

# Monitoramento de eventos adversos em ambiente hospitalar: relato de farmacovigilância, São Paulo

## *Monitoring of adverse events in hospitals: report of pharmacovigilance, São Paulo*

Fabiana Gatti de Menezes<sup>1</sup>; Jorge Willian Leandro Nascimento<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Doutora em Ciências, Docente do curso de graduação em Farmácia e Bioquímica – Uninove, Docente do curso de Pós-Graduação em Farmácia Oncológica – Hospital A. C. Camargo. São Paulo, SP – Brasil.

<sup>2</sup> Doutor em Farmaco e Medicamentos, Docente Departamento de Farmacologia – UFJF, Juiz de Fora, MG – Brasil.

### Endereço para correspondência

Fabiana Gatti de Menezes  
Av. Dr. Adolfo Pinto, 109, Barra Funda.  
01156-050 – São Paulo – SP [Brasil]  
fabiana.gatti@uninove.br

### Resumo

**Introdução:** O percentual de internações hospitalares devido às reações adversas (RA) a medicamentos em alguns países é cerca de 10% (OPAS/OMS) e acarreta gastos adicionais para o sistema de saúde. **Objetivo:** Determinar medicamentos mais envolvidos em RA e as RA mais comuns. **Métodos:** Realizou-se um monitoramento descritivo de RA em hospital privado de São Paulo, de 2004 a 2008, em 197 leitos, totalizando 100 notificações. Dados descritos em frequência (n de RA relatadas). **Resultados:** Os medicamentos mais envolvidos em RA foram: cefalosporinas (13%) e quinolonas (12%). As RAs foram: *rash* cutâneo (20%), prurido (13%), hiperemia (12%), náusea (10%), tremores (9%), placas eritematosas (6%), etc. Observou-se que 61% dos indivíduos com RA são do sexo feminino. **Conclusão:** Sugere-se uma atitude positiva em farmacovigilância, para que a notificação se torne rotina. Verificou-se que houve crescimento das notificações. Pacientes do sexo feminino apresentaram mais RA e os antibióticos foram os medicamentos com maior RA.

**Descritores:** Farmacovigilância; Reações adversas; Reações adversas a medicamentos.

### Abstract

**Introduction:** According to PAHO/WHO, the hospital admissions' due to adverse drug reactions (ADR) in some countries is around 10%, resulting in additional costs for health system. **Objective:** To determine which drugs are involved in adverse drug reactions and the most common reactions. **Methods:** We conducted a descriptive monitoring of ADR in a private hospital in São Paulo (Brazil), from 2004 to 2008, in 197 beds, totaling 100 notifications. Data described in frequency (n ADR reported). **Results:** The drugs most commonly involved in ADR were cephalosporins (13%) and quinolones (12%). The adverse reactions were rash (20%), pruritus (13%), redness (12%), nausea (10%), tremors (9%), erythematous plaques (6%), etc. We observed that 61% of individuals with ADR are female. **Conclusion:** Achieve the development of positive attitude towards pharmacovigilance among healthcare professionals to ADR becomes accepted and understood. There was an increase in notifications, antibiotics are involved in ADR and female have more ADR.

**Key words:** Adverse drug reaction; Adverse effects; Pharmacovigilance.

## Introdução

A farmacovigilância teve sua origem na vigilância epidemiológica, em decorrência da preocupação com os efeitos patológicos dos medicamentos<sup>1</sup>.

O termo vigilância é empregado a cerca de um século em saúde pública e significa acompanhar os contatos de casos de doenças transmissíveis sem o isolamento dos pacientes, e de doenças de diagnóstico precoce. Na década de 50, a expressão adquiriu um sentido mais abrangente, compreendendo o acompanhamento sistemático de doenças ou de eventos adversos na comunidade<sup>2</sup>.

A “tragédia da talidomida” foi um grande marco. O episódio resultou no nascimento de milhares de crianças com focomelia, uma malformação congênita rara caracterizada pelos braços e pernas em formas de nadadeiras de foca. A denúncia foi feita em 1961 por um médico pediatra alemão que associou a doença ao consumo da talidomida por gestantes. Após esse fato, muitos países estabeleceram sistemas de monitorização de medicamentos para detecção precoce de seus efeitos adversos<sup>3,4,5</sup>.

No Brasil, o campo da farmacovigilância estruturou-se na década de 70. Desde então, os estudos de farmacovigilância se mostraram úteis para o conhecimento do uso de medicamentos. Sua atividade é eminentemente clínica e essencialmente observacional, orientada para o paciente e direcionada para a pesquisa dos mecanismos de ação dos fármacos.

A farmacovigilância apresenta caráter preventivo ao avaliar a segurança dos tratamentos e os riscos relativos à exposição a eles, detectando reações adversas, muitas vezes, não reveladas nos ensaios clínicos pré-comercialização, e provavelmente, reduzindo as taxas de morbidade e mortalidade por uso de medicamentos<sup>5,6</sup>.

Segundo a OPAS/OMS, o percentual de internações hospitalares decorrentes de reações adversas a medicamentos, em alguns países, é em torno de 10%. Esse fato acarreta gastos adicionais para o sistema de saúde e, portanto, se

faz necessário conhecer a real incidência dos eventos adversos e suas classificações, para intervir no processo de uso de medicamentos nos hospitais<sup>7,8,9</sup>.

É importante que o profissional da saúde saiba reconhecer uma reação adversa a medicamentos (RAM). De acordo com os termos extraídos da publicação *Safety Monitoring of Medicinal Products*, RAM é uma resposta a um medicamento, que é nociva e não-intencional e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos.

Considera-se grave qualquer evento que seja fatal, ameace a vida, seja incapacitante permanente ou significativamente, requeira ou prolongue a hospitalização, cause anomalia congênita ou demande intervenção para prevenir incapacidade ou dano permanente<sup>5</sup>. Entretanto, a maioria das RAMs é leve e não requer o uso de antídotos<sup>2</sup>.

Diferente do efeito colateral, que é uma reação não-intencional a um produto farmacêutico, que ocorre em doses normalmente utilizadas por um paciente, relacionadas às propriedades farmacológicas do medicamento<sup>5</sup>, o evento adverso pode ainda ser classificado como reações do tipo A ou do tipo B, de acordo com a Classificação de Rawlins e Thompson.

As reações do tipo A são farmacologicamente possíveis de prever são dose-dependentes, têm alta incidência e morbidade, baixa mortalidade e podem ser tratadas ajustando-se a dose. As do tipo B não são farmacologicamente previsíveis, não são dose-dependentes, têm incidência e morbidade baixas, alta mortalidade e devem ser tratadas com a suspensão do fármaco<sup>2</sup>.

Logo que é detectado qualquer evento adverso, o profissional de saúde deve notificá-lo. Dessa maneira, é realizada a notificação espontânea, considerada o método de melhor relação custo-efetividade, no qual os profissionais de saúde preenchem um formulário de notificação de RAM fornecido pela autoridade regulatória nacional<sup>5</sup>. É, atualmente, a fonte principal de informação em farmacovigilância. Quando há a

busca de dados, aplica-se o método ativo de farmacovigilância, ou seja, busca ativa de notificações, no qual são feitas revisões dos prontuários e entrevistas com pacientes e/ou prescritores, sendo muito utilizada em alguns programas envolvendo pacientes hospitalizados<sup>10, 11</sup>.

Neste trabalho, teve-se como objetivo determinar quais foram os medicamentos mais envolvidos em eventos adversos na população em estudo, bem como verificar as reações mais comuns que provocam nesses pacientes e assim identificar o perfil da amostra envolvida em suspeitas de reações adversas.

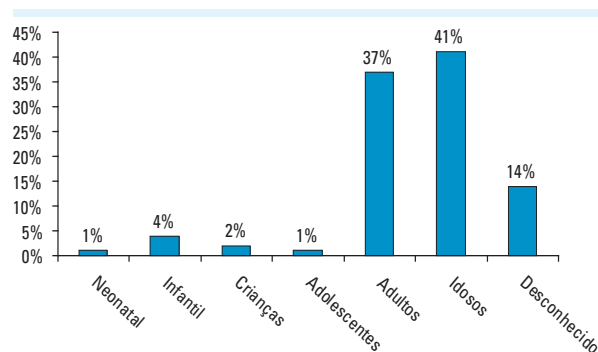
## Materiais e métodos

Foi realizado monitoramento de eventos adversos em um hospital privado na Zona Oeste da cidade de São Paulo. O hospital tem 197 leitos, com uma média de 1.100 pacientes por mês. Neste estudo, foram incluídas as notificações de reações adversas a medicamentos, desde 2004 até 2008, totalizando 100 notificações. Durante a análise e compilação dos resultados, utilizou-se o número de eventos adversos relatados, ou seja, um número superior ao de notificações. No período em que foi realizada esta pesquisa, o Serviço de Farmácia contava apenas com os relatos realizados por notificação espontânea. Nessa análise inicial, havia um indicador anual comparando o número de notificações recebidas durante cada ano. Entretanto, em fevereiro de 2008, o Serviço de Farmácia desenvolveu uma rotina diária, em que um farmacêutico e um estagiário de farmácia visitam as unidades de internação da Instituição em busca de relatos de eventos adversos, ou seja, utilizam a metodologia de notificação ativa. O Serviço de Farmácia disponibiliza um Formulário de Notificação de Suspeita de Reação Adversa que é preenchido pelo profissional de saúde e encaminhado ao farmacêutico. As notificações recebidas ou coletadas são examinadas, sendo, em seguida, numeradas e codificadas. Todos os casos são investigados quanto à possibilidade da ocorrência do evento por

meio de revisão bibliográfica em consulta a bases de dados: Pubmed, Scielo, Bireme e LILACS; banco de dados (*Clinical Pharmacology*, versão 3.0, *Asymetrix Corporation*) e bulário eletrônico (<http://www.anvisa.gov.br/bularioeletronico>). Posteriormente, os casos são relatados ao fabricante do(s) produto(s) por contato telefônico e são notificados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) pelo serviço de farmacovigilância disponível para os profissionais de saúde na internet: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/index.htm>. Ao notificador é enviada uma carta-resposta em agradecimento pelo registro da notificação acompanhada de informações sobre o caso. Os dados coletados são apresentados pela frequência de registros, calculada tomando como número total 100, utilizando programa *Microsoft Office Excel 2007*.

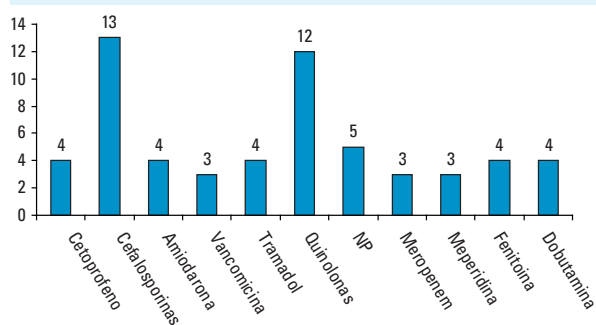
## Resultados

Os pacientes foram classificados quanto à idade, seguindo a classificação por faixa etária da Anvisa: idosos (idade superior a 65 anos), adultos (entre 19 e 64 anos), adolescentes (entre 13 e 18 anos), crianças (de 6 a 12 anos), infantil (a partir de 31 dias até 5 anos de idade) e Neonatal (até 30 dias de vida), conforme mostra a Figura 1. A maior proporção de pacientes encontra-se na faixa etária dos idosos (41%), seguidos por adultos (37%), e por fim a faixa etária infantil (4%).



**Figura 1:** Distribuição da amostra estudada quanto à faixa etária e frequência de reações adversas

Para estabelecer as reações adversas mais comuns e relacioná-las com cada medicamento, selecionaram-se os casos em que o fármaco foi relatado mais de três vezes. Os medicamentos mais frequentemente envolvidos em reações adversas foram os antibióticos (Figura 2).



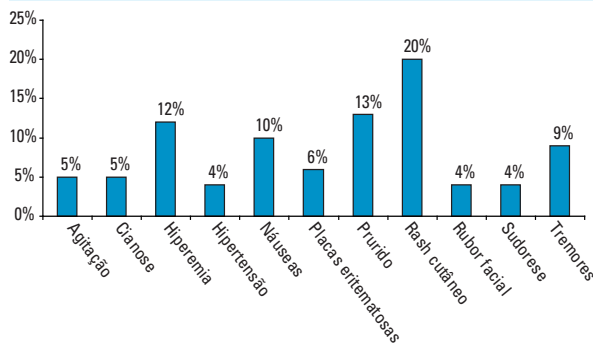
**Figura 2:** Frequência dos fármacos relatados com suspeita de reações adversas, cálculo do número de eventos dividido pelo número total de notificações

Dois grandes grupos de antibióticos estão classificados de acordo com a classe farmacológica (são eles: Cefalosporinas, 13%, seguido das Quinolonas, 12%), os demais grupos são: Nutrição Parenteral (5%), Amiodarona, Cetoprofeno, Dobutamina, Fenitoína e Tramadol (4%), Meperidina, Meropenem e Vancomicina (3%).

Durante o período de observação, de fevereiro a junho de 2008, foram relatadas 40 notificações. Para alcançar esse total, contou-se com a colaboração dos relatos da equipe de enfermagem e da farmacêutica clínica da Unidade de Terapia Intensiva Adulto.

Foi constatado que certas manifestações são comuns à alguns medicamentos. Conforme observa-se na Figura 3, as reações adversas mais prevalentes durante o período foram: *rash* cutâneo (20%), prurido (13%), hiperemia (12%), náusea (10%), tremores (9%), placas eritematosas (6%), agitação e cianose (5%), hipertensão, rubor facial e sudorese (4%).

Pôde-se notar que 61% dos pacientes que apresentaram reações adversas são do sexo feminino; enquanto 33 %, praticamente a meta-



**Figura 3:** Reações adversas mais prevalentes no período. Cálculo do número de eventos dividido pelo número total de notificações (eventos relacionados com mais de três ocorrências)

de dos relatos, são do masculino, e em 6% dos casos não foi identificado o sexo do paciente. A este número de pacientes cujo sexo é desconhecido, atribuímos o fato das notificações não serem preenchidas corretamente, com dados completos em todos os campos da Ficha de Notificação.

Quanto às reações adversas relacionadas ao medicamento, destacam-se, a seguir, os medicamentos pela ordem de maior número de eventos decorrentes de seu uso: cefalosporínicos – náusea (3%), *rash* cutâneo (3%), rubor facial (2%), hiperemia (2%), cianose (1%) e prurido (1%); quinolonas – hiperemia (2%), prurido (2%), *rash* cutâneo, urticária, ardor e placas eritematosas (1% cada); vancomicina – *rash* cutâneo (2%), agitação (1%), cianose (1%), ardor (1%), urticária (1%); meperidina – hiperemia (2%), placas eritematosas (1%), prurido (1%) e urticária (1%) e referente ao tramadol, náusea (2%), rubor (1%), prurido (1%) e hiperemia (1%).

## Discussão e conclusões

Os hospitais constituem um local privilegiado para a identificação e o acompanhamento de reações adversas a medicamentos, já que esses eventos correspondem em média a 2 e 6% das internações hospitalares e ocorrem com uma frequência de 10 a 20% entre pacientes internados<sup>3</sup>.

O Serviço de Farmácia, por meio da farmacêutica e estagiária do Centro de Informações de Medicamentos (CIM), promoveu o estímulo a notificações. É importante estimular o desenvolvimento de atitude positiva em relação à farmacovigilância entre os profissionais da saúde, de forma que a notificação de reações adversas se torne uma rotina aceita e compreendida. Em relação às notificações analisadas, como pode ser observado no desenvolvimento do perfil das notificações de reações adversas a medicamentos, houve um crescimento significativo das notificações.

Alguns aspectos influenciam a adesão às notificações, tais como o acesso fácil a formulários de notificação, comunicação do recebimento de notificações de reações adversas a medicamentos, fornecimento de *feedback* aos profissionais que notificam, assim como integração da farmacovigilância ao desenvolvimento da farmácia clínica e da farmacologia clínica do país. São ações que podem ser estimuladas no hospital pesquisado neste estudo.

Outro aspecto que promove ações de farmacovigilância é a educação contínua dos profissionais da saúde em cursos de graduação, atualização e pós-graduação. Atividades educacionais apropriadas melhorarão o conhecimento e a consciência a respeito das reações adversas a medicamentos, por parte desses profissionais, sendo a compreensão da importância das RAMs um estímulo para sua adesão às notificações. Os responsáveis por informações sobre medicamentos e comitês de medicamentos locais ou nacionais podem se beneficiar com as informações fornecidas pelo centro de farmacovigilância.

Nos países em desenvolvimento, a disponibilidade de informações sobre RAM é ainda limitada. Esse problema é causado por vários fatores, dos quais podemos citar: a insuficiente legislação e regulamentação apropriada no campo de medicamentos, incluindo-se notificações de RAM; a existência de grande número de medicamentos

com desvio de qualidade e produtos falsificados que circulam no mercado; a falta de informações imparciais e o uso irracional de medicamentos<sup>5</sup>.

Outras dificuldades detectadas são a baixa qualidade, em geral, de registros em prontuários médicos, o que dificulta a busca ativa de informações; a cultura de profissionais que atribuem eventos adversos à ocorrência de erros, e a punição individual induzem a não expor a situação observada, assim como o desconhecimento da importância, conceitos e procedimentos relacionados a eventos adversos.

Atualmente, a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization* requer que cada hospital tenha um programa de monitoramento de reações adversas e um programa de avaliação do uso de fármacos<sup>11</sup>.

É necessário institucionalizar os Centros de Informação sobre Medicamentos (CIM), criando um ambiente favorável e culturalmente transformador, uma vez que o papel do CIM não se limita a proporcionar referências bibliográficas, mas solucionar problemas concretos sobre medicamentos<sup>12</sup>.

A contribuição do CIM para a farmacovigilância é realizar atividades educativas, de pesquisa e de coordenação de programas de notificação. O volume de informação disponível hoje é de tal magnitude, que dificilmente justifica-se que um país com a qualificação científico-tecnológica do Brasil não possua programas permanentes de farmacovigilância e um sistema nacional de notificação de reações adversas<sup>2</sup>.

A farmacovigilância pode ser um importante instrumento para a promoção de uma mudança cultural que fomente uma percepção mais cuidadosa dos profissionais de saúde e da população em geral, com relação ao uso de medicamentos. O seu exercício também estimula uma maior preocupação com o ensino da Farmacologia e Farmacoepidemiologia nos cursos de formação na área de saúde, bem como programas de educação continuada<sup>5</sup>.

## Referências

- Magalhães, SMS; Carvalho WS. Ciências farmacêuticas. Uma abordagem em farmácia hospitalar. Gomes, MJVM; Reis, AMM (Org.), 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2001. p.109-24.
- Rozenfeld S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. Cad Saúde Pública. 1998 abr;14(2):237-63.
- Arrais PSD. Farmacovigilância no Brasil. O papel da comissão instituída pela portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (SVS/MS) N° 40 de 9/5/95. Cad Saúde Pública. 1998 jan;15(1):205-6.
- OPAS, Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. A Importância da Farmacovigilância – Monitorização da segurança dos medicamentos. Brasília: OPAS, 2005a.
- OPAS/OMS. Monitorização da Segurança de Medicamentos: Diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília: OPAS, 2005b.
- Coelho HL. Farmacovigilância: um instrumento necessário. Cad Saúde Pública. 1998 out; 14(4):871-5.
- Moore N et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol. 1998;45(3):301-8.
- Imbs JL et al. Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. *Thérapie*, 1999;54(1): 21-7.
- Griffin GP. The evaluation of human medicines control from a national to an international perspective. *Ad Drug React Toxicol Rev*. 1998;17(1):19-50.
- Louro E; Romano-Lieber NS; Ribeiro E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Rev Saúde Pública, São Paulo* [periódico na Internet]. 2007 [acesso em 15 dez 2007];41(6); [aproximadamente 6 páginas]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003489102007000600020&lng=pt&nrm=i so](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102007000600020&lng=pt&nrm=i so). Acesso em: 16 jan. 2008.
- Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Aug;64(8):743-52.
- The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. *Comprehensive Accreditation Manual for Ambulatory Care 2009*. Published by Joint Commission Resources, Oakbrook Terrace IL 2008. Disponível em: [www.jointcommission.org](http://www.jointcommission.org)
- Molokwu OC, Nkansah NT. Medication therapy management: why it no longer should be considered optional. *Consult Pharm*. 2009 Aug;24(8):626-30.



