitoring (PEM) in 1996: a method of non interventional observational cohort pharmacovigilance. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 6, suppl. 3: S5-S11, 1997.

MARCELLINO, K AND KELLY, W. N. Potential risks and prevention, part 3: Drug-induced threats to life. **Am J Health-Syst Pharm**, v. 58, aug, 2001.

MEYBOON, R. H. B. An ABC of Drug-Related Problems. **Drug Safety**, v. 22(6), p. 415-423, jun. 2000.

MEYBOON, R.H.B, LINDQUIST, M, EGBERTS, A.C.G. An ABC of Drug-Related Problems. Pharmacovigilance in focus: a selection of reprinted articles concerning the theory and practice of pharmacovigilance. **Drug safety**, v.22, n. 6, p. 416-22, jun. 2000.

MOORE *et al.* Frequency and cost of serious adverse drug reactions in department of general medicine. **Br J Clin Pharmacol**, v. 45, p. 301-308, 1998.

PEARSON, T. F., PITTMAN, D. G., LONGLEY, Z., et al. Factors associated with preventable adverse drug reactions, **Am. J. Pharma**, v. 51, sep.1994.

PFAFFEMBACH, G., CARVALHO, O.M., BREGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Rev. Assoc. Med. Bras**. São Paulo, v. 48, n.3, p. 237-41, 2002.

PIRMOHAMED et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: perspective analysis of 18 820 patients. **BMJ**, v.329: 15-19, jul. 2004.

PIRMOHAMED, M., BRECKENRIDGE, A. M., KITTINGHAM, N. R., PARK, B. K. Adverse drug reactions. **BMJ**, v. 316, p. 1295-1298, apr. 1998.

POUYANNE, P. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. **BMJ**, v. 320, p. 1036, apr. 2000.

PRINCE, B.S., GOETZ, C.M., RIHN, T.L., et al. Drug related emergency department visits and hospital admission. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 49, p. 1696-1700, 1992.

RAY, W.A. Population based studies of adverse drug effects. **Perspective**, Nashville, p. 1592-594, out. 2003.

ROJEAU, J. C. e STERN, R. S. Medical progress: severe adverse cutaneous Reactions to Drugs. **The New England Journal of Medicine**, v. 331 (19), p. 1272-1285, nov. 1994.

ROSENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14 (2), p.237-263, abr-jun,1998.

ROUTLEDGE, P. 150 years of pharmacovigilance. **The Lancet**, v. 351, 1998.

ROUTLEDGE, P. A., BIALAS, M.C., HOUGHTON, J.E., WOODS, F. Adverse Drug Reactions: the great masqueraders. **Drug Information Journal**, v. 32, p. 79-84, 1998.

SINITOX. Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e trimestre. Brasil, 2001. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/cict/informacao/intoxicacoeshumanas/2001/tabela052001.htm>. Acesso em: 06 dez.2004.

STRON, B.L. What is Pharmacoepidemiology? In: _____. **Pharmacoepidemiology**. 2.ed. Pennsylvania, EUA: Edited by Brian L. Stron, 1994. cap. 1, p.1-11.

SULLIVAN J.R., SHEAR, N.H. Geriatric Dermatology, Part II: drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. **Clinica in Geriatric Medicine**, v. 18, n. 1, feb. 2002.

TALBOT, J.C.C. Spontaneous Reporting. In: Rawlins, M.D., **Drug Safety: a shared responsibility**. New York, Churchill Livingstone, 1991. cap. 4, p. 36-45.

TRAUTMAN, W.G. & DOHERTY, K.M. Comparasion of voluntary adverse drug reaction and corresponding medical records. **Am J Health-syst Pharm**. v.60, mar. 2003.

VENULET, J.; HAM, T. Methods for monitoring and documenting adverse drug reactions. **Int. J. Clin. Pharm.Ther.**, Deisenhofen, v.34, n.3, p.112-129, 1996.

VERVLOET, D., DURHAM, S. ABC of allergies: Adverse drug reactions. **BMJ**. v. 316: 1511-1514, may, 1998.

WALLER, P. C., COULSON, R. A., WOOD, S. M. Regulatory Pharmacovigilance in the United Kingdom: Current Principles and Practice. *Pharmacoepidemiology and Drug safety*, v. 5, p. 363-375, 1996.

WHO. Safety Monitoring of Medical Products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre Uppsala: Sweden. Uppsala Monitoring Centre, 2000. 24 p. ISBN 91-630-9004-X.

WHO. Safety of medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Geneva, World Health Organization. 2002. 19p.

WU, W.K & PANTALEO, N. Evaluation of outpatient adverse drug reactions leading to hospitalization. **Am J Health-Syst Pharm**, EUA, v.60, p.253-59, feb. 2003.

Apêndices



APÊNDICE 1: TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO

Convidamos o(a) sr (a) _____, a participar do estudo “Incidência de Reações Adversa a Medicamentos em pacientes internados no Hospital Universitário walter Cantídio e Fatores associados”. Faremos uma pesquisa sobre reações adversas a medicametos e precisaremos de algumas informações suas e de seu prontuário. Toda e quelaquer informação será guardada de forma sigilosa. Caso concorde em participar, o(a) sr (a) deverá somente assinar seu nome no fibal da página, vale ressaltar que o(a) sr(a) tem direito a se recusar a continuar contribuindo com as informações a qualeur momento. Caso se recuse em participar do estudo, informamos que isto não trará nenhum prejuízo ao seu atendimento no hopsital. Mas desde já, esperamos contar com sua colaboração a fim de termos scesso na nossa pesquisa.

Qualquer dúvida, pode entrar em contato com a mestranda **Adriana Parente Gomes** ou com a **Profa. Helena L. Luna Coelho**, responsáveis pela pesquisa, no Grupo de prevenção ao Uso Indevido de medicamentos (tel: 288-8293, end: Rua Capitão Fco Pedro, 1210, Rodolfo Teófilo).

Data: ___/___/___

Ass. do paciente ou responsável: _____

Ass. testemunha: _____

Ass. do entrevistador: _____

4. HIPÓTES(S) DIAGNÓSTICA(S)- ADMISSÃO:

5. DIAGNÓSTICO FINAL(ALTA):

6. ANAMNESE DE MEDICAMENTOS(MEDICAMENTOS PRESCRITOS NOS ÚLTIMOS 60 DIAS):

	MEDICAMENTO	DOSE	FREQ.	VIA DE ADM	INÍCIO	FIM	MOTIVO DE USO	PRESCRITO S/N
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								

7. ANTECEDENTE DE HIPERSENSIBILIDADE OU COMPLICAÇÃO DEVIDO A MEDICAMENTO

	DATA	MEDICAMENTO	PROBLEMA
1			
2			
3			
4			
5			

8- OBSERVAÇÕES IMPORTANTES.

Anexo



ANEXO 1: FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO DESENVOLVIDA PELO CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DO CEARÁ (CEFACE)