



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO MINISTRO PETRÔNIO PORTELLA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**USO DE *TRIGGER TOOLS* NA DETERMINAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A
ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

CARINA DA COSTA BRAÚNA

TERESINA - PIAUÍ
2019

CARINA DA COSTA BRAÚNA

**USO DE TRIGGER TOOLS NA DETERMINAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A
ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí, como pré-requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: **Prof^a Dr^a Maria das Graças Freire de Medeiros Carvalho**

Co-orientadora: **Prof^a Dr^a Mayara Ladeira Coelho**

**TERESINA - PIAUÍ
2019**

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do CCS
Serviço de Processamento Técnico

B825u Braúna, Carina da Costa.
Uso de *trigger tools* na determinação de reações adversas a antimicrobianos em um hospital universitário / Carina da Costa Braúna. – 2019.
111 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2019.

Orientação: Profª Drª Maria das Graças Freire de Medeiros Carvalho.

Bibliografia

1. Dano ao paciente. 2. Segurança do paciente. 3. Reação adversa a medicamento. 4. *Trigger tools*. I. Título.

CDD 615.1

CARINA DA COSTA BRAÚNA

**USO DE TRIGGER TOOLS NA DETERMINAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A
ANTIMICROBIANOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí, como pré-requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: **Prof^ª Dr^ª Maria das Graças Freire de Medeiros**

Co-orientadora: **Prof^ª Dr^ª Mayara Ladeira Coelho**

Aprovada em: ___ / ___ / ___

BANCA EXAMINADORA

Maria das Graças Freire de Medeiros Carvalho
Profa. Dra. Maria das Graças Freire de Medeiros Carvalho (Orientadora)
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFPI

Mayara Ladeira Coelho
Profa. Dra. Mayara Ladeira Coelho (Coorientadora)
FACID – Wyden

André Luis Meneses Carvalho
Prof. Dr. André Luis Meneses Carvalho (Avaliador interno)
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – UFPI

Hilris Rocha e Silva
Profa. Dra. Hilris Rocha e Silva (Avaliador externo)
Coordenação do Curso de Farmácia - UFPI

REITOR**Prof. Dr. José de Arimatéia Dantas Lopes****VICE-REITOR****Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira****PRÓ-REITOR DE ENSINO E PÓS-GRADUAÇÃO****Profa. Dra. Regina Lúcia Ferreira Gomes****DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE****Prof. Dr. Viriato Campelo****COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS****Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes****VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS****Profa. Dra. André Luís Menezes de Carvalho**

*“Os jovens se cansarão e se fatigarão, e os moços certamente cairão;
Mas os que esperam no Senhor renovarão as forças,
subirão com asas como águias; correrão, e não se cansarão;
caminharão, e não se fatigarão”.*
Isaiás 40: 30,31.

Dedicatória

A Deus, meu maior alicerce, por me conceder sempre forças para seguir em frente.

Aos meus pais, Bosco e Assunção, por sempre acreditarem em mim e por terem abdicado de suas vidas em prol das realizações e da felicidade de seus filhos.

Aos meus irmãos Celso e Carlos Henrique, por sua preocupação, carinho e incentivo.

Aos meus amigos, de maneira especial a Silvana, pelo companheirismo e dedicação sempre.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades;

Aos meus pais, João Bosco Braúna e Assunção Braúna. Sou e serei eternamente grata por tudo que vocês dedicaram a mim.

Aos meus irmãos Carlos Braúna e Celso Braúna pela torcida de sempre;

À Universidade Federal do Piauí, na pessoa do Magnífico Reitor Prof. Dr. José de Arimatéia Dantas Lopes;

À Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí, na pessoa do Prof. Dr. Luciano da Silva Lopes e Prof. Dr. André Luís Menezes Carvalho;

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da Universidade Federal do Piauí pelo empenho em compartilhar seus conhecimentos;

Ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, local que possibilitou a realização do trabalho;

A minha orientadora, Prof^{ta} Dr^a Maria das Graças Freire de Medeiros, por ter acreditado e confiado em mim nesta empreitada;

À minha Coorientadora e amiga, Profa. Dra. Mayara Ladeira, pela sua generosa e acessível ajuda e dedicação;

Aos membros da banca, pelas considerações que muito contribuíram para o trabalho;

Aos colegas da turma 2017 do PPGCF – UFPI e também aos colegas do HU-UFPI, pela cordialidade;

Ao meu amigo Paulo Monteiro, por toda a sua dedicação na ajuda da confecção dos resultados e com suas valiosas sugestões na elaboração deste trabalho.

Obrigada!

BRAUNA, Carina da Costa. **Uso de trigger tools na determinação de reações adversas a antimicrobianos em um hospital universitário.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, 2019.

RESUMO

Estudos de base hospitalar têm mostrado que aproximadamente 50% dos pacientes admitidos recebem antimicrobianos em algum momento de sua internação. Entretanto, apesar desses medicamentos serem considerados como terapêutica segura, quando usados racionalmente, são responsáveis por causar reações adversas a medicamentos (RAM) em várias condições do paciente. Considerando este cenário, o presente trabalho tem por objetivo compreender a incidência de reações adversas a antimicrobianos em pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, por meio da aplicação da metodologia *Global Trigger Tool* (GTT). A pesquisa foi dividida em dois capítulos. O Capítulo 1 apresenta uma revisão integrativa da literatura resultando em 14 artigos científicos que evidenciaram a importância da metodologia GTT como incremento na qualidade da atenção ao paciente, por meio da vigilância dos eventos adversos a medicamentos. Já no Capítulo 2 o objetivo foi identificar RAM relacionadas ao uso de antimicrobiano aplicando uma ferramenta adaptada ao *Global Trigger Tool* e analisa-las quanto a características e incidência. Assim, foi realizado um estudo transversal e retrospectivo utilizando o Aplicativo para Gestão de Hospitais Universitários (AGHU) para selecionar os prontuários dos pacientes. A população do estudo foi composta por pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, com pelo menos 18 anos de idade submetidos à terapia com antimicrobianos, exceto aqueles em antibioticoterapia profilática, sendo seus prontuários analisados quanto à existência de no mínimo um dos medicamentos da lista de *triggers*. As variáveis do estudo foram: características sócio demográficas, diagnóstico da doença de base, classe de antimicrobianos responsável pelas RAMs detectadas, sendo considerado o tipo e a casualidade da reação. O desempenho dos rastreadores propostos também foi avaliado. 655 prontuários (95% IC \pm 2,82) foram considerados para análise, sendo encontrados 68 RAMs e 250 *triggers*. Teste Qui-quadrado mostrou associação significativamente estatística (95% IC $p < 0.005$) na variável faixa etária entre os grupos com e sem reação e doenças do aparelho respiratória e circulatórias foram os principais diagnósticos envolvidos com o desenvolvimento de RAMs. Os glicopeptídeos foi a classe de antibióticos com maior número de reações adversas (32,35%), seguida de betalactâmicos (penicilinas + cefalosporinas + carbapenêmicos) (26,47%), sendo RAMs do tipo A em 82,35% dos tratamentos e do tipo B em 17,64%. Segundo algoritmo de Naranjo, 88,23% destas RAM foram classificadas como possíveis e 11,77% prováveis. Além disso, um valor preditivo positivo de 0,8 foi obtido para o gatilho de loratadina. Conclui-se que a ferramenta adaptada utilizada neste trabalho é método ativo de farmacovigilância e promove o conhecimento, a avaliação e a compreensão dos eventos adversos a antimicrobianos padronizados na instituição, contribuindo com o direcionamento das intervenções para reduzir os danos ao paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Dano ao paciente. Segurança do paciente. Reação adversa a medicamento, *Trigger tools*.

BRAUNA, Carina da Costa. **Use of trigger tools in the determination of antimicrobial adverse reactions in a university hospital.** Dissertation (Master's degree in Pharmaceutical Sciences). Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Universidade Federal do Piauí, 2019.

ABSTRACT

Hospital-based studies have shown that approximately 50% of admitted patients receive antimicrobials at some time during their hospitalization. However, although these drugs are considered as safe therapy, when used rationally, they are responsible for causing adverse drug reactions (ADRs) in various patient conditions. Considering this scenario, the present study aims to understand the incidence of adverse reactions to antimicrobials in patients hospitalized at the University Hospital of the Federal University of Piauí, through the application of the Global Trigger Tool (GTT) methodology. The research was divided into two chapters. Chapter 1 presents an integrative review of the literature, resulting in 14 scientific papers highlighting the importance of the GTT methodology as an increase in the quality of patient care through surveillance of adverse drug events. In Chapter 2, the objective was to identify ADRs related to the use of antimicrobial agents by applying a tool adapted to the Global Trigger Tool and analyzing them for characteristics and incidence. Thus, a transversal and retrospective study was carried out using the University Hospitals Management Application (AGHU) to select patients' records. The study population consisted of patients hospitalized at the University Hospital of the Federal University of Piauí, with at least 18 years of age who underwent antimicrobial therapy, except for prophylactic antibiotic therapy, and their records were analyzed for at least one of the medicines from the list of triggers. The variables of the study were: demographic characteristics, diagnosis of the underlying disease, class of antimicrobials responsible for the detected ADRs, considering the type and coincidence of the reaction. The performance of the proposed trackers was also evaluated. 655 medical records (95% CI \pm 2.82) were considered for analysis, being found 68 RAMs and 250 triggers. Chi-square test showed statistically significant association (95% CI $p < 0.005$) in the variable age group between groups with and without reaction and respiratory and circulatory diseases were the main diagnoses involved with the development of ADRs. The glycopeptides was the class of antibiotics with a greater number of adverse reactions (32.35%), followed by beta-lactams (penicillins + cephalosporins + carbapenemics) (26.47%), with type A ADs in 82.35% of treatments and type B in 17, 64%. According to Naranjo's algorithm, 88.23% of these ADRs were classified as possible and 11.77% probable. In addition, a positive predictive value of 0.8 was obtained for the loratadine trigger. It is concluded that the adapted tool used in this study is an active method of pharmacovigilance and promotes knowledge, evaluation and understanding of antimicrobial adverse events standardized in the institution, contributing to the targeting of interventions to reduce harm to the patient.

KEYWORDS: Patient Harm. Patient Safety, Adverse drug reactions, *Trigger tools*.

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Figura 1	Relação existente entre PRM, RAM e EM	19
-----------------	---------------------------------------	-----------

CAPÍTULO I

Figura 1	Fluxograma de seleção dos estudos	55
-----------------	-----------------------------------	-----------

Figura 2	Diagrama com a distribuição dos artigos selecionados na revisão integrativa por base de dados	56
-----------------	---	-----------

Figura 3	Distribuição amostral dos estudos científicos quanto aos países de realização	56
-----------------	---	-----------

CAPÍTULO II

Figura 1	Fluxograma de desenvolvimento de ferramenta	81
-----------------	---	-----------

Figura 2	Distribuição dos tratamentos com antimicrobianos oferecidos pelo HU-UFPI no período de março de 2017 a fevereiro de 2018	84
-----------------	--	-----------

LISTA DE QUADROS

REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1	Classificação das RAM em relação as suas características e ocorrências	25
-----------------	--	-----------

CAPÍTULO I

Quadro 1	Definição dos elementos Problema, Interesse e Contexto e distribuição dos termos de busca	54
-----------------	---	-----------

CAPÍTULO II

Quadro 1	Lista de medicamentos rastreadores utilizados para busca de suspeitas de reações adversas a antimicrobianos Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí de março de 2017 a fevereiro de 2018	82
-----------------	--	-----------

LISTA DE TABELAS

REFERENCIAL TEÓRICO

Tabela 1 Algoritmo de Naranjo et al. (1981), utilizado para determinação da causalidade de Reações Adversas a Medicamentos **30**

Tabela 2 Mecanismo de ação de várias classes de antibióticos **35**

CAPÍTULO I

Tabela 1 Síntese dos artigos selecionados referentes à eficácia e segurança do uso das triggers para detectar Eventos Adversos aos Medicamentos em unidades clínicas **57**

Tabela 2 Síntese dos artigos selecionados referentes à caracterização de danos causados por medicamentos identificados por *triggers* **59**

Tabela 3 Síntese dos artigos selecionados referentes ao uso do GTT comparado ao sistema de notificação voluntária na detecção de EAMs **62**

CAPÍTULO II

Tabela 1 Distribuição descritiva e análise inferencial de associação entre reações adversas a antimicrobianos e dados demográfico e pacientes usuários de antimicrobianos no HU – UFPI durante o período de estudo (655). **84**

Tabela 2 Análise de regressão logística entre Idade e suspeita de reações adversas a antimicrobianos de pacientes usuários de antimicrobianos no HU – UFPI durante o período de estudo (655). **84**

Tabela 3 Diagnósticos classificados através do CID-10 nos prontuários avaliados do HU-UFPI no período de março de 2017 a fevereiro de 2018. **85**

Tabela 4 Valor preditivo positivo (VPP) (eficácia) dos gatilhos aplicados para identificar suspeitas de reações adversas a antimicrobianos em pacientes internados no HU-UFPI no período de março de 2017 a fevereiro de 2018. **85**

Tabela 5 Reações adversas a medicamentos prevalentes nas prescrições de antimicrobianos do HU-UFPI no período de março de 2017 a fevereiro de 2018. **87**

Tabela 6 Caracterização das RAMs encontradas através da metodologia de *trigger no HU-UFPI* de março de 2017 a fevereiro de 2018. **87**

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Objetivo Geral.....	16
2.2	Objetivos Específicos.....	16
3	REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1	Utilização de Medicamentos	17
3.2	Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs)	18
3.3	Farmacovigilância: Um breve histórico das reações adversas a medicamentos	20
3.4	Segurança do paciente.....	26
3.5	Métodos em Farmacovigilância.....	28
3.5.1	Ensaios Clínicos.....	28
3.5.2	Sistemas de Notificação Espontânea (SNEs).....	29
3.5.3	Mineração de dados (data mining)	31
3.5.4	Monitorização intensiva.....	32
3.5.5	Global Trigger Tools (GTT).....	33
3.6	Uso de antimicrobianos no ambiente hospitalar	34
	REFERÊNCIAS	39
	CAPÍTULO I.....	49
	RESUMO	50
1	INTRODUÇÃO	52
2	METODOLOGIA.....	53
2.1	Seleção de critério.....	53
2.2	Extração de dados	53
2.3	Estratégia de busca	53
3	RESULTADOS	55
3.1	Características dos estudos incluídos	56
4	DISCUSSÃO	64
4.1	A importância de prática baseada em evidências científicas	64
4.2	Uso de rastreadores para detecção de eventos adversos a medicamentos - eficácia e segurança de <i>triggers tools</i>	64
4.3	Valor preditivo positivo (VPP).....	65
4.4	Uso da ferramenta <i>global trigger tool</i> (GTT) na detecção da taxa de eventos adversos a medicamentos e suas características	66
4.5	Padrões de danos relacionados a medicamentos identificados.....	67

4.6	Uso do <i>Global Trigger Tool</i> comparado ao sistema de notificação voluntária na detecção de EAMS	68
5	CONCLUSÃO	70
	REFERÊNCIAS	71
	CAPÍTULO II.....	75
	RESUMO	76
	ABSTRACT	77
1	INTRODUÇÃO	78
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	80
2.1	Local e população do estudo	80
2.2	Adaptação do Global Trigger Tool	Erro! Indicador não definido.
2.3	Delineamento do estudo.....	82
2.4	Análise dos dados	82
2.5	Ética da Pesquisa	83
3	RESULTADOS	84
4	DISCUSSÃO	90
4.1	Caracterização dos pacientes com reações adversas a medicamentos.....	90
4.2	Desempenho dos rastreadores.....	91
4.3	Antimicrobianos e reações adversas	92
5	CONCLUSÃO	94
	REFERÊNCIAS	95
	ANEXO A – Parecer do CEP HU/UFPI	101
	ANEXO B - Formulários de coleta de dados dos prontuários (Triggers Tools).....	103
	ANEXO C - Algoritmo de Naranjo et al (1981), utilizado para determinação da causalidade de Reações Adversas a Medicamentos.....	105
	ANEXO D - Somatório dos scores proposto por Naranjo et al. (1981) – resultado da utilização do Algoritmo a fim de determinar a causalidade de Reações Adversas a Medicamentos	106
	ANEXO E - Classificação de RAMs segundo o tipo	107

1 INTRODUÇÃO

Antimicrobianos são substâncias de origem natural ou sintética que agem sobre os microrganismos, inibindo crescimento ou causando a morte destes. Quanto à ação, são denominados de bactericidas quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (KATZUNG, 2012).

Essas substâncias pertencem a diferentes classes, como penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas e aminoglicosídeos, e variam em relação ao seu mecanismo de ação e efeitos (RANG et al, 2016), sendo usados comumente na rotina hospitalar para tratamento e profilaxia de várias doenças infecciosas (VIEIRA, VIEIRA, 2017).

Cerca de 25% a 35% dos pacientes hospitalizados recebem antimicrobianos, tanto para indicações terapêuticas como profiláticas, durante o internamento. Sendo estimado, que mais de 50% das prescrições são inadequadas, tanto na via de administração, na dose e duração do tratamento, bem como na indicação do fármaco (VIEIRA, VIEIRA, 2017).

Estudos de base hospitalar têm mostrado que aproximadamente 50% dos pacientes admitidos recebem antimicrobianos em algum momento de sua internação, sendo de 30% a 70% das prescrições foram inadequadas (MAGILL et al, 2014; HECKER et al, 2003). Embora os antibióticos sejam drogas extremamente seguras, quando usadas racionalmente, elas também causam algumas reações adversas a medicamentos (RAMs) em várias condições do paciente (BRAOIOS et al., 2013). Um estudo realizado em crianças nigerianas mostrou que esta classe de drogas era a responsável por mais ocorrências registradas como reações adversas a medicamentos (PRIYADHARSINI et al., (2011).

Sabe-se que a ausência de informações objetivas e imparciais sobre os medicamentos dificulta os gestores a avaliarem os custos adicionais proporcionados pelas RAMs como o aumento do tempo de internação, a solicitação de exames adicionais e/ou procedimentos necessários para retratar os pacientes lesados. Assim, bancos de dados dos hospitais servem como subsídios para os gestores, permitindo dimensionar os custos e propor medidas práticas para melhoria e segurança dos serviços prestados aos pacientes (NUNES, 2000).

Atualmente, existem diversas estratégias de busca e detecção de RAMs (HARMARK et al, 2008), como entrevistas com os pacientes e cuidadores, além da análise de prontuários por meio da metodologia chamada *Global Trigger Tool* (GRIFFIN; RESAR, 2009). Esta se baseia na identificação de “rastreadores” que podem indicar a ocorrência de um evento adverso através de programas de computador integrados ao sistema do hospital, os quais podem ser: medicamentos utilizados como antídotos (medicamentos que atuam como

antagonistas reduzindo ou revertendo um efeito nocivo causado por algum agente), anormalidades nos exames laboratoriais e a retirada abrupta de um medicamento (WET; BOWIE, 2009; GRIFFIN; RESAR, 2009).

Nesse contexto, é importante ressaltar que Portaria no 529, de 1º de abril de 2013 instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), o qual visa fortalecer a implementação do cuidado com os pacientes em todos os estabelecimentos de saúde (BRASIL, 2013a) e a prática da notificação de eventos adversos, ao qual deve ser encorajada entre os profissionais envolvidos na segurança do paciente em instituições de saúde (REIS, 2013; CORBELLINI et al, 2011).

Considerando o cenário descrito, o presente trabalho tem por objetivo determinar e caracterizar a incidência de suspeitas de reações adversas a antimicrobianos em pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí utilizando metodologia *Global Trigger Tool*. Assim, formulou-se a seguinte questão: “Quais os impactos sobre a segurança do paciente da determinação da incidência de reações adversas a antimicrobianos em pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, utilizando *triggers*?”.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar as reações adversas na terapia antimicrobiana utilizando rastreadores no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI).

2.2 Objetivos Específicos

Caracterizar a população que utilizou antimicrobianos no HU-UFPI;

Definir as reações adversas a antimicrobianos, detectadas através da metodologia de medicamentos gatilhos;

Avaliar os rastreadores quanto sua capacidade de recuperar reações adversas;

Identificar os antimicrobianos que desencadearam a maior quantidade de reações adversas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Utilização de Medicamentos

Define-se medicamento como:

toda substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas (BRASIL, 2001).

Essa definição se assenta, naturalmente, no princípio de que o medicamento produz um impacto positivo no doente, e contribui para o alcance do objetivo terapêutico definido. Contudo, diversos fatores, relacionados ou não com o medicamento, podem contribuir para a não obtenção desse objetivo, principalmente erros no processo de uso da medicação e idiossincrasias individuais (MARIN et al., 2003; LE GRAND, 1999).

No século XX, com o aumento da eficiência da prevenção de doenças e atendimento médico, a expectativa de vida, menor que quarenta anos até a década de 1940, ultrapassou os sessenta e cinco anos na década de 1990 (WHO, 1997). Com isso, o uso de medicamentos tornou-se inevitável e, com ele, a polimedicação, assistindo-se a um aumento do risco de falhas da farmacoterapia, seja por inefetividade ou insegurança, com todas as consequências humanas, sociais e econômicas, que tal situação acarreta para a sociedade (LE GRAND, 1999).

Nesse âmbito, o uso irracional de medicamentos configurou-se um importante problema de saúde pública em todo o mundo, gerando grande impacto nos resultados clínicos, econômicos e humanos. Estima-se que a prescrição incorreta pode acarretar elevação dos gastos em 50 a 70% dos recursos governamentais destinados à aquisição de medicamentos. Todavia, se usados adequadamente, os medicamentos são os recursos terapêuticos de maior custo-benefício (LE GRAND et al., 1999).

Sabe-se que o uso racional de medicamentos ocorre quando os pacientes recebem a medicação adequada às suas necessidades clínicas, na dose correta, por um período de tempo necessário e ao menor custo para si e para a comunidade. Os seguintes processos estão incluídos nesse contexto: farmacoterapia adequada, medicação correta, dose certa de acordo com as condições clínicas do paciente, administração e duração de tratamento apropriados, adesão do paciente ao tratamento, assim como avaliação e acompanhamento de possíveis eventos adversos relacionados ao medicamento (MARIN et al, 2003).

Além disso, a escolha racional de medicamentos proporciona maior garantia de benefício terapêutico (eficácia e segurança) a menor custo, contribuindo para a integralidade do cuidado à saúde. Institucionalmente, há melhoria do padrão de atendimento, maior resolubilidade do sistema e significativa redução de gastos (BRASIL, 2012a).

3.2 Problemas Relacionados a Medicamentos (PRMs)

Em 1999, durante a Conferência Europeia sobre Atenção Farmacêutica da “*Pharmaceutical Care Network Europe*” – PCNE, Problema Relacionado ao Medicamento (PRM) foi definido como: “a ocorrência de problemas na farmacoterapia de um indivíduo, que causa ou pode causar interferência nos resultados terapêuticos”. Assim, um PRM acontece se houver uma ocorrência ou mesmo a possibilidade de uma ocorrência na terapêutica medicamentosa (IVAMA et al, 2002).

Por outro lado, segundo o II Consenso de Granada (2002), “PRMs são problemas de saúde entendidos como resultados clínicos negativos, derivados da farmacoterapia que, produzidos por diversas causas, interferem no resultado terapêutico ou levam a efeitos indesejados”, contrariando o conceito estabelecido pela PCNE que considera também como PRM ocorrências que possam gerar danos (potenciais) à saúde, não sendo necessária a real ocorrência de efeitos indesejados (IVAMA et al, 2002).

Apesar desse viés, sabe-se que PRMs levam a um aumento substancial na morbidade (MANNESSE et al., 2000) e mortalidade (EBBESEN et al, 2001), assim como aumentam os custos nos cuidados da saúde (ERNST, 2001), e prejudicam tanto o indivíduo quanto a sociedade.

Deve-se ressaltar que alguns autores preferem utilizar o termo Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) em substituição ao termo PRM (FORESTER et al., 2004; MORIMOTO, 2004). EAM é definido pela OMS como “qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento” (WHO, 1997).

Os EAM podem ser evitáveis ou não evitáveis e compreendem, no primeiro caso, um Erro de Medicação (EM) (LEAPPE, 1995) e, no segundo, uma Reação Adversa a Medicamento (RAM) (ASPDEN, 2007; LOURO, 2007). Esta definição de EM é frequentemente encontrada na literatura e se refere aos danos que ocorrem durante o tratamento farmacoterapêutico. Todavia, vale enfatizar que, mesmo na presença de EM nem sempre ocorre um dano, já que o erro pode não chegar a atingir o paciente.

De certa forma, isso prejudica o entendimento do termo EAM, que tem sido preterido

na literatura pela forma PRM (MANESSE et al., 2000; EBBESEN et al., 2001; ERNST, 2001). A Figura 1 exemplifica a relação existente entre PRM, RAM e EM.

Figura 1 – Relação existente entre PRM, RAM e EM.



Fonte: Adaptada de Aronso (2009).

Os erros de medicação, de acordo com a *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (2009), são qualquer evento evitável que possa causar dano ao paciente ou que dê lugar a uma utilização inapropriada dos medicamentos, quando estes estão sob o controle de profissionais de saúde ou do paciente consumidor. Esses incidentes podem estar relacionados à prática profissional, aos procedimentos ou aos sistemas, incluindo falhas na prescrição, comunicação, etiquetagem, envasamento, denominação,

preparação, dispensação, distribuição, administração, educação, seguimento e utilização.

Dois outros termos relacionados ao tema e também presentes na literatura são *erro potencial* ou *quase erro*. Ambos se referem à ocorrência de um erro na prescrição, dispensação ou administração que é detectado e corrigido através de um processo chamado de *intervenção* antes da administração do medicamento ao paciente (ASPDEN et al., 2004).

A preocupação com os PRM e, conseqüentemente, o interesse por iniciativas que atuassem no aumento da qualidade dos cuidados de saúde não é recente. Contudo, a problemática dos danos provocados pelos cuidados de saúde recebia, até ao início dos anos 1990, uma atenção pouco significativa (BRENNAN et al., 1991).

Em 1991, Brennan et al. publicaram o *Harvard Medical Practical Study I*, um estudo retrospectivo no qual foram analisados os registros clínicos dos utentes de vários hospitais do estado de Nova Iorque, datados do ano de 1984. Tal estudo revelou que, cerca de 4% dos internamentos hospitalares ocorriam devido a um erro de medicamento (BRENNAN et al., 1991).

Já, na análise de 4.031 prontuários em 2 hospitais de ensino dos Estados Unidos, 49% deles continham erros de prescrição (ALLARD et al, 2002). Da mesma forma, revisões sistemáticas mostram que, em média, 7 a 10% das prescrições apresentam algum tipo de EM (LEWIS et al, 2009). Além disso, estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que mais de 50% de todos os medicamentos são inapropriadamente prescritos, administrados e vendidos (WHO, 1997).

Contudo, embora a notória gravidade do problema, conforme apresentado, pouca atenção foi dada para se entender as causas destes danos farmacoterapêuticos, como também para buscar soluções para evitá-los (MEYBOOM et al., 1997; PAULINO et al., 2004; NEBEKER et al., 2004).

3.3 Farmacovigilância: Um breve histórico das reações adversas a medicamentos

As reações adversas a medicamentos (RAM) são definidas como qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005).

Enquanto que a Farmacovigilância (FV) é a ciência relativa à “detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos” (OMS, 2002). Dessa forma, é a parte da Farmacoepidemiologia que estuda os riscos dos efeitos do uso, agudo ou crônico, do tratamento farmacológico no conjunto da

população ou em subgrupos de pacientes expostos a tratamentos específicos (LAPORTE; TOGNONI, 1993).

A Farmacovigilância corresponde a uma prática de fundamental importância, pois permite a avaliação do risco/benefício da utilização dos medicamentos disponíveis no mercado, tendo as RAMs como alvo, contemplando ainda aspectos ligados à segurança da automedicação e às falhas técnicas de fabricação dos produtos farmacêuticos ou de suas embalagens (LORENZI, 1999). Os instrumentos utilizados na investigação podem ser clínicos, epidemiológicos, experimentais ou diagnósticos (BEGAUD; ARIAS, 1997).

A identificação de eventos adversos sempre foi considerada na criação de normas pelo Estado, seja para assegurar a qualidade dos medicamentos ou para proteger a saúde da população (ROZENFELD, 1998).

Ainda na Antiguidade, o Código de Hammurabi da Babilônia (2200 A.C.) condenava médicos que causassem a morte de pacientes a perderem as mãos (ROZENFELD, 1998); Hipócrates (460-570 A.C.) introduziu na medicina o conceito “Primeiro, não prejudique” (DAINESI, 2005) e Galeno (131-201 D.C.) advertia sobre os perigos das prescrições mal escritas e obscuras. Em 1224, o Imperador de Hohenstaufen, Frederico II, implantou a inspeção dos compostos preparados nas farmácias e declarou o sacrifício dos fornecedores que levassem algum consumidor à morte (RIGO; NISHIYAMA, 2005).

Durante o Renascimento, surgiram as farmacopeias (DAVIES, 1987) e, na mesma época, no Brasil, foi estabelecida a distribuição privativa de fármacos pelos boticários apenas em estabelecimentos habilitados (ZUBIOLI, 1992).

Em meados do século XVII, um medicamento, o antimônio, foi proscrito pela primeira vez devido a sua toxicidade pelos Membros da Faculdade de Medicina de Paris (ROZENFELD, 1998). Em 1848, nos Estados Unidos, após a importação de quinina adulterada pelo Exército, foi criado o primeiro estatuto de controle da qualidade dos fármacos (RIGO; NISHIYAMA, 2005).

No início do século XX, a *American Medical Association* promoveu o surgimento do *American Food, Drug and Inseticide Administration*, que mais tarde originou a agência norte-americana de regulamentação - *Food and Drug Administration* (FDA) (SWANN, 1998) que, apesar de se constituir em um órgão de controle de grande influência, não pôde evitar, em 1937, várias mortes causadas pelo dietilenoglicol contido no xarope de sulfanilamida, cujos efeitos tóxicos já estavam documentados (MELO; RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

Em decorrência disso, o Congresso dos Estados Unidos aprovou o *Food, Drug and Cosmetic Act*, proibindo a comercialização de novos fármacos sem a autorização do FDA,

concedida mediante comprovação da segurança pelo fabricante (SWANN, 1998). Esta atitude influenciou outros países, entre eles o Brasil, onde foram elaboradas as primeiras regulamentações para garantir a qualidade dos medicamentos (ROZENFELD, 1998)

Ainda no século XX, uma jovem apresentou uma reação adversa (RAM) grave que a levou à morte, provavelmente por fibrilação ventricular causada pelo clorofórmio usado como anestésico (ROUTLEDGE, 1998). Devido ao relato deste caso, a revista *The Lancet* solicitou aos médicos que notificassem as mortes relacionadas à anestesia, o que determinou o surgimento da farmacovigilância como atividade institucional (DIAS et al., 2005). Em consequência da preocupação crescente com a segurança das anestésias, foi constituída uma comissão para incremento da notificação de mortes associadas a procedimentos anestésicos (EDWARDS, 2000).

Um século mais tarde, em 1961, ocorreu um evento crucial para o desenvolvimento da FV, o “desastre da talidomida”. Naquela época, devido ao uso deste medicamento indicado para mulheres grávidas para combater enjoos, milhares de crianças nasceram com má-formação congênita. Este fato estimulou o desenvolvimento de sistemas de FV baseados na notificação espontânea (NE) de RAM (ROUTLEDGE, 1998).

Na área hospitalar, o FDA começou a coletar os registros de RAM e a patrocinar programas de monitorização de fármacos a partir de 1960 (DAVIES, 1987). Atualmente, a *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations* requer que cada hospital, individualmente, tenha um programa de monitoramento de RAM e de avaliação do uso de medicamentos (STROM, 1994).

Os Estados Unidos aprovaram, em 1962, a emenda Kefauver-Harris, ao qual reforçou os requisitos do FDA para comprovar a segurança dos fármacos mediante a exigência de apresentação pelos fabricantes, de extensos estudos pré-clínicos, clínicos, farmacológicos e toxicológicos (STROM, 1994). Entretanto, estes estudos incluem um número restrito de pacientes e são desenvolvidos por um curto período de tempo (LAPORTE; CAPELLÀ, 1994) e excluem idosos, gestantes (SIMON, 2002) e crianças, dificultando a identificação de RAM nestes pacientes (WILSON; THABANE; HOLBROOK, 2003).

A partir de então, a décima sexta Assembleia Mundial da Saúde (1963) adotou uma resolução que reafirmou a necessidade de ações precoces para a promoção de uma rápida disseminação da informação sobre reações adversas a medicamentos e que conduziu, posteriormente, à criação do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde, em 1968. Com a extensão desse projeto, ele passou a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da

Organização Mundial da Saúde, coordenado pelo The Uppsala Monitoring Centre (UMC) em Upsala, Suécia (OMS, 2005; SANTOS et al, 2012).

No Brasil, os primeiros esforços no sentido de abordar as questões relacionadas às reações adversas ocorreram na década de 1970. Nesse período foram publicadas algumas legislações, as quais foram consideradas tentativas infrutíferas para o desenvolvimento da farmacovigilância no país (OPAS, 2002).

Em abril de 1995, a *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) organizou uma reunião, com o apoio da OMS e da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), na qual foi proposto um Sistema Nacional de Farmacovigilância que, no entanto, não foi adiante na época (OPAS, 2002).

Outro referencial importante para o desenvolvimento da farmacovigilância no Brasil foi a aprovação da Política Nacional de Medicamentos em 1998, com o propósito de “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais” (BRASIL, 2001).

A implantação efetiva da FV no âmbito nacional iniciou-se em 1999, quando foi fundada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com a missão de proteger e promover a saúde, garantindo a segurança sanitária dos produtos e serviços. Além disso, em 2001, o Brasil foi inserido como membro oficial do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos (OPS, 2002). No mesmo ano, foi publicada a Portaria do Ministério da Saúde nº 696 de 07 de maio de 2001, instituindo o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM). Estes fatores foram importantes para a estruturação do sistema de farmacovigilância no país (OPS, 2002).

Ainda em 2001, junto ao Ministério da Saúde, criou-se o Projeto Hospitais Sentinela. O objetivo desse projeto consistia na construção de uma rede de notificações da vigilância sanitária (NOTIVISA) através de um sistema informatizado na plataforma web para receber as notificações de eventos adversos e queixas técnicas relacionadas com os produtos sob vigilância sanitária, garantindo melhores produtos no mercado e maior segurança e qualidade para pacientes e profissionais de saúde (BEZERRA et al., 2009).

Além disso, com a implantação da Rede Sentinela, composta por hospitais escolas, houve um maior monitoramento da qualidade e do perfil de segurança dos medicamentos utilizados em nível hospitalar, além de promover o uso racional desses medicamentos. Estes hospitais foram selecionados pelo porte em relação ao número de leitos e pelo número de programas de residência médica (OPS, 2002).

Assim, na ANVISA, dentro de sua estrutura organizacional, foi instituída uma unidade

técnica, denominada Unidade de Farmacovigilância (UFARM), que implementou e atualmente coordena o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINFAV), como parte da estruturação de um sistema nacional de vigilância sanitária, que visa ao uso seguro e à vigilância de medicamento (VARALLO et al., 2010).

No Brasil, em 2013, foi publicada a RDC nº 36 (BRASIL, 2013b), a qual institui as ações para a promoção da segurança do paciente e a melhoria da qualidade nos serviços de saúde. A publicação desta resolução foi um avanço para a regulamentação e fiscalização das tecnologias de saúde disponíveis no mercado. Isto porque, todo e qualquer estabelecimento de saúde terá que compor um núcleo de segurança do paciente, o qual deverá detectar, monitorar e notificar incidentes e eventos adversos relacionados ao uso destes produtos. Além disso, compete ao núcleo a elaboração de estratégias para a gestão dos riscos, a fim de promover a segurança do usuário.

Já em 10 de dezembro de 2018, a ANVISA criou o VigiMed que substituiu o NOTIVISA (Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária) para a notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas. O VigiMed é a versão adaptada para o Brasil do sistema VigiFlow, oferecido pela OMS aos centros nacionais de farmacovigilância dos países-membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos (PIMM) (UPSALLA MONITORING CENTRE, 2018; OPAS, 2018). Entre as vantagens do VigiMed estão: melhorar o processo de envio de notificações pelos usuários e o recebimento das informações pela ANVISA; facilitar o envio de informações nacionais para o UMC; facilitar a geração de informações para tomada de decisões e unificar as bases de dados de notificação de farmacovigilância de todo o Brasil (BOLETIM DE FARMACOVIGILANCIA, 2018).

Nesse sentido, é importante enfatizar que atualmente as RAMs são classificadas em 6 tipos segundo sua origem e características, explicitadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação das RAM em relação as suas características e ocorrências.

Tipo de reação	Características	Exemplos
A (Aumento)	Relacionado à dose; Comum; Relacionada a um efeito farmacológico da droga; Esperada; Baixa mortalidade.	Efeitos tóxicos: Intoxicação digitalica, síndrome serotoninérgica com ISRSs; Efeitos Colaterais efeitos anticolinérgicos de antidepressivos tricíclicos.
B (Bizarro)	Não relacionada a dose; Incomum; Não relacionada a um efeito farmacológico da droga; Inesperada; alta mortalidade.	Reações imunológicas: hipersensibilidade à penicilina; Reações idiossincráticas: porfiria aguda, hipertermia maligna, pseudoalergia (ex.: rash em uso de ampicilina)
C (crônico)	Relacionada à dose e ao tempo; Incomum; relacionada ao efeito cumulativo do fármaco	Efeito tromboembólicos com uso de anticoncepcional; Infarto do miocárdio com Rofecoxibe
D (atraso, do inglês <i>delayed</i>)	Relacionado ao tempo de uso; Incomum; normalmente relacionado à dose. Ocorre ou aparece algum tempo após o uso do medicamento.	Teratogênese (ex.: adenocarcinoma associado ao dietilestilbestrol); Carcinogênese; Discinesia tardia.
E (fim do uso; do inglês, <i>end of use</i>)	Ocorre durante a abstinência Ocorre logo após a suspensão do medicamento	Síndrome de abstinência a opiáceos Isquemia miocárdica (suspensão de alfa bloqueador)
F (Falha)	Falha inesperada da terapia; Comum; Relacionado à dose; Frequentemente causado por interação de medicamentos.	Dosagem inadequada de anticoncepcional oral particularmente quando utilizados indutores enzimáticos

Fonte: AIZENSTEIN; TOMASSI (2011).

De acordo com o quadro 1, as RAM mais comuns designam-se por *tipo A* (aumentada), resultam de uma resposta farmacológica exagerada e são dependentes da dose, esperadas e menos graves, quando comparadas com as do tipo B (bizarra), que são menos comuns e traduzem um efeito aberrante do fármaco, não estando relacionadas com a dose, estas são imprevisíveis e potencialmente mais graves. A classificação das RAM inclui também: tipo C (crônica), associadas ao efeito acumulativo; tipo D (atrasada), ocorrem ou tornam-se aparentes algum tempo após a administração do fármaco; tipo E (fim de utilização), verificam-se imediatamente após a interrupção da administração do fármaco; tipo F (falta de eficácia), dependentes da dose e frequentemente causadas pela interação com outros medicamentos (EDWARDS;ARONSON,2000).

De acordo com estudo realizado por Pirmohamed e colaboradores, em 2008, de 18820 admissões hospitalares, 1225 deveram-se a RAM, das quais 1161 (95%) foram classificadas como tipo A (PIRMOHAMED et al, 2008).

Anteriormente, Bates et al. revelou que, para cada 100 admissões hospitalares, ocorreram 6,5 Reações Adversas a Medicamentos (RAMs), das quais 1% foram fatais, e cerca de um terço foram consideradas evitáveis (BATES et al, 1995).

Em 1997, verificou-se que uma RAM está associada a um tempo de internamento significativamente prolongado, a encargos económicos aumentados devido ao custo incremental do internamento hospitalar e a um risco quase duplicado de morte (BATES et al., 1997; CLASSEN et al., 1997). Foi constatado num estudo prospectivo, desenvolvido por Martín et al. (2002), que cerca de 12% dos reinternamentos hospitalares ocorridos durante o período em estudo, se deveram a PRM relacionados com o episódio anterior de internamento, dos quais aproximadamente metade correspondeu a uma RAM, e a maioria dos casos poderiam ter sido evitados (MARTIN et al., 2002).

3.4 Segurança do paciente

A segurança do paciente é definida como a redução do risco de danos desnecessários ao paciente durante a atenção à saúde a um mínimo aceitável, sendo que dano implica prejuízo da estrutura ou funções do corpo e/ou qualquer efeito deletério dele resultante, incluindo doença, lesão, sofrimento, incapacidade ou morte, e pode, assim, ser físico, social ou psicológico (OMS, 2009; RUNCIMAN et al., 2009). Assim, a segurança do paciente é nada mais que a redução de atos inseguros nos processos assistenciais e uso das melhores práticas descritas de forma a alcançar os melhores resultados possíveis para o paciente (Kohn

et al., 2000).

Em 1999, a publicação do relatório *To err is human: building a safer health system* pelo Institute of Medicine (IOM), marcou o movimento relacionado aos cuidados do paciente e apontou para a necessidade de ações direcionadas para a segurança do paciente (BRASIL, 2011; KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000). Segundo este morriam, a cada ano, entre 44.000 e 98.000 indivíduos nos hospitais dos Estados Unidos em virtude de danos provocados na prestação de cuidados à saúde (KOHN; CORRIGAN; DONALDSON, 2000).

Em decorrência destes resultados várias organizações internacionais como a Organização Mundial de Saúde (OMS), a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* (JCAHO), o *Institute for Healthcare Improvement* (IHI), a *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP) e a *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHSP) iniciaram pesquisas para avaliar as questões relacionadas a qualidade do cuidado e instituíram medidas com a finalidade de promover a segurança do paciente (BRASIL, 2011; OMS, 2005; ROZICH; HARADEN; RESAR, 2003).

Na primeira metade dos anos 2000, as organizações ligadas à segurança do paciente lançaram inúmeros programas relacionados à melhoria do cuidado. O IHI, uma organização sem fins lucrativos que busca estratégias para melhoria baseada em evidências nos cuidados de saúde, lançou, em 2004, a campanha “Salvar 100 mil Vidas”, visando a redução da morbimortalidade no sistema de saúde americano. E, em 2006, lançou a campanha “Proteger 5 milhões de vidas de danos” com a finalidade de disseminar a cultura da segurança do paciente nos serviços de saúde (BRASIL, 2013a; ROZICH; HARADEN; RESAR, 2003).

Em maio de 2002, com a finalidade de incentivar a mobilização em relação a segurança do paciente e a qualidade do cuidado, a 55ª Assembleia Mundial da Saúde adotou a resolução “Qualidade da atenção: segurança do paciente” como tema. Dois anos mais tarde, a OMS criou a Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, que tem o objetivo de despertar a consciência e o comprometimento das autoridades governamentais para melhorar a segurança na assistência (BRASIL, 2011; OMS, 2004; OMS, 2008).

A OMS identificou junto com o lançamento da Aliança Mundial para Segurança do Paciente, seis metas internacionais que direcionam as ações desenvolvidas para o tema. Essas metas são: 1) Identificação correta dos pacientes; 2) Comunicação efetiva; 3) Segurança nos medicamentos de alta vigilância; 4) Cirurgias em local, procedimento e paciente correto; 5) Redução do risco de infecção associado aos cuidados de saúde e 6) Redução do risco de lesões ao paciente em decorrência de queda. Estas metas têm como objetivo produzir

melhorias em áreas específicas consideradas de risco. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

A Aliança Mundial para Segurança do Paciente propôs então a formação de desafios globais elaborados para orientar a identificar ações que ajudem a evitar os riscos mais significativos, sendo que a cada dois anos um novo desafio é formulado. (HARADA, 2009). Então, em 2005-2006, foi lançado o primeiro desafio global, intitulado: “Cuidado Limpo é Cuidado Seguro”, com o foco na importância da higiene das mãos como método efetivo para prevenção de infecções.

3.5 Métodos em Farmacovigilância

3.5.1 Ensaios Clínicos

Atualmente, o principal método para coletar informações sobre um medicamento na fase de pré-comercialização é realizar um ensaio clínico (ZARIN et al., 2005). Os ensaios clínicos pré-comercialização podem ser divididos em três fases: I, II e III. Estudos de Fase III são, frequentemente, ensaios controlados aleatório duplo cegos e são considerados como a abordagem mais rigorosa para determinar se existe uma relação causa-efeito entre um tratamento e um resultado (GROSS et al., 2002).

No entanto, quando se trata de monitorar a segurança de uma droga, este projeto de estudo não é ótimo devido ao número limitado de pacientes que participam, não sendo possível identificar RAMs que ocorrem raramente (HAMARK; VON GROOTHEEST, 2008). Outro fator limitante é que a duração relativamente curta dos ensaios clínicos torna difícil detectar RAMs com uma longa latência (GROSS et al., 2002).

Deve-se ressaltar ainda que, nos ensaios clínicos, na população em que uma droga é testada, as características dos participantes nem sempre correspondem às características da população que posteriormente vai utilizar o medicamento, conseqüentemente, pode ser difícil extrapolar os resultados obtidos de ensaios clínicos para a população em geral (GROSS et al., 2002). Isto é especialmente verdadeiro para idosos, mulheres ou pessoas pertencentes a uma etnia minoritária (ZARIN et al., 2005).

Para estudar RAMs raras ou em populações específicas, é essencial monitorar cuidadosamente o medicamento na fase pós-comercialização através de estudos descritivos ou analíticos. Estudos descritivos geram hipóteses e tentam descrever a ocorrência de eventos relacionados à toxicidade e eficácia da droga. Estudos analíticos testam hipóteses e buscam determinar associações ou conexões causais entre efeitos observados e medicamentos

específicos, e ainda medir o tamanho desses efeitos (ZARIN et al, 2005; GROSS et al., 2002).

Estudos descritivos são amplamente utilizados em vigilância pós-comercialização porque eles são capazes de gerar hipóteses que se tornarão pontos de partida para estudos analíticos (HAMARK; VON GROOTHEEST, 2008).

3.5.2 *Sistemas de Notificação Espontânea (SNEs)*

A notificação voluntária ou espontânea é a prática mais comumente utilizada pela farmacovigilância, principalmente por seu melhor potencial custo-efetivo (WILHOLM et al., 1994), porém esta deve ser continuamente estimulada (DIAS et al., 2005). Este método consiste na coleta e comunicação de um sinal (ANVISA, 2008) que é definido pela OMS (2004) como uma possível relação causal entre uma RAM e um medicamento, desconhecida ou incompletamente documentada anteriormente. A causalidade da notificação deve ser avaliada com a aplicação de algoritmos desenvolvidos para essa finalidade e dependendo da consistência da hipótese, da gravidade da RAM observada, do volume de notificações e do número potencial de pessoas afetadas, são tomadas as decisões e as medidas cabíveis (COÊLHO; ARRAIS; GOMES, 1999).

O algoritmo mais comumente utilizado para a determinação da causalidade de um evento adverso é o algoritmo de Naranjo et al. (1981), composto por dez perguntas cujas respostas são objetivas, com duas opções (sim ou não), e tem a finalidade de buscar informações sobre as RAM (NARANJO et al, 1981), conforme demonstrado no Tabela 1. Para cada resposta, são atribuídos pontos, sendo que, através da somatória dos mesmos (score), torna-se possível classificar as RAM em categorias de probabilidade: definida (9 ou+ pontos), provável (5 a 8 pontos), possível (1 a 4 pontos), condicional ou duvidosa (0 ou pontos negativos). Após a realização das perguntas e da determinação, se a reação tem causalidade definida ou provável, tal reação deverá ter prioridade de ações imediatas como a interdição de um ou mais lotes, a divulgação de alertas e o envio de notificações à ANVISA (CAPUCHO, 2008).

A principal função do SNE é a detecção precoce de sinais de RAMs novas e raras. Um SNE permite aos médicos, farmacêuticos e pacientes reportarem suspeitas de RAMs a um centro de farmacovigilância (VON GROOTHEEST et al., 2004). A tarefa do centro de farmacovigilância é coletar e analisar as notificações informando às autoridades em saúde sobre o risco potencial quando ocorrem sinais de RAMs.

Tabela 1 - Algoritmo de Naranjo et al. (1981), utilizado para determinação da causalidade de Reações Adversas a Medicamentos.

QUESTÕES	SIM	NÃO	DESCONHECIDO	SCORES
1. Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	+2	-1	0	
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	+1	0	0	
4. A reação reapareceu quando da sua readministração?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	-1	+2	0	
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	-1	+1	0	
7. A Concentração plasmática está em nível tóxico?	+1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	+1	0	0	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+1	0	0	
10. A reação foi confirmada por qualquer	+1	0	0	

evidência objetiva?				
TOTAL				

Legenda: Significado do somatório dos pontos: Definida (maior ou igual a 9); Provavel (5 – 8); Possível (1-4); Duvidosa (menor ou igual a 0).

No Brasil, o Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) é um sistema informatizado na plataforma WEB (internet), em âmbito de atuação municipal, estadual, distrital ou federal, previsto pela Portaria do Ministério da Saúde de nº 1.660, de 22 de julho de 2009 (BRASIL, 2009).

Podem utilizar e alimentar o sistema, após cadastro de acordo com a categoria do notificante, os profissionais de diversos órgãos sanitários e instituições de saúde, tais como: hospitais, clínicas, hemocentros, laboratórios, etc. O NOTIVISA recebe as notificações de eventos adversos (EA) e as queixas técnicas (QT) mediante registro em formulários específicos, relacionadas às seguintes categorias de produtos sob vigilância sanitária: medicamentos; vacinas e imunoglobulinas; artigos médico-hospitalares; equipamentos médico-hospitalares; produtos para diagnóstico de uso *in vitro*; uso de sangue ou componentes; cosméticos, produtos de higiene pessoal ou perfume; saneantes; e agrotóxicos (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O NOTIVISA tem como propósito fortalecer a vigilância pós-uso/pós-comercialização dos produtos supra listados. A publicação de relatórios anuais de notificações de EA e QT iniciou-se em 2007, ano de lançamento do sistema.

As notificações espontâneas também são usadas pela indústria farmacêutica para coletar informações sobre seus medicamentos. Por meio de um SNE, é possível monitorar todos os medicamentos no mercado ao longo de todo o seu ciclo de vida a um custo relativamente baixo, porém, a principal crítica a esta abordagem é o potencial para relatórios seletivo e subnotificações (HARMARK, 2008).

Em um artigo de revisão, Hazell e Shakir (2006) investigaram a magnitude da subnotificação e determinaram que mais de 94% de todos as RAMs permanecem não declaradas. A subnotificação pode levar à falsa conclusão de que um risco real está ausente, enquanto as notificações selecionadas de riscos suspeitos podem dar uma falsa impressão de um risco que não existe.

3.5.3 *Mineração de dados (data mining)*

No passado, a detecção de RAMs em sistemas de notificação espontânea (SNEs)

ocorria principalmente com base em análises caso a caso dos relatórios. Nos últimos anos, no entanto, as técnicas de *data mining* tornaram-se mais importantes. O termo "data mining" refere-se ao princípio da análise de dados de diferentes perspectivas e à extração da informação relevante; algoritmos são frequentemente usados para determinar padrões ocultos de associações ou ocorrências inesperadas, isto é, sinais em grandes bancos de dados (HARMATK; VON GROOTHEEST, 2008). Em termos gerais, a mineração de dados pode ser considerada uma atividade relacionada à “descoberta de conhecimento em bancos de dados”, ou seja, o processo de extração de informações forma um grande banco de dados a partir do processamento de conjunto de dados e culminando na aplicação de técnicas estatísticas, conhecido como algoritmos de mineração de dados (DMAs) (BALAKIN et al, 2009).

Basicamente, um banco de dados SNE típico contém milhares de drogas e RAMs associadas por isso é impraticável enumerar todas as combinações para análise estatística. Assim, os algoritmos de mineração de dados foram empregados para resolver este problema (BATE; EVAN, 2009). Harpaz et al.(2010) aplicaram o algoritmo de mineração de regra de associação para identificar RAMs de vários itens. Usando um conjunto de 162.744 relatórios submetido ao FDA em 2008, eles identificaram 1167 Associações RAM-droga. Entre as associações de multi-itens identificadas, 67% foram validados por um especialista no domínio (HARPAZ et al, 2010). Mais tarde, Harpaz et al (2011) aplicou o algoritmo de biclusterização para identificar grupos de fármacos que compartilhavam um conjunto comum de RAMs em dado SNE (HARPAZ et al, 2011).

3.5.4 Monitorização intensiva

No final da década de 1970 e no início dos anos 80, uma nova forma de vigilância ativa foi desenvolvida na Nova Zelândia (*the Intensive Medicines Monitoring Programme*) e no Reino Unido (*Prescription Event Monitoring*). Estes sistemas de monitoramento intensivo usam dados de prescrição para identificar os usuários de um determinado medicamento (COULTER, 2000).

Neste sistema, o usuário é questionado sobre qualquer evento adverso ocorrido durante o uso do medicamento que está sendo monitorado, analisando-os em busca de novos sinais. A base do monitoramento intensivo é um estudo observacional não-intervencionista, que fornece dados clínicos envolvendo critérios de inclusão ou exclusão ao longo do período de coleta. Uma vantagem da metodologia é que ela é baseada no monitoramento de eventos e, portanto, é capaz de identificar sinais para eventos que não são necessariamente suspeitos de

serem RAMs do fármaco em estudo. Esta abordagem, no entanto, também tem limitações reconhecidas: a proporção de efeitos adversos que não são comunicados aos médicos é desconhecida. Além disso, não há grupo de controle em estudos de monitoramento intensivo padrão, e a verdadeira incidência de EA não é conhecida (SHAKIR, 2007).

3.5.5 *Global Trigger Tools (GTT)*

Os EA podem ser detectados de diferentes formas, sendo considerado um passo crucial para a melhoria da segurança da prestação de cuidados de saúde. Com a utilização recente dos prontuários clínicos eletrônicos, a identificação dos EA ficou facilitada no início do ano 2000 com a metodologia *Global Trigger Tool* (GTT). (GRIFFIN; RESAR, 2009; LEMON; STOCKWELL, 2012) Esta ferramenta tem demonstrado ter características e propriedades muito interessantes, agrega duas modalidades que se complementam: a vigilância automatizada e a revisão manual de processos (GRIFFIN; CLASSEN, 2008; GIORDANI et al, 2012).

Com a conferência de 2008 apoiada pela *Agency for Healthcare Research and Quality* a importância do uso de *triggers* na identificação de EA foi debatida e unanimemente aceita como uma ferramenta útil. Depois disso, muitos EAs têm sido identificados em áreas de saúde, como os erros de diagnóstico, o medicamento, as infecções hospitalares, a cirurgia (CLASSEN, 2009; GRIFFIN; RESAR, 2009; GRIFFIN; CLASSEN, 2008; ROZISH et al, 2003). Das conclusões desta conferência, salienta-se a necessidade de garantir a validade e fiabilidade da ferramenta, e ainda o ambiente de prestação, tendo-se chegado à conclusão de que o uso da GTT em ambiente de internamento é mais fiável do que em ambulatório, por este conter uma série de variáveis que comportam alguma ambiguidade e subjetividade (GRIFFIN; CLASSEN, 2008).

A incidência dos EAs foi avaliada por Classen et al (2011) através de três métodos, aplicados em três hospitais da Carolina do Norte (GTT, Sistema de notificação espontânea e Triagem da *Agency for Healthcare Research and Quality*) (CLASSEN et al, 2011). A ferramenta GTT mostrou que os EAs em hospitais podem ser identificados com uma fiabilidade superior. Na Suécia, Rutberg et al (2014), realizaram um estudo observacional retrospectivo para identificar e comparar a incidência dos EA, empregando dois métodos, o GTT e o sistema de notificação espontâneo, concluindo que a GTT permite identificar um número muito mais elevado de EA do que o SNE e reforçam que as instituições de saúde devem utilizar um conjunto de ferramentas úteis para identificarem os EA, de forma a diminuir, substancialmente, os custos relacionados com a prevenção dos EAs

(RUITBERG et al, 2014; VARALLO et al, 2017; GIORDANI et al, 2012).

Do mesmo modo, os estudos de Ganachari et al (2014), aplicaram a ferramenta GTT com a finalidade de identificar os EAs e concluíram que a GTT supera os métodos tradicionais na identificação dos EAs e sugerem a sua aplicação em futuros estudos (GANACHARI et al, 2014).

3.6 Uso de antimicrobianos no ambiente hospitalar

Antimicrobianos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano (WALSH, 2004).

Após a segunda metade do século XIX, cientistas, como Robert Koch, identificaram microrganismos responsáveis por doenças como tuberculose, cólera e febre tifoide. Nessa época, as pesquisas eram conduzidas na busca de agentes químicos que apresentassem atividade antibiótica. O pesquisador Paul Ehrlich, conhecido como o pai da quimioterapia (uso de substâncias químicas contra infecções) foi responsável pelos conceitos primários de que uma substância química poderia interferir com a proliferação de microrganismos, em concentrações toleráveis pelo hospedeiro. Assim, em 1910, Ehrlich desenvolveu o primeiro antibiótico de origem sintética, salvarsan, usado contra sífilis. Somente em 1934 houve a introdução da proflavina, agente amplamente utilizado na Segunda Guerra Mundial, principalmente contra infecções de feridas profundas (PATRIK, 2005).

No entanto, o grande marco no tratamento das infecções bacterianas ocorreu com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928. A atividade da penicilina era superior à das sulfas e a demonstração que fungos produziam substâncias capazes de controlar a proliferação bacteriana motivou uma nova frente de pesquisas na busca de antibióticos: a prospecção em culturas de microrganismos, especialmente fungos e actinobactérias (NICOLAOU et al., 2008).

Durante a segunda guerra mundial, a penicilina salvou milhares de pessoas da morte por infecções de feridas e, ao longo das décadas seguintes, tanto a penicilina como os antibióticos subsequentes melhoraram significativamente a expectativa de vida, através do tratamento de uma ampla variedade de patologias anteriormente letais, tais como a pneumonia e a tuberculose (DAVIES e DAVIES, 2010).

Entre os anos 1940 e 1960 vários antibióticos foram descobertos através de triagens de produtos naturais microbianos, sendo a maioria deles eficazes para o tratamento de bactérias Gram positivo: b-lactâmicos (cefalosporina), aminoglicosídeos (estreptomicina), tetraciclina (clortetraciclina), macrolídeos (eritromicina), peptídeos (vancomicina) e outros como cloranfenicol, rifamicina B, clindamicina e polimixina B. Neste período apenas três derivados sintéticos foram introduzidos no mercado: isoniazida, trimetropim e metronidazol (FERNANDES, 2006).

Já entre os anos 1960 e 1980 foram introduzidos no mercado antibióticos semissintéticos eficazes para o tratamento de patógenos Gram positivos e Gram negativos, análogos aos antibióticos naturais já existentes. A maioria deles foi obtida a partir de protótipos naturais microbianos, como derivados b-lactâmicos (análogos de penicilina, cefalosporina, ácido clavulânico, aztreonam), análogos da tetraciclina, derivados aminoglicosídicos (gentamicina, tobramicina, ampicacina) (FERNANDES, 2006).

Entre os anos 1980 e 2000, as principais ferramentas utilizadas para a busca de novos antibióticos foram a genômica e as triagens de coleções de compostos, em detrimento das triagens de produtos naturais microbianos, entretanto, houve uma redução dramática na identificação de novos protótipos antibióticos, ao mesmo tempo em que ocorreu um aumento na incidência de resistência bacteriana. Este período foi marcado pela modificação do mercado de antibióticos pela introdução da classe das fluoroquinolonas sintéticas, protótipos naturais, como imipenem (derivado b-lactâmico) e análogos da eritromicina (derivado macrolídeo) (FDA, 2009).

Os antibióticos diferem uns dos outros nas suas propriedades físicas, químicas, farmacológicas, no espectro e mecanismos de ação. Assim, podem ser classificados de acordo com sua ação, que depende da concentração do fármaco que chega ao microrganismo, bem como da sensibilidade deste. Existem dois tipos: Os bactericidas inativam e destroem a população bacteriana, pois atuam em processos vitais para a célula levando à morte celular e os bacteriostáticos que interferem no crescimento ou na replicação do microrganismo, mas não o matam (KATZUNG, 2012).

A Tabela 2 mostra, especificamente, os diversos mecanismos de ação das principais classes de antibióticos.

Tabela 2 - Mecanismo de ação de várias classes de antibióticos

Antibióticos	Alvo	Mecanismo de Ação
--------------	------	-------------------

β -lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapeninas, monobactamas)	Enzima transpeptidase	Inibição da formação de ligação cruzada entre cadeias de peptidocoglicano, impedindo a formação correta da parede celular bacteriana.
β -lactâmicos (oxapeninas, sulfoxapeninas)	Enzima β -lactamase	Inibição da enzima de resistência bacteriana, que degrada antibióticos β -lactâmicos.
Macrolídeos, lincosamidas, estreptograminas (dalfopristina e quinupristina), cloranfenicol, oxazolidinonas (linezolida)	Subunidade 50S ribossômica	Inibição da síntese protéica bacteriana.
Aminoglicosídeos, tetraciclina	Subunidade 30S ribossômica	Inibição da síntese protéica bacteriana.
Glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina)	Dipeptídeo terminal D-Ala D-Ala do peptideoglicano	Complexação com as cadeias peptídicas não ligadas e bloqueio de transpeptidação, impedindo a formação correta da parede celular bacteriana.
Peptídeos não ribossomais (bacitracina, gramicidina C, polimixina B)	Membrana plasmática	Afetam permeabilidade da membrana bacteriana por facilitarem o movimento descontrolado de íons através da membrana.
Lipodepsipeptídeos (daptomicina)	Membrana plasmática	Afeta permeabilidade da membrana bacteriana e bloqueia síntese de ácido lipoteicoico, componente da membrana externa de bactérias Gram positivo.
Rifampicina	RNA polimerase dependente de DNA	Inibição da síntese de RNA.
Fluoroquinolonas	Enzima DNA girase	Bloqueio da replicação e reparo do DNA.
Sulfonamidas	Enzima di-hidropteroato sintetase	Bloqueio da formação de cofatores do ácido fólico, importantes para síntese de ácidos nucleicos.

Fonte: WALSH (2003)

Sabe-se que os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos em hospitais, responsáveis por 20% a 50% dos gastos com medicamentos (VLAHOVIC-PALCEVSK et al, 2000). Estima-se que seu uso seja inapropriado em cerca de 50% dos casos (VLAHOVIC-PALCEVSK et al, 2000) e vários estudos apontam os antibióticos como um dos grupos medicamentosos que mais causam eventos adversos (GALLELLI et al, 2002).

Um estudo realizado em um hospital universitário sobre reações adversas a antimicrobianos, os antibióticos mais freqüentemente prescritos foram ceftriaxona (20%), cefalotina (13,3%), ciprofloxacino (12,5%) e a associação ampicilina + sulbactam (12,5%). As cefalosporinas (34,1%) foram o grupo mais prescrito de antibióticos, seguido pelas penicilinas (20,0%), quinolonas (17,8%), aminoglicosídeos (9,6%), lincosamidas (3,7%) e macrolídeos (2,9%). Durante o período de seguimento, foram identificados 91 incidentes com medicamentos, dos quais 3 (3,3%) foram classificados como reações adversas. Os demais 88 (96,7%) foram atribuídos a eventos no processo de utilização de medicamentos: 7 (7,7%) erros de medicação e 81 (89,0%) “quase erros”. As três reações adversas observadas no presente estudo foram manifestações gastrointestinais relacionadas ao uso de quinolonas (LOURO et al, 2007).

Mazzeo et al (2004), em estudo realizado em um hospital universitário italiano, verificou que mais de 25% dos pacientes recebeu dois ou mais antimicrobianos. O uso simultâneo de dois ou mais antibióticos possui algum fundamento e é recomendado em situações especificamente definidas. Todavia, a seleção de uma combinação apropriada exige o conhecimento das interações entre os agentes antimicrobianos, sejam elas positivas ou possivelmente danosas ao paciente.

Estudo realizado por Zahar et al (2002) em um hospital na França apontou 35% de inadequação nas prescrições de antimicrobianos. Outro estudo apresentou perfil semelhante com 31,4% das prescrições inadequadas, de acordo com o parecer da CCIH. Como causas mais frequentes do uso irracional, destacou-se curto período de tratamento, resistência ao antimicrobiano prescrito e utilização de um antimicrobiano mais potente que o necessário (LOURO et al, 2007).

Segundo vários autores, a falta de conhecimento do medicamento ou a falta de informação sobre o paciente são razões mais frequentes para o surgimento de erros no ambiente hospitalar, especialmente no momento da prescrição. Entre os erros de prescrição, a dose errada é o mais comum, seguido pela escolha errada do medicamento, por alergia

conhecida do paciente, frequência incorreta e interação medicamentosa (VLAHOVIC-PALCEVSKI et al, 2000). Segundo esses autores, a melhoria na prescrição de antibióticos requer métodos adicionais, como a educação dos prescritores, além de protocolos.

Estudo realizado em um hospital universitário de Trinidad, onde o uso em 64,6% dos casos foi considerado clinicamente inadequado, mostrou que em 73% dos casos analisados não houve solicitação de investigação microbiológica. Os autores apontaram para a necessidade de adotar políticas para uso racional de antimicrobianos visando à utilização e revisão periódica de protocolos de prescrição destes medicamentos (PEREIRA et al, 2004).

REFERÊNCIAS

AAGAARD, L.H.E. Information about ADRs explored by pharmacovigilance approaches: a qualitative review of studies on antibiotics, SSRIs and NSAIDs. **BMC Clinical Pharmacology**. v.9, p.4, 2009.

AIZENSTEIN, M.L.; TOMASSI, M.H. ' . **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 169-173, 2011.

ALLARD J. et al. Medication errors: causes, prevention and reduction. **British Journal of Haematology**. v.116, n.2, p.255-65, 2002.

ALVAREZ-URIA, G. et al. High prescription of antimicrobials in a rural district hospital in India. **PharmacyPractice (Granada)**. v.12. p.384, 2014.

AMERICAN COLLEGE OF CLINICAL PHARMACY. The definition of clinical pharmacy. **Pharmacotherapy**. v.28, n.6, p.816-817, 2008.

AP, F. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. **Journal of the Royal Society of Medicine**. v. 84, n. 6, p.341-344, 1991.

ARONSO, N. J. K. Medication errors: definitions and classification. **British Journal of Clinical Pharmacology**. v. 67, n.6, p. 599–604, 2009.

ASPDEN, P.et al. Committee on Identifying and Preventing Medication Errors. Washington, DC: **The National Academies Press**; 2007.

ASPDEN, P.et al. Patient safety: achieving a new standard for care. Washington D.C: **The Nacional Academies Press**; 2004.

BATE, A.; EVANS, S. J. W. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 18, n. 6, p. 427-436, 2009.

BATES, D.W et al. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. **Journal of General Internal Medicine**. v.8. p.89-94, 1993.

BATES, D.W. et al. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Drug Events. **The Journal of the American Medical Association**, v. 274, p. 29-34, 1995.

BATES, D.W. et al. The Costs of Adverse Drug Events in Hospitalized Patients. **JAMA**, v. 277, p. 307-311, 1997.

BÉGAUD, B.; ARIAS, L. H. M. **Diccionario de farmacoepidemiologia**. Barcelona: Masson, 1997. 61 p.

BEZERRA, A.L.Q., et al. Análise de queixas técnicas e Eventos Adversos notificados em um hospital sentinela. **Revista de Enfermagem**. v. 17, n. 4, p.467-472, 2009.

BRASIL, Ministério da Saúde, Anvisa. Rede sentinela: histórico. 2012a.

BRASIL, Ministério da Saúde, Anvisa. Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária: apresentação. 2012b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim Informativo sobre a Segurança do Paciente e Qualidade Assistencial em Serviços de Saúde**. Brasília, v.1, n. 1, janeiro-julho, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências, **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 26 de julho de 2013, seção 1, nº 143, p. 32.

BRASIL. Portaria GM/MS 3916, de 30 de outubro de 1998. **Política Nacional de Medicamentos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BRAOIOS, Alexandre et al. Uso de antimicrobianos pela população da cidade de Jataí (GO), Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 3055-3060, 2013.

BRENNAN, T. A. et al Special Articles Incidence of Adverse Events and Negligence in Hospitalized Patients: Results of the Harvard Medical Practice Study. **New England Journal of Medicine**. . 324, n.6, p. 370–376, 1991.

CAPUCHO, H. C.; HOSPITALAR, Farmacovigilância. Processos Investigativos em Farmacovigilância. **Pharmacia Brasileira, Brasília**, v. 67, p. 1-12, 2008.

CLASSEN, D. C. et al. Adverse Drug Events in Hospitalized Patients Excess Length of Stay, Extra Costs, and Attributable Mortality. **The Journal of American Medical Association**, v. 277, n. 4, p. 301-306, 1997.

COÊLHO, H. L.; ARRAIS, P. S. D.; GOMES, A. P. Sistema de farmacovigilância do Ceará: um ano de experiência. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, p. 631-640, 1999.

COMITÊ DE CONSENSO. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados a Medicamentos. **Ars Pharmaceutica**. 2002.

COULTER, D.M. The New Zealand intensive medicines monitoring programme in pro-active safety surveillance. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 9, n. 4, p. 273-280, 2000.

DAVIES, D. M. **Textbook of adverse drug reactions**. Oxford: Oxford University Press, 1987.

DAVIES, J,& DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiology Molecular Biology Reviews**. v.74, p. 417–433, 2010.

EDWARDS, I.R.; ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. **The lancet**, v. 356, n. 9237, p. 1255-1259, 2000.

EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL PHARMACY (ESCP). **What is Clinical Pharmacy?** 2014.

FERNANDES, P. **Natural Biotechnology**.v. 24, p. 1497, 2006.

FORSTER, A.J. et al. Pharmacist surveillance of adverse drug events. **American Journal of Health-System Pharmacy**. v.61. p.1466-72, 2004.

GALLELLI L. et al. Adverse drug reactions to antibiotics observed in two pulmonology divisions of Catanzaro, Italy: a six-year retrospective study. **Pharmacological Research**. v. 46, n. 5, p. 395-400, 2002.

GANACHARI, M. S. et al. Trigger tools for monitoring and reporting of adverse drug reactions: A scientific tool for efficient reporting. **Open Access Sci Reports**, v. 2, n. 4, p. 1-5, 2013.

GHOSH, P.D.A. Analysis of spontaneous adverse drug reaction (ADR) reports using supplementary information. **Statistics in Medicine**. v.30.n.16.p.2040-55, 2011.

GIORDANI, F. et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 3, p. 455-467, 2012.

GRANOWITZ, E. V. & BROWN, R. B. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. **Critical Clinic Care**. v. 24, p. 421–442, 2008.

GRIFFIN, F. A.; CLASSEN, D. C. Detection of adverse events in surgical patients using the Trigger Tool approach. **Quality & Safety in Health Care**. v. 17, n. 4, p. 253-258. 2008.

GRIFFIN, F. A.; RESAR, R. K. IHI Global Trigger Tool for measuring adverse events. 2nd dn. **IHI Innovation Series white paper**. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement, 2009.

GROSS, C.P. et al. Reporting the recruitment process in clinical trials: who are these patients and how did they get there? **Annals of internal medicine**, v. 137, n. 1, p. 10-16, 2002.

HÄRMARK, L.; VAN GROOTHEEST, A. C. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Heidelberg, v. 64, p. 743-752, 2008.

HARPAZ, R.; CHASE, H. S.; FRIEDMAN, C. Mining multi-item drug adverse effect associations in spontaneous reporting systems. In: **BMC bioinformatics**. V. 11, p. S9, 2010.

Harpaz, R., Perez, H., Chase, H. S., Rabadan, R., Hripcsak, G. and Friedman, C. Biclustering of adverse drug events in the FDA's spontaneous reporting system. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 89, n. 2, p. 243-250, 2011.

HAUBEN, M.; BATE, A. Data mining in pharmacovigilance. **Pharmaceutical Data Mining: Approaches and Applications for Drug Discovery**, v. 6, p. 341, 2009.

HEPLER, Charles D. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 24, n. 11, p. 1491-1498, 2004.

HEPLER, C.D. & STRAND, L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**. v. 47, p.533-43, 1990.

IVAMA, A.M. ET AL. **Atenção farmacêutica no Brasil: trilhando caminhos - relatório 2001-2002**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2002.

KABOLI, P. J. ET AL. Clinical Pharmacists and Inpatient Medical Care. **Archives of internal medicine**. v. 166, n.9, p. 955-964, 2006.

KATZUNG, B. **Basic and Clinical Pharmacology**, 12^a ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

Kohn L, Corrigan J, Donaldson M, editors. **To Err is human: building a safer health system**. Washington, DC: Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine, National Academy Press; 2000.

LAPOINTE, N.M& JOLLIS, J.G. Medication errors in hospitalized cardiovascular patients. **Archives of Internal Medicine**. v. 163, n.1, p. 1461-1466, 2003.

LAPORTE, J. R.; CAPELLÀ, D. El sistema español de farmacovigilância. **Medicina Clínica**, Barcelona, v. 103, n. 9, p. 335-336, 1994.

LASSER, K. E.A.P. et al. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. **Journal of the American Medical Association**. v.287, n.17, p.2215-2220, 2002.

LE GRAND, Intervention research in rational use of drugs: a review. **Health Policy and Planning**. v.14, n.2, p.89-102, 1999.

LEMON, V.; STOCKWELL, D.C. Automated detection of adverse events in children. **Pediatric Clinics of North America**, v. 59, n. 6, p. 1269-1278. 2012.

LEWIS, P et al. Prevalence, Incidence and Nature of Prescribing Errors in Hospital Inpatients A Systematic Review. **Drug Safety**. v. 32, p.379–389, 2009.

LOUÇÃO, S et al. Perfil das reações adversas a medicamentos notificadas em um Hospital Universitário. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**. v. 6, n.3, p. 17–22, 2015.

LOURO.et al. Adverse events to antibiotics in inpatients of a university hospital. **Revista de Saúde Pública**. v.41, n.6, p.1042-1048, 2007.

MARIN, N.; LUIZA, V.L.; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S.; MACHADO-DOS-SANTOS, S. **Assistência farmacêutica para gerentes municipais de saúde**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003. 373p.

MARTÍN, M. T.; CODINA, C.; CARNÉ, X. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. **Medicina Clínica**, v. 118, n.6, p. 205–210, 2003.

MAZZEO, F. ET AL. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic induced adverse events in a university hospital. **Pharmacological Research**. v. 51, n. 3, p. 269-74, 2004.

MEYBOOM, R.H.B. et al. Causal or casual? The role of causality assessment in Pharmacovigilance. **Drug Safety**. v.17.p.374-89, 1997.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Fundação Oswaldo Cruz. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

MODESTO, A. C. F. et al. Pharmacovigilance: Professional Knowledge and Conduct at a Teaching Hospital. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 40, n. 3, p. 401-410, 2016.

MORIMOTO, T. et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. **Quality & Safety in Health Care**. v. 13.p.306-14, 2004.

NEBEKER, J.R.et al. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation and reporting. **Annals of Internal Medicine**. v. 14, p.795-801, 2004.

NICOLAOU, K. C.; MONTAGNON, T. **Molecules that Changed the World**, Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

NUNES, A.M.C. Conceitos básicos de farmacovigilância. **Fundamentos de farmacoepidemiologia**. AG gráfica e Editora Ltda, p.106-126, 2000.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Safety monitoring of medicinal products: the importance of pharmacovigilance**. Genebra, 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **World Alliance for Patient Safety. Forward Programme 2008-2009**. Geneva, Switzerland, 1ª ed. 2008.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **A World Alliance for Safer Health Care. More Than Words: Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety**. Version 1.1. Final Technical Report. January 2009. Geneva (Switzerland): World Health Organization, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: interface entre atenção farmacêutica e farmacovigilância**. Brasília, 2002.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. 35o Encontro Anual do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS. [Internet]. Escritório Regional para as Américas. OPAS/OMS Brasil. [cited 2018 Aug 28]. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=3064:35o-

encontro-anual-do-programa-internacional-de-monitoramento-de-medicamentos-da-oms&Itemid=838>. Acesso em:28 ago. 2018.

PATRICK, G. L.; **An Introduction to Medicinal Chemistry**, Oxford University Press: New York, 2005, cap.16.

PAULINO, E.I. et al. Drug related problems identified by european community pharmacists in patients discharged from hospital. **Pharmacy World & Science**. v. 26. p.353-360, 2004.

PEREIRA, L. R. L.; FREITAS, O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, p. 601-612, 2008.

PEREIRA, L.M. Third generation cephalosporin use in a tertiary hospital in Port of Spain, Trinidad: need for an antibiotic policy. **BMC Infectious Diseases**, v.4, n.59, p.1-7, 2004.

PIRMOHAMED, M. M. P. Adverse drug reactions in hospital inpatients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. **PLoS One**. v. 4, n. 2, p. 11, 2009.

PRIYADHARSINI, R.et al. A study on adverse drug reactions in pediatric patients. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapy**. v.2, n.4, p. 277–280, 2011.

QUINALHA J.V.; CORRER C.J. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v.13, n.3, p.487-499, 2010.

RANG, H.P. et al. **Farmacologia**. 8ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

RIGO, K. G. P.; NISHIYAMA, P. A evolução da farmacovigilância no Brasil. **Acta Scientiarum. Health Science**, Maringá, v. 27, n. 2, p. 131-135, 2005.

RISSATO, M.A.R., et al. Terminologia de incidentes com medicamentos no contexto hospitalar. **Caderno de Saúde Pública**. v.24. n.9. p.1965-1975, 2008.

ROMMERS, M.K.; TEPE-TWIS, I.; GUCHELAAR, H.J. Preventing adverse drug events in hospital practice: an overview. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. v.16, p.1129-1135, 2007.

ROUTLEDGE, Philip. 150 years of pharmacovigilance. **The Lancet**, v. 351, n. 9110, p. 1200-1201, 1998.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 237-263, 1998.

ROZICH, R. D.; HARADEN, C. R.; RESAR, R. K. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. **Quality & Safety in Health Care**, v. 12, n. 3, p. 194-200. 2003.

RUNCIMAN, W. et al. Towards an international classification for patient safety: key concepts and terms. **International Journal for Quality in Health Care.**, v. 21, n. 1, p. 18-26. 2009.

RUTBERG, H.; BORGSTEDT RISBERG, M.; SJÖDAHL, R.; NORDQVIST, P.; VALTER, L., & NILSSON, L. (2014). Characterisations of adverse events detected in a university hospital: A 4-year study using the Global Trigger Tool method. **BMJ Open**, 4(5), e004879

SANTOS, L. et al. Reações adversas a Medicamentos em unidades pediátricas gerais de um Hospital Universitário. **Latin American Journal of Pharmacy**. v. 28, n. 5, p. 695-699, 2009.

SHAKIR, S.A.W. PEM in the UK. **Pharmacovigilance**, v. 2, p. 333-344, 2007.

SHAMNA, M. et al. ORIGINAL ARTICLE A prospective study on Adverse Drug Reactions of antibiotics in a tertiary care hospital. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 4, p. 303-308, 2014.

SIMON, L. S. Pharmacovigilance: towards a better understanding of the benefit to risk ratio. **Annals of the Rheumatic Diseases**. 2002. SPREUX, A.B.B. La pharmacovigilance en pratique. **Transfusion Clinique et Biologique**. v.6, p.254-9, 1999.

SR, A. Adverse drug event monitoring at the Food and Drug administration. **Journal of General Internal Medicine**. v.18, n. 1, p. 57-60, 2003.

STAVREVA, G., et al. Detection of adverse drug reactions to antimicrobial drugs in hospitalized patients. **Trakia Journal of Science**. v.6, n.1, p. 7-9, 2008.

STROM, B. L. What is pharmacoepidemiology. In: STROM, B. L. **Pharmacoepidemiology**. Chichester, 1994. p. 3-13.

TRIPATHI, K.D. Antimicrobial Drugs. **Essentials of Medical Pharmacology**, 6^o ed. Jaypee Brothers. 2007.

UPPSALA MONITORING CENTRE. WHO Programme for International Drug Monitoring. Disponível em: <<https://who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme>>. Acesso em: 28 ago. 2018.

- VAN GROOTHEEST, Kees et al. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 13, n. 7, p. 457-464, 2004.
- VAN MIL, J.W.F. et al. Pharmaceutical care, european developments in concepts, implementation, teaching and research: a review. **Pharmacy World & Science**. v.26. p.303-11, 2004.
- VARALLO, F. R. et al. Confounding Variables and the Performance of Triggers in Detecting Unreported Adverse Drug Reactions. **Clinical Therapeutics**, v. 39, n. 4, p. 686–696, 2017.
- VIEIRA, P.N.; VIEIRA, S.L. V. Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 21, n. 3, 2017.
- VLAHOVIC-PALCEVSKI, V.; MOROVIC, M.; PALCEVSKI, G. Antibiotic utilization at the university hospital after introducing an antibiotic policy. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 56, n. 1, p. 97-101, 2000.
- WALLANDER, M. The way towards adverse event monitoring in clinical trials. **Drug safety**, v. 8, n. 3, p. 251-262, 1993.
- WALS, H.C.; **Antibiotics: Actions, Origins, Resistance**. ASM Press: Washington, 2003.
- WHO - Department of Essential Drugs and Medicines. The Uppsala Monitoring Centre. **The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products**. Geneva; 2002.
- WILHOLM, B. E. et al. Spontaneous reporting systems outside the United States. In: **Pharmacoepidemiology**. John Wiley, New York, 1994. p. 139-156.
- WILSON, A. M.; THABANE, L.; HOLBROOK, A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 57, n. 2, p. 127-134, 2003.
- World Health Organization. **Laboratory-based surveillance of antimicrobial resistance**. Chennai: World Health Organization; 2011.
- ZAHAR, J. R. et al. Audit on antibiotic prescriptions in a department of infectious diseases. **La Presse Médicale**, v. 32, n. 26, p. 1208-1212, 2003.
- ZARIN, D. A.; YOUNG, J. L.; WEST, Joyce C. Challenges to evidence-based medicine. **Social psychiatry and psychiatric epidemiology**, v. 40, n. 1, p. 27-35, 2005.

ZUBIOLI, A. **Profissão farmacêutica. E Agora?** Curitiba: Editora Lovise, 1992.

CAPÍTULO I

USO DE RASTREADORES NA DETECÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM HOSPITAIS: UMA ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS

USO DE RASTREADORES NA DETECÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EM HOSPITAIS: UMA ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS

RESUMO

A Segurança do paciente, atualmente, tem se tornado uma prioridade nos serviços de saúde. Nesse âmbito, eventos adversos aos medicamentos (EAMs) em pacientes internados em hospitais são de interesse crescente. A metodologia *Global Trigger Tool* (GTT) parece ser uma relevante forma de detectar EAMs, com uma sensibilidade de 94% e 100% de especificidade. O presente trabalho avaliou os estudos disponíveis sobre o uso de rastreadores na detecção de eventos adversos a medicamentos nos últimos dez anos. Para tanto, a seleção dos estudos foi realizada por meio de três bases de dados: *Medical Literature and Retrieval System on Line* (MEDLINE/PubMed®) via *National Library of Medicine*, Science Direct e Scopus (Elsevier), resultando em 14 artigos científicos. A apresentação dos artigos incluídos nessa revisão foi distribuída em tabelas, considerando os seguintes pontos: título, autoria, objetivos, metodologia, resultados e conclusão. Os resultados foram discutidos de forma descritiva e em consonância com o objetivo proposto. Os estudos apresentados na presente revisão integrativa, evidenciam que o objetivo primordial da metodologia *Global Trigger Tool* é a melhoria da qualidade da atenção ao paciente, por meio da vigilância dos eventos adversos, sendo necessário maiores trabalhos sobre tal ferramenta visando a segurança do paciente junto ao tratamento medicamentoso.

Palavras-chave: Segurança do paciente. *Global Trigger Tool*. Hospitais.

MEDICATIONS ON HOSPITALS: ANALYSIS OF EVIDENCE

ABSTRACT

Patient Safety has now become a priority in health services. In this context, adverse drug events (ADEs) in hospitalized patients are of growing interest. The Global Trigger Tool (GTT) methodology seems to be a relevant way to detect EAMs, with a sensitivity of 94% and 100% specificity. The present study evaluated the available studies on the use of crawlers in the detection of adverse drug events in the last ten years. To do so, the selection of the studies was done through three databases: Medical Literature and Retrieval System on Line (MEDLINE / PubMed®) via National Library of Medicine, Science Direct and Scopus (Elsevier), resulting in 14 scientific papers. The presentation of the articles included in this review was distributed in tables, considering the following points: title, authorship, objectives, methodology, results and conclusion. The results were discussed in a descriptive way and in line with the proposed objective. The studies presented in the present integrative review show that the primary goal of the Global Trigger Tool methodology is to improve the quality of patient care through the surveillance of adverse events, and more work is needed on this tool aiming at patient safety treatment.

Keywords: Patient safety. Global Trigger Tool. Hospitals.

1 INTRODUÇÃO

A segurança do paciente, tem se tornado uma prioridade nos serviços de saúde. Segundo o documento da Organização Mundial da Saúde, esta é a redução do risco de danos desnecessários associados à assistência em saúde até um mínimo aceitável (WHO, 2009) sendo que este se refere àquilo que é viável diante do conhecimento atual, dos recursos disponíveis e do contexto em que a assistência foi realizada frente ao risco de não tratamento ou outro tratamento (WHO, 2009)

É necessário enfatizar que a segurança do paciente tem seu foco na manutenção da prestação de cuidados seguros envolvendo uma série de processos organizacionais de identificação, gestão e prevenção dos incidentes e eventos adversos. Nesse âmbito, eventos adversos aos medicamentos (EAMs) em pacientes internados em hospitais são de interesse crescente (TINGLE, 2011).

No entanto, as frequências de EAMs identificadas em pacientes hospitalizados são controversas. Um estudo de revisão sistemática identificou 1,7 a 51,8 eventos por 100 internações entre 29 estudos (CANO; ROZENFELD, 2009). A variabilidade nas estimativas pode ser atribuída a diferenças na definição e nas técnicas de captação de EAMs, nas características das populações e nos hábitos de prescrição (CANO; ROZENFELD, 2009, CLASSEN ET AL, 2011).

Diante desse viés, a metodologia *Global Trigger Tool* (GTT) parece ser uma importante forma de detectar EAMs com uma sensibilidade de 94% e 100% de especificidade (CLASSEN et al, 2011). O GTT foi desenvolvido em 2000, pelo *Institute for Healthcare Improvement* (IHI), a fim de identificar eventos adversos (EAs) e medir suas taxas de incidência através de uma avaliação retrospectiva de uma amostra aleatória de registros médicos para encontrar rastreadores e assim identificar potenciais EAs ocorridos ou prestes a ocorrer (INSTITUTE FOR HEALTHCARE IMPROVEMENT, 2009; CANO; ROZENFELD, 2009; NAESSENS ET AL, 2011).

Diante do exposto, é necessário realizar uma revisão da literatura a fim conhecer os estudos disponíveis sobre o uso de rastreadores na detecção de eventos adversos a medicamentos no âmbito da melhoria da qualidade e segurança dos serviços hospitalares prestados ao paciente.

2 METODOLOGIA

2.1 Seleção de critério

Uma revisão sistemática e síntese narrativa foi realizada em adesão à declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analyzes* (PRISMA) (MOHER ET AL, 2009). Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram aqueles publicados em inglês ou espanhol e em total retratação do tema. No entanto, textos não científicos e artigos de revisão foram excluídos. Além disso, estudos que combinaram GTT com outros métodos de farmacovigilância para medir EAMs em pacientes hospitalizados (por exemplo, monitoramento intensivo) sem análise de subgrupo também foram excluídos.

2.2 Extração de dados

Uma lista de verificação guiada pela declaração PRISMA, juntamente com o conhecimento dos autores dos processos de revisão sistemática, ajudou a projetar a ferramenta de abstração de dados. As informações analisadas incluíram: cenário do estudo, método, resultados socioeconômicos e avaliação das fragilidades metodológicas dos estudos selecionados, resultando em tabelas constando os seguintes elementos: título, autoria, objetivos, metodologia, resultados e conclusão.

2.3 Estratégia de busca

Uma revisão sistemática de estudos originais descrevendo a eficácia e segurança do uso de triggers para mensurar EAMs em hospitais foi realizada entre janeiro e março de 2018. As estratégias de identificação e seleção de estudos foram determinadas conforme as recomendações atuais dos editores das bases de dados selecionadas: *Medical Literature and Retrieval System on Line* (MEDLINE/PubMed®) via *National Library of Medicine*, com consulta do *Medical Subject Headings* (MeSH); Science Direct e Scopus (Elsevier),

Para construção da questão de pesquisa e elaboração da estratégia de busca, utilizou-se a metodologia Problema, Interesse e Contexto (PICO) para pesquisas não clínicas (STONE, 2002) delimitando-se a questão: “Quais as evidências da mensuração de eventos adversas a medicamentos por meio da metodologia *Global Trigger Tool* no âmbito da melhoria da qualidade e segurança dos serviços hospitalares prestados ao paciente? ”. Os termos de busca selecionados estão descritos no Quadro 1.

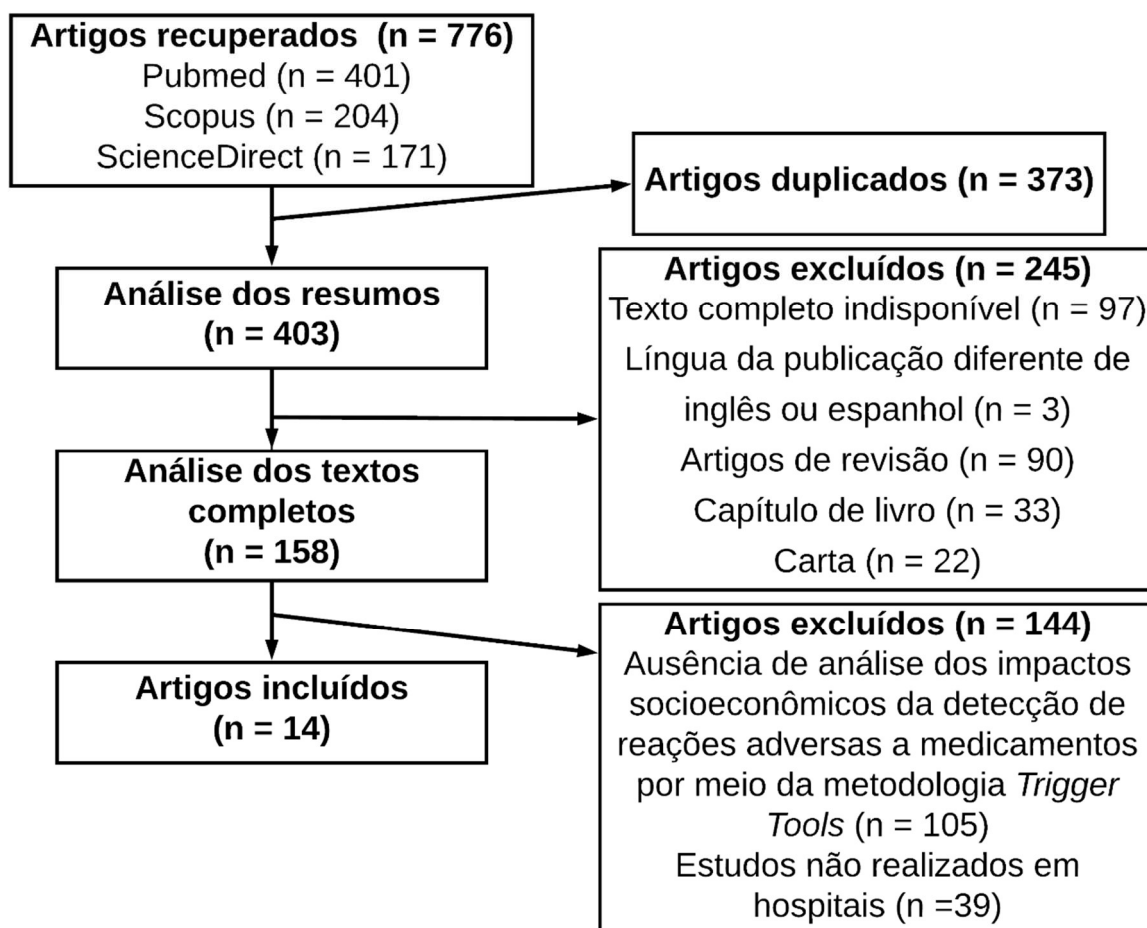
Quadro 1 - Definição dos elementos Problema, Interesse e Contexto e distribuição dos termos de busca.

Problema (P): Reações adversas a medicamentos	Interesse (I): Métodos para obtenção de resultados	Contexto (Co): Hospitais
<i>Drugs</i>	<i>Pharmacovigilance</i>	<i>Hospitals</i>
<i>Pharmacotherapy</i>	<i>Detección</i>	<i>Inpatients</i>
<i>Adverse Drug Events</i>	<i>Trigger Tool</i>	<i>Hospitalized patients</i>
<i>Adverse Drug Reactions</i>	<i>Triggers</i>	

3 RESULTADOS

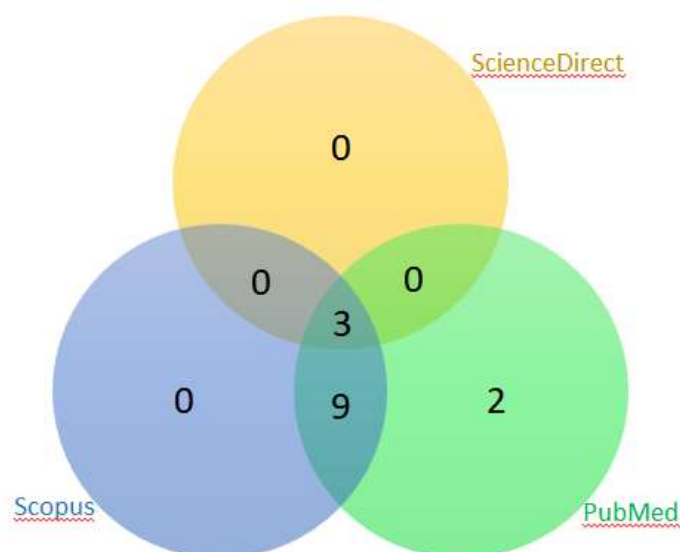
Conectores booleanos foram usados conforme apropriado e a seleção dos artigos foi realizada por dois autores para garantir os critérios de elegibilidade. Foi seguido a ordem sequencial da figura 1 para seleção final dos artigos.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos



Além disso, a distribuição dos artigos selecionados em cada base de dados é ilustrada na Figura 2.

Figura 2 – Diagrama com a distribuição dos artigos selecionados na revisão integrativa por base de dados

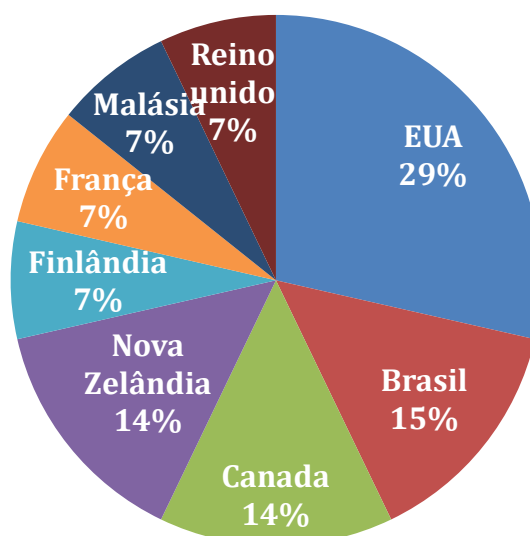


Fonte: Banco de dados da pesquisa, 2018.

3.1 Características dos estudos incluídos

Os ensaios foram realizados entre 2008 e 2018 nos EUA (4 publicações), Brasil (2 publicações), Canadá (2 publicações), Nova Zelândia (2 publicações), Reino Unido (1 publicação), Finlândia (1 publicação), França (1 publicação) e Malásia (1 publicação) e estão representados na Figura 3.

Figura 3: Distribuição amostral dos estudos científicos quanto aos países de realização.



Fonte: Banco de dados da pesquisa, 2018.

Os 14 artigos científicos atenderam aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos e foram distribuídos em tabelas para uma melhor apresentação e compreensão da temática. A Tabela 1 resultou na síntese dos artigos selecionados com a temática referente à eficácia e segurança do uso das *triggers tools* para detectar Eventos Adversos aos Medicamentos em unidades clínicas, de acordo com o cálculo do VPP na amostra. Enquanto a tabela 2 relata a Síntese dos artigos selecionados referentes à caracterização de danos causados por medicamentos identificados por *triggers*. Já a Tabela 2, por sua vez, mostra a síntese dos artigos selecionados referentes ao uso do GTT comparado ao sistema de notificação voluntária na detecção de EAMs. As Tabelas 1, 2 e 3 foram confeccionadas de acordo com título, objetivos, metodologia, resultados, conclusão e autoria, nas três bases de dados.

Tabela 1 - Síntese dos artigos selecionados referentes à eficácia e segurança do uso das triggers para detectar Eventos Adversos aos Medicamentos em unidades clínicas

Título	Autoria	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusão
Evaluation of an Automated Surveillance System Using Trigger Alerts to Prevent Adverse Drug in the Intensive Care Unit	(DiPoto et al 2015)	Analisar desempenho de triggers em situações críticas	Estudo de coorte retrospectivo	VPP = 0,66	O uso de rastreadores é uma estratégia eficaz para identificar EAMs em UTI
Performance of trigger tools in identifying adverse drug events in emergency department patients: a validation study	(Karpov et al, 2016)	Analisar desempenho de triggers em situações de emergência	Estudo prospectivo transversal	VPP = 82,8% Sensibilidade = 2,6%	A dependência desses métodos para detectar EAMs poderá levar a estimativas tendenciosas.
Improvement in the detection of adverse drug events by the use of electronic health and prescription records: An evaluation	(Nwulu et al 2012)	Analisar desempenho de 2 gatilhos propostos pelo IHI em hospitais públicos	Revisão retrospectiva aleatória transversal de prontuários	INR ≥ 6 /VPP = 38% naloxona/VPP = 91%	Os gatilhos podem ser utilizados para detectar EAMs

of two trigger tools

Identifying causes of adverse events detected by an automated trigger tool through in-depth analysis	(Muething et al, 2008)	Descrever desempenho de triggers em um centro médico pediátrico	Revisão retrospectiva aleatória transversal de prontuários	VPP = 60%	Triggers, podem identificar causas associadas aos EAMs
Evaluating iatrogenic prescribing: Development of an oncology-focused trigger tool	(Hébert et al, 2015)	Detectar EAMs e caracterizá-los em um hospital oncológico aplicando GTT	Revisão retrospectiva aleatória transversal de prontuários	VPP = 20,7%	O estudo apresentou <i>bbos</i> fatores-chave necessários para adaptar o GTT a oncologia.

Legenda: EAMs = Eventos Adversos a Medicamentos; VPP = Valor Preditivo Positivo; INR= *Index Normalized Ratio*, GTT = *Global Trigger Tool*.

Tabela 2 - Síntese dos artigos selecionados referentes à caracterização de danos causados por medicamentos identificados por *triggers*

Título	Autoria	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusão
Medication-related patient harm in New Zealand hospitals	(Robb et al, 2017)	Identificar padrões de danos relacionados à medicamentos em hospitais por GTT	Revisão aleatória transversal de prontuários	retrospectiva de 28% dos pacientes = ≥ 1 EAMs (E-I)	EAMs foram identificados em todos os níveis de gravidade.
The Adverse Drug Event Collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm	(Seddon et al, 2013)	Avaliar EAMs em 3 hospitais	Revisão aleatória transversal de prontuários	retrospectiva de 353 EAMs: 94,5% EAMs (E e F)	GTT fornece uma medida padronizada de danos

Patient-specific risk factors of adverse drug events in adult inpatients – evidence detected using the Global Trigger Tool method	(Härkäne n et al, 2014)	Identificar prevalência gravidade EAMs hospitalais	a e de em	Revisão aleatória de prontuários	retrospectiva transversal de	180 h EAMs: 71,1% (E); 21,1% (F), 5.6% (H)	O risco de EAMs aumentou com a hospitalização prolongada do paciente, a polifarmácia e a morbidade.
A retrospective study on the incidences of adverse drug events and analysis of the contributing trigger factors	(Sam et al, 2015)	Identificar EAMs, utilizando GTT.		Revisão aleatória de prontuários	retrospectiva transversal de	60 EAMs.	GTT pode ser usado para identificar número EAMs.
Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil	(Giordan i et al, 2014)	Avaliar incidência EAMs caracterizá-los em hospital universitário	a de e em	Revisão aleatória de prontuários	retrospectiva transversal de	44 EAMs: 84,1% (E), 9,1% (F), 6,8% (H)	O aumento do número de drogas prescritas e maior período de hospitalização parecem favorecer a ocorrência de EAMs.

Using a Trigger Tool to Assess Adverse Drug Events in a Children's Rehabilitation Hospital	(Bursh, 2011)	Analisar danos associados a EAMs em hospitais de reabilitação pediátrica	Revisão aleatória transversal de prontuários	retrospectiva de	17 EAMs: todos E	Gravidade dos EAMs em reabilitação pediátrica podem orientar o monitoramento de cuidados
Measuring Adverse Drug Events on Hospital Medicine Units with the Institute for Healthcare Improvement Trigger Tool: A Chart Review	(Lau: Kirkwood, 2014)	Analisar a incidência e gravidade de EAMs em hospital	Revisão aleatória transversal de prontuários	retrospectiva de	15 EAMS: 13 E ou F	A incidência de 7% de EAMs resultou em intervenções adicionais prolongamento da internação hospitalar dos pacientes.

Legenda: EAMs = Eventos Adversos a Medicamentos; GTT = *Global Trigger Tool*

Tabela 3: Síntese dos artigos seleccionados referentes ao uso do GTT comparado ao sistema de notificação voluntária na detecção de EAMs

Nome	Autoria	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusão
Adverse Drug Event Detection in Pediatric Oncology and Hematology Patients: Using Medication Triggers to Identify Patient Harm in a Specialized Pediatric Patient Population	(Call et al, 2014)	Investigar o uso de GTT comparado ao sistema de notificação voluntária para a detecção de EAMs em um hospital pediátrico	Revisão retrospectiva aleatória transversal de prontuários	Vinte e um (64%) EAMs foram evitáveis, dos quais somente 3 foram relatados através do sistema de notificação voluntário.	A ferramenta GTT detectou alguns eventos que não foi voluntariamente relatado.
Confounding Variables and the Performance of Triggers in Detecting Unreported Adverse Drug Reactions	(Varallo et al, 2017)	Analisar o desempenho de triggers em detectar EAMs comparado ao sistema de notificação voluntária e suas variáveis causais.	Estudo transversal de 6 meses foi conduzido em um hospital público sendo a coleta foi realizada em 2 etapas: (1) triagem de pacientes para identificar RAMs com 9 triggers e (2) realização da avaliação de causalidade.	Gatilhos contribuíram para aumentar a detecção de RAMs em 10,5%, pois somente 1 de 356 RAMs foi relatado pelos profissionais de saúde.	O uso de triggers contribui para a detecção de RAMs subnotificadas por profissionais de saúde.

4 DISCUSSÃO

4.1 A importância de prática baseada em evidências científicas

A Prática Baseada em Evidências (PBE) é um processo de descoberta, avaliação e aplicação de evidências científicas para o tratamento e gerenciamento da saúde (MUIR-GRAY, 2004; ANTES et. al., 1999). Assim, os estudos que adotam o método de pesquisa integrativa agregam conhecimentos previamente construídos e podem colaborar para consolidar saberes e oferecer elementos para a elaboração de intervenções. Além disso, podem favorecer a incorporação e a aplicabilidade de práticas ainda pouco empreendidas. A PBE enfatiza o uso de pesquisas para guiar as tomadas de decisão clínica e pode ser definida como o uso consciente, explícito e criterioso de informações derivadas de pesquisas para a aplicação eficaz de um método (SACKETT et al., 2003; MUIR-GRAY, 2004; ANTES et al., 1999).

4.2 Uso de rastreadores para detecção de eventos adversos a medicamentos - eficácia e segurança de *triggers tools*

O uso de *triggers*, traduzido do inglês como *rastreadores*, tem sido um dos métodos mais populares na identificação de eventos adversos, sendo estes definidos como um dado presente no prontuário do paciente que sinaliza para um evento adverso que ocorreu ou poderia ter ocorrido. O rastreador pode ser um medicamento, parâmetros laboratoriais fora dos valores de referência ou a descrição de sinais e sintomas que refletem o estado de saúde do paciente. Por exemplo, a administração de Naloxona é um rastreador para um EAM decorrente do uso excessivo de opioides, que pode ter gerado um quadro de depressão respiratória (GRIFFIN; RESAR, 2009; LEMON; STOCKWELL, 2012).

Estudos mostram que a decisão clínica tendo como suporte o uso de alertas baseados em *triggers* resulta em uma taxa de detecção de EAM em tempo eficiente e de forma pouco onerosa (ROZISH et al, 2003).

Além disso, a escassa disponibilidade de tempo dos profissionais envolvidos na avaliação dos prontuários, especialmente para encontrar um horário comum para a reunião de consenso, sugere a necessidade de se buscar alternativas como a coleta automática utilizando *triggers* (ARRIECHE, 2014).

Classen (1991) descreveu o uso de monitoramento de EAMs usando programas de computador escritos no hospital no início dos anos 90. Enquanto sua metodologia destacou um método mais rápido de triagem de EAMs de uma maneira que poderia ser usada para

prevenir o dano do paciente através de revisão de caso retrospectiva, considerou-se caro o investimento necessário em tal tecnologia para o sucesso da aplicação da ferramenta (ROZISH et al, 2003).

O *Institute of Healthcare Improvement* (IHI) nos EUA simplificou o processo retrospectivo de revisão de prontuários manuais e desenvolveu a *Global Trigger Tool* (GTT) para monitorar as taxas de eventos adversos de forma que fosse fácil em hospitais, com ou sem registros informatizados (GRIFFIN; RESAR, 2009).

Os artigos dispostos na Tabela 1 evidenciam que análise dos registros médicos de pacientes utilizando gatilhos para detecção de eventos adversos a medicamentos resultaram na identificação precoce de EAMs de forma eficaz e segura,, concluindo que o uso de triggers pode melhorar a detecção de EAMs e potencialmente levar a métodos para evitá-los.

Esta abordagem preventiva do GTT se concentra na identificação de EAMs antes da ocorrência de dano ao paciente. Tal método é recomendado pela *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) para detecção precoce de EAMs e medição de danos nos hospitais por causa de sua alta confiabilidade intra-avaliador, além da excelente sensibilidade e especificidade (SHAREK, 2012).

4.3 Valor preditivo positivo (VPP)

Ao avaliar a viabilidade ou o sucesso de um programa de triagem, é necessário considerar os valores preditivos positivos e negativos. O valor preditivo positivo é a probabilidade de que os sujeitos com um teste de triagem positivo realmente tenham a característica (verdadeiros positivos) enquanto valor preditivo negativo é a probabilidade de os indivíduos com um teste de triagem negativa realmente não terem a característica (verdadeiro negativos) (KANE-GILL et al, 2009).

Os estudos (Tabela 1) encontraram valores considerados satisfatórios de VPP para detecção de eventos adversos a medicamentos em pacientes. Para calcular o VPP para cada gatilho relacionado a um EAM, dividiu-se o número de vezes que um sinal foi disparado e a correlação com um medicamento foi confirmada (ou seja, o número de verdadeiros positivos) pelo número de vezes que o sinal disparou com ou sem correlação com um medicamento (ou seja, a soma de verdadeiros positivos e falsos positivos). Esses resultados sugerem que o uso de rastreadores é uma estratégia eficaz em termos de desempenho para identificar EAMs.

No entanto, é importante considerar que existe uma grande variação nos VPPs para rastreadores individuais. Em seu estudo, Kenneley et al (2013) observaram que os VPPs para os gatilhos individuais variaram de 0 a 100%. Da mesma forma, os VPPs para rastreadores

individuais foram encontrados por Naessens et al (2011) e variaram de 26% para 80%. No tocante às unidades pediátricas, os VPPs dos gatilhos individuais foram registrados por Matlow et al (2011), sendo de 0 a 88%.

4.4 Uso da ferramenta *global trigger tool* (GTT) na detecção da taxa de eventos adversos a medicamentos e suas características

Diversos estudos usam ferramentas de gatilho (GTT e variantes relacionadas) para estimar a taxa de eventos adversos a medicamentos (EAMs) e reações adversas a medicamentos (RAMs) em hospitais e clínicas. Uma RAM é um resultado adverso que pode ser atribuído a alguma ação inesperada de um medicamento, enquanto um EAM é um resultado adverso que ocorre enquanto um paciente está tomando um medicamento, mas não é necessariamente atribuível a ele (SCHADE et al, 2006).

Assim, os EAMs podem ser considerados como o agrupamento maior e as RAMs são o subconjunto de EAMs com uma ligação causal a um medicamento. As RAMs provavelmente contribuem substancialmente para a incidência de EAMs e seus relatos estão intimamente vinculados (SCHADE et al, 2006).

Nessa revisão, metade (7/14, 50%) (Tabela 2) dos estudos apresenta a medição da taxa de EAMs como razão para realizar a pesquisa. Os sete estudos apresentados na Tabela 2 apontam estimativas da taxa de EAMs detectados a partir da metodologia GTT por 100 admissões hospitalares considerando a duração da pesquisa. Uma meta-análise de estudos observacionais apresentou estimativas de EAM de acordo com o método de identificação de eventos adversos (MARTINS et al, 2014).

Comparar as taxas de EAM entre distintos hospitais é algo desafiador, uma vez que as estimativas podem ser afetadas por inúmeras variáveis, tais como distintas técnicas de identificação dos eventos, o perfil dos pacientes estudados e características dos serviços. Além do mais, determinar a ocorrência de eventos adversos em ambientes hospitalares é uma tarefa complexa, o evento pode confundir-se à doença, e pode ser causado por diversos fatores, incluindo respostas específicas de cada paciente, perfil farmacocinético do medicamento ou erro de medicação.

Quanto ao tipo de internação, aquelas com caráter de urgência/emergência parecem ter maior probabilidade de apresentar um evento adverso a medicamentos em relação às internações eletivas, assim como os pacientes que apresentaram ao menos uma comorbidade, em relação aos que não tinham comorbidades relatadas. As diferenças levantam a hipótese de que pacientes com quadro clínico de maior complexidade tenham maior probabilidade de

apresentarem complicações no cuidado e maior propensão a desenvolverem EAM, entretanto esta associação precisa de análises complementares para ser melhor compreendida.

A conexão entre os grupos identificados e os fatores específicos do paciente foi estudada por Härkänen et al (2014) (tabela 2). Aumento do prazo de hospitalização, aumento do número de medicamentos, pacientes com doenças cardiovasculares e diagnósticos múltiplos foram, todos correlacionados positivamente com EAMs. As descobertas são bastante semelhantes aos estudos anteriores que utilizaram métodos diferentes.

Kennerly et al. (2013) e Hwang et al. (2014) descobriram que os EAMs se correlacionam positivamente com o aumento do tempo de permanência no hospital. Seynaeve et al. (2011) detectaram uma correlação positiva entre EAMs e gravidade da doença dos pacientes. Já Boer et al (2013) descobriram que os fatores de risco para EAMs incluem uma idade de mais de 65 anos e comorbidade cardiovascular. Kongkaew et al. (2013) observaram que receber mais de cinco drogas e pacientes com mais de 65 anos correlacionaram-se com o aumento de eventos adversos a medicamentos. A associação entre pacientes com doenças coronarianas poderia ser explicada em parte devido ao uso comum de drogas cardiovasculares, anti-hipertensivos, antitrombóticos e diuréticos que causam diferentes EAMs.

4.5 Padrões de danos relacionados a medicamentos identificados

Quanto à gravidade dos EAMs dos estudos selecionados, o dano resultante foi categorizado usando um índice modificado desenvolvido pelo *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NATIONAL COORDINATING COUNCIL FOR MEDICATION ERROR REPORTING AND PREVENTION, 1998) em 7/14 estudos (50%). As categorias A-D são erros que não causam danos e não são considerados no GTT. As categorias E-I incluem os danos causados por erros de medicação e reações adversas a medicamentos:

Categoria E - Dano temporário ao paciente e intervenção necessária

Categoria F - Dano temporário ao paciente e necessidade de hospitalização inicial ou prolongada

Categoria G - Dano permanente ao paciente

Categoria H - Intervenção necessária para sustentar a vida

Categoria I - Morte do paciente

Para Seddon et al (2013), os EAMs mais comuns foram nas categorias menos severas

de danos (E e F), com um total de 94,5%. Já para o estudo de Robb et al (2017) os EAMs ocorreram, em todos os níveis de gravidade (E-I), os tipos mais comuns foram constipação, hipotensão e sangramento. Giordani et al (2014) identificou que os EAMs mais frequentes foram erupções cutâneas, náuseas e vômitos (categoria E). Além disso, em um hospital de reabilitação pediátrica foi detectado que a maioria dos EAMs ocorridos durante o estudo pertenciam à categoria E (Bursh, 2011). Diarréia, erupção cutânea, vômitos e neutropenia foram a maioria dos EAMs (13/15) classificados como NCC MERP Class E ou F segundo LAu (2014). Bem como no estudo de Call (2015), a maioria dos EAMs era um dano da categoria E (dano temporário). E, finalmente Härkänen et al, (2014) identificaram resultados semelhantes.

4.6 Uso do *Global Trigger Tool* comparado ao sistema de notificação voluntária na detecção de EAMS

Múltiplos métodos de detecção de eventos adversos são necessários para identificar de forma confiável e completa erros de medicação e EAMs em todas as fases do uso de medicamentos. Os quatro métodos principais de detecção de eventos são notificações voluntárias de eventos (incidentes), monitorização direta, revisão de registros e ferramentas de gatilho. Esses métodos detectam mais eventos adversos quando usados em combinação do que se utilizados sozinho.

No entanto, os custos de tempo e trabalho da monitorização direta e extensa revisão de registros limitam sua utilidade para o monitoramento contínuo de eventos adversos. Embora a notificação voluntária de incidentes seja amplamente utilizada e possa identificar clinicamente eventos significativos, a subnotificação é um desafio comum desse método (HAZELL; SHAKIR, 2006).

Call et al (2014) identificou que vinte e um (64%) dos EAMs foram evitáveis, três dos quais foram relatados através do sistema de notificação voluntário. Em adição, Varallo et al (2017) relataram que somente um de 356 RAMs foi relatado pelos profissionais de saúde.

Uma revisão sistemática encontrou que apenas 6% das reações adversas a medicamentos (RAMs) são relatadas espontaneamente (HAZELL; SHAKIR, 2006). Essa taxa é uma pequena porcentagem do dano experimentado pelos pacientes e não é representativa das possibilidades totais de ocorrência de dano induzido por medicamentos (KIBRIDGE; CLASSEN, 2006).

O método da notificação espontânea depende da motivação dos profissionais de saúde (PAL al, 2013) e de informações precisas sobre os pacientes (YUNET al, 2012;

GERRITSENET al, 2011). Diante disso, várias estratégias foram desenvolvidas para melhorar a detecção de eventos adversos a medicamentos (CALLET, 2014; ROZISHET, 2003). Uma abordagem, o uso de gatilhos, mostrou-se promissora na melhoria da identificação de problemas de segurança de medicamentos. Classen et al (2011) em seu estudo observaram que o uso da ferramenta *Global Trigger Tool* aumentou a detecção de EAMs em 10 vezes.

Na Tabela 3, observa-se que, no estudo de Varalloet al (2017), gatilhos contribuíram para aumentar a detecção de 10,5%, pois somente 1 de 356 RAMs foi relatada pelos profissionais de saúde, indicando a eficácia da metodologia em relação ao sistema de notificação espontânea.

5 CONCLUSÃO

Os estudos evidenciam que o objetivo primordial da metodologia *Global Trigger Tool* é a melhoria da qualidade da atenção ao paciente por meio da vigilância dos eventos adversos, do acompanhamento das estimativas ao longo do tempo e do efeito da implantação das intervenções para reduzir os danos provocados pelos medicamentos em cada unidade assistencial.

A ferramenta de gatilho se mostrou importante na identificação rápida de Eventos Adversos a Medicamentos, inclusive no início da farmacoterapia. Essa abordagem pode resultar em ferramentas de gatilho que assumam funções de suporte de decisão clínica (por exemplo, alertas de intervalos de doses, alertas de interações medicamentosas, entre outras). No entanto, ainda existe um grande desafio da incorporação da *Global Trigger Tool* à clínica; rastreadores com alto Valor Preditivo Positivo para identificar Eventos Adversos a Medicamentos na população desejada são essenciais para a implementação da *Global Trigger Tool* na vigilância de medicamentos.

REFERÊNCIAS

ANTES, G.; GALANDI, D.; BOUILLON, B. What is evidence-based medicine? *Langenbeck's archives of surgery*, v. 384, n. 5, p. 409-416, 1999.

ARRIECHE, M.F. O uso do Global Trigger Tool para rastrear os eventos adversos em uma unidade de internação pediátrica. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Unidade Acadêmica de Pesquisa e Pós-graduação, Universidade do Vale do Rio dos Sinos. Porto Alegre, 2014.

BATES, DW; EVANS, RS; MURFF, H; STETSON, PD; PIZZIFERRI, L; HRIPCSAK, G. Detecting adverse events using information technology. *Journal of the American Medical Informatics Association*. v. 10, p. 115–128, 2003.

BOER, M; BOEKER, EB; RAMRATTAN, MA; KIEWIET, JJ; DIJKGRAAF, MG; BOERMEESTER, M; LIE-A-HUEN, L. Adverse drug events in surgical patients: an observational multicentre study. *International Journal of Clinical Pharmacy* 35, 744–752, 2013.

BURCH, K. J. Using a Trigger Tool to Assess Adverse Drug Events in a Children's Rehabilitation Hospital. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. v. 16, n. 3, 2011.

CALL, R. J. et al. Adverse Drug Event Detection in Pediatric Oncology and Hematology Patients: Using Medication Triggers to Identify Patient Harm in a Specialized Pediatric Patient Population. *The Journal of Pediatrics*. v. 165, n. 3, p. 447 – 452, 2014.

CANO, F.G.; ROZENFELD, S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Caderno de Saúde Pública*. v. 25, n. 3, p. S360-72, 2009.

CLASSEN, DC; PESTOTNIK, SL; EVANS, RS; BURKE, JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *Journal of the American Medical Informatics Association*. v. 266, p.2847–2851. 1991.

CLASSEN, DC; RESAR, R; GRIFFIN, F et al. “Global trigger tool” shows that adverse events in hospitals maybe ten times greater than previously measured. *Health Affairs (Millwood)*. v. 30 p. 581-589, 2011.

COHEN, MM; KIMMEL, NL; BENAGE, MK; COX, MJ; SANDERS, N; SPENCE, D, et al. Medication safety program reduces adverse drug events in a community hospital. *Quality & Safety in Health Care*. v. 14, p. 169-174, 2005.

DIPOTO, J. P.; BUCKLEY, M. S.; KANE-GILL, S. L. Evaluation of an Automated Surveillance System Using Trigger Alerts to Prevent Adverse Drug Events in the Intensive Care Unit and General Ward. *Drug Safety*. v. 38. p. 311–317, 2015.

FRANKLIN, BD; BIRCH, S; SCHACHTER, M; BARBER, N. Testing a trigger tool as a method of detecting harm from medication errors in a UK hospital: a pilot study. *International Journal of Pharmacy Practice*. 18, p. 305-311. 2010.

GERRITSEN, R; FADDEGON, H; DIKERS, F et al. Effective nesso pharmacovigilance training of general practitioners: a retrospective cohort study in the Netherlands comparing

two methods. **Drug Safety**. v. 34, p. 755–762, 2011.

GIORDANI, F. et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais : aplicação e desempenho de rastreadores. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 15, n. 3, p. 455–467, 2012.

GIORDANI, F.; ROZENFELD, S.; MARTINS, M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. **BMC. Pharmacology and Toxicology**. v.15. n. 71. p. 1–8, 2014.

GRIFFIN, F. A.; RESAR, R. K. **IHI Global Trigger Tool for measuring adverse events**. 2nd dn. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement, 2009.

HAZELL L; SHAKIR SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. **Drug Safety**. v. 29:385–396, 2006.

HÉRBER, G. et al. Evaluating iatrogenic prescribing: Development of an oncology-focused trigger tool. **European Journal of Cancer**. v..51. p. 427–435, 2015.

HWANG JI; CHIN HJ; CHANG YS. Characteristics associated with the occurrence of adverse events: a retrospective medical record review using the Global Trigger Tool in a fully digitalized hospital in tertiary teaching Korea. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**. v. 20, 27–35, 2014.

HÄRNÄKEWN, M et al. Patient-specific risk factors of adverse drug events in adult inpatients – evidence detected using the Global Trigger Tool method. **Journal of Clinical Nursing**. v. 24. p. 582–591, 2014.

KANE-GILL, SL; BELLAMY, CJ; VERRICO, MM; HANDLER, SM; WEBER, RJ. Evaluating the positive predictive values of antidote signals to detect potential adverse drug reactions (ADRs) in the medical intensive care unit (ICU). **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. v. 18. n 11. p.85–91, 2009.

KENNELEY, DA; SALDANA, M; KUDYAKOV, R, et. al. Naessens. **Journal of Patient Safety**. v. 9, 87–95, 2013

KILBRIDGE, PM; CLASSEN, DC. Automated surveillance for adverse events in hospitalized patients: back to the future. **Quality & Safety in Health Care**. v. 15, p. 148–149, 2006.

KONGKAEW Aa C; HANN, M; MANDAL, J; WILLIAMS, SD; METCALFE, D; NOYCE, PR; ASHCROFT, DM. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. **Pharmacotherapy**. v. 33, 827–837, 2013.

LAU, I.; KIRKWOOD, A. Measuring Adverse Drug Events on Hospital Medicine Units with the Institute for Healthcare Improvement Trigger Tool: A Chart. Review. **Canadian Journal of Public Health**. v. 67, n. 6, p. 423–428, 2014.

LEMON, V.; STOCKWELL, D.C. Automated detection of adverse events in children. **Pediatric Clinics of North America**. v. 59, n. 6, p. 1269-1278, 2012.

MARTINS, AC; GIORDANI, F; ROZENFELD, S. Adverse drug events among adult inpatients: a meta-analysis of observational studies. **Journal of Clinical Pharmacy Therapeutics**. v. 39:609–620, 2014.

MATLOW, AG; CRONIN, CMG; FLINTOFT, V et al. Description of the development and validation of the Canadian paediatric trigger tool. **BMJ Quality and Safety**. v 20. p. 416–423, 2011.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLOS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.

MUETHING, S. E. et al. Identifying causes of adverse events detected by an automated trigger tool through in-depth analysis. **BMJ Quality & Safety**, v. 19, n. 5, p. 435-439, 2010.

MUIR-GRAY, JA. **Evidence-based healthcare**. Edinburgh: Churchill, 2004.

NAESSENS, JM; O'BYRNE, TJ; JOHNSON, MG. Measuring hospital adverse events: Assessing inter-rater reliability and trigger performance of the Global Trigger Tool. **International Journal for Quality in Health Care**. v. 22. p. 266–274, 2011.

National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. **What is a medication error?** Rockville, MD. Disponível em: <www.nccmerp.org>.

NWULU, U.; NIRANTHARAKUMAR, K.; COLEMAN, J. J. Improvement in the detection of adverse drug events by the use of electronic health and prescription records: an evaluation of two trigger tools. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 69. p. 255–259, 2013.

PAL, SN; DUNCOMBE, C; FALZON, D; OLSSON, S. WHO strategy for collecting safety data in public health programmes: complementing spontaneous reporting systems. **Drug Safety**. v. 36, p. 75–81, 2013.

ROBB, G. et al. Medication-related patient harm in New Zealand hospitals. **The new zealand medical journal**. v. 130, n. 1460, p. 21–33, 2017.

ROZICH, JD; HARADEN, CR; RESAR, RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. **Quality & Safety in Health Care**. v. 12, p. 194–200, 2003.

SACKETT, DL; STRAUS, SE; RICHARDSON, WS; ROSENBERG, W; HAYNES, RB. **Medicina baseada em evidências**. 2ª ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2003.

SAM A. T.; JESSICA, L. L. L.; PARASURAMAN, S. A retrospective study on the incidences of adverse drug events and analysis of the contributing trigger factors. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**. v. 6, n. 2, p. 64–68, 2015.

SCHADE, CP; HANNAH, K; RUDDICK, P, et al. Improving self-reporting of adverse drug events in a West Virginia hospital. **American Journal of Medicine Quality**. v. 21, p. 335–341, 2006.

SEDDON, M. E. et al. The Adverse Drug Event Collaborative: a joint venture to measure medication-related patient harm. **The new zealand medical journal**. v. 126, n. 1368, p. 9–21, 2013.

SEYNAEVE, S. et al. Adverse drug events in intensive care units: a cross-sectional study of prevalence and risk factors. **American Journal of Critical Care**, v. 20, n. 6, p. e131-e140, 2011.

SHAREK, PJ. The emergence of the trigger tool as the premier measurement strategy of patient safety. **Agency for Healthcare Research and Quality (Morbidity and Mortality Rounds on the Web)**. v. 5, p. 1-7, 2012.

STONE, P. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. **Nursing Research**, v. 15, n. 3, p. 197-198, 2002.

TINGLE, J. The WHO patient safety curriculum guide. **British Journal of Nursing**. v. 20, p. 1456-7, 2011.

VARALLO, F. R. et al. Confounding Variables and the Performance of Triggers in Detecting Unreported Adverse Drug Reactions. **Clinical Therapeutics**, v. 39, n. 4, p. 686-696, 2017.

World Health Organization. World alliance for patient safety, taxonomy: the conceptual framework for the international classification for patient safety - final technical report. Geneva, 2009.

YUN IS; KOO MJ; PARK EH et al. A comparison of active surveillance programs including a spontaneous reporting model for pharmacovigilance of adverse drug events in a hospital. **The Korean Journal of Internal Medicine**. p. 27:443-450, 2012.

CAPÍTULO II

USO DE *TRIGGER TOOLS* NA DETERMINAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A ANTIMICROBIANOS

USO DE *TRIGGER TOOLS* NA DETERMINAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A ANTIMICROBIANOS

RESUMO

As reações adversas a medicamentos (RAM) são uma das principais causas de morbidade, mortalidade e de internação hospitalar, sendo o uso de antimicrobianos uma das causas principais de RAM. O presente estudo tem por objetivo identificar e analisar a incidência das reações adversas a antibióticos em pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, utilizando uma ferramenta adaptada ao *Global Trigger Tool* (GTT). Assim, foi realizado um estudo transversal e retrospectivo utilizando o Aplicativo para Gestão de Hospitais Universitários (AGHU) para selecionar os prontuários dos pacientes. A população do estudo foi composta por pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, com pelo menos 18 anos de idade submetidos à terapia com antimicrobianos, exceto aqueles em antibioticoterapia profilática, sendo seus prontuários analisados quanto à existência de no mínimo um dos medicamentos da lista de *triggers*. As variáveis do estudo foram: características sócio demográficas, diagnóstico da doença de base, classe de antimicrobianos responsável pelas RAMs detectadas, sendo considerado o tipo e a casualidade da reação. O desempenho dos rastreadores propostos também foi avaliado. 655 prontuários (95% IC \pm 2,82) foram considerados para análise, sendo encontrados 68 RAMs e 250 *triggers*. Teste Qui-quadrado mostrou associação significativamente estatística (95% IC $p < 0.005$) na variável faixa etária entre os grupos com e sem reação e doenças do aparelho respiratória e circulatórias foram os principais diagnósticos envolvidos com o desenvolvimento de RAM. Os glicopeptídeos foi a classe de antibióticos com maior número de reações adversas (32,35%), seguida de betalactâmicos (penicilinas + cefalosporinas + carbapenêmicos) (26,47%), sendo RAMs do tipo A em 82,35% dos tratamentos e do tipo B em 17,64%. Segundo algoritmo de Naranjo, 88,23% destas RAM foram classificadas como possíveis e 11,77% prováveis. Além disso, um valor preditivo positivo de 0,8 foi obtido para o gatilho de loratadina. Conclui-se que a ferramenta adaptada utilizada neste trabalho é método ativo de farmacovigilância e promove o conhecimento, a avaliação e a compreensão dos eventos adversos a antimicrobianos padronizados na instituição, contribuindo com o direcionamento das intervenções para reduzir os danos ao paciente.

Palavras-chave: Antibioticoterapia. *Global Trigger Tool*. Farmacovigilância.

ABSTRACT

Adverse drug reactions (ADRs) are one of the main causes of morbidity, mortality and hospitalization, with the use of antimicrobials being one of the main causes of ADR. The present study aims to identify and analyze the incidence of adverse reactions to antibiotics in patients hospitalized at the University Hospital of the Federal University of Piauí, using a tool adapted to the Global Trigger Tool (GTT). Thus, a transversal and retrospective study was carried out using the University Hospitals Management Application (AGHU) to select patients' records. The study population consisted of patients hospitalized at the University Hospital of the Federal University of Piauí, with at least 18 years of age who underwent antimicrobial therapy, except for prophylactic antibiotic therapy, and their records were analyzed for at least one of the medicines from the list of triggers. The variables of the study were: demographic characteristics, diagnosis of the underlying disease, class of antimicrobials responsible for the detected ADRs, considering the type and coincidence of the reaction. The performance of the proposed trackers was also evaluated. 655 medical records (95% CI \pm 2.82) were considered for analysis, being found 68 RAMs and 250 triggers. Chi-square test showed a statistically significant association (95% CI $p < 0.005$) in the variable age group between the groups with and without reaction and respiratory and circulatory diseases were the main diagnoses involved with the development of ADR. The glycopeptides were the class of antibiotics with the highest number of adverse reactions (32.35%), followed by beta-lactams (penicillins + cephalosporins + carbapenems) (26.47%), with type A ADs in 82.35% of treatments and of type B in 17.64%. According to Naranjo's algorithm, 88.23% of these ADRs were classified as possible and 11.77% probable. In addition, a positive predictive value of 0.8 was obtained for the loratadine trigger. It is concluded that the adapted tool used in this study is an active method of pharmacovigilance and promotes knowledge, evaluation and understanding of antimicrobial adverse events standardized in the institution, contributing to the targeting of interventions to reduce harm to the patient.

Keywords: Antibiotic therapy. Global Trigger Tool. Pharmacovigilance.

1 INTRODUÇÃO

As reações adversas a medicamentos (RAMs) são causas importantes de morbidade e mortalidade e uma das principais causas de internação hospitalar (SULTANA et al., 2013; LEENDERTSE et al., 2010). Além disso, as RAMs afetam negativamente a qualidade de vida e a adesão dos pacientes à terapia medicamentosa, levando à falha no resultado de tratamentos (PIRMOHAMED et al., 1998; STAVRERA et al., 2008; GRANOWITZ e BROWN, 2008).

Os antimicrobianos foram relatados como um dos principais causadores de RAMs (PATHAK, 2016; SARTELLI et al., 2016). Estudos de base hospitalar têm mostrado que aproximadamente 50% dos pacientes admitidos recebem antimicrobianos em algum momento de sua internação, sendo de 30% a 70% das prescrições consideradas inadequadas (HECKER et al., 2003; MAGILL et al., 2014). Um estudo conduzido por Shehab et al. documentou que 19% dos pacientes visitaram o departamento de emergência devido a RAMs associados a antimicrobianos (SHEHAB et al., 2008).

Atualmente, múltiplos métodos de detecção de EAs são necessários para identificar de forma confiável e completa esses eventos. Os quatro métodos principais de detecção de EAs são a notificações voluntárias, monitorização direta, revisão de registros e ferramentas de gatilho, sendo mais comuns os dois primeiros (CASTRO-PASTRANA; CARLETON, 2011; HÄRMARK; VAN GROOTHEEST, 2008). No entanto, os custos, o tempo e a complexidade da atividade de monitorização direta limitam sua utilidade como ferramenta de rotina no monitoramento contínuo de EAs. Por outro lado, embora a notificação voluntária de incidentes seja amplamente utilizada e possa identificar clinicamente eventos significativos, a subnotificação é um elemento presente e um desafio quando esse método é adotado (CALL et al., 2014; HAZELL; SHAKIR, 2006; VARALLO et al., 2017a).

Uma abordagem que tem se mostrado promissora na detecção de RAMs consiste no uso de triggers (CLASSEN et al., 2011). Um rastreador é definido como um dado presente no prontuário do paciente que sinaliza para um EA que ocorreu ou poderia ter ocorrido. Assim, este pode ser um medicamento, parâmetros laboratoriais fora dos valores de referência ou a descrição de sinais e sintomas que refletem o estado de saúde do paciente (GRIFFIN; RESAR, 2009; LEMON; STOCKWELL, 2012).

Nesse sentido, o IHI, em janeiro de 2000, reuniu um grupo de especialistas de diversas instituições de saúde para estruturar o redesenho da metodologia de rastreamento de eventos adversos e desenvolveu a metodologia chamada de *Global Trigger Tool* (GTT) (GRIFFIN; RESAR, 2009). Esta ferramenta é utilizada por algumas instituições hospitalares em todo o

mundo com o objetivo de monitorar as taxas de EA, buscando a melhoria da segurança do paciente (CLASSEN et al., 2011; KARPOV et al., 2016). No Brasil essa abordagem tem sido usada em alguns estudos visando a detecção de EAs, sejam em hospitais inteiros (GIORDANI; ROZENFELD; MARTINS, 2014; ROZENFELD; GIORDANI; COELHO, 2013; VARALLO et al., 2017b) ou em unidades específicas (REIS; CASSIANI, 2011; ROQUE; MELO, 2010; NAGAI et al, 2018)

Todavia, nenhum desses estudos aborda especificamente RAMs associadas ao uso de antimicrobianos. Considerando o cenário descrito, o presente estudo tem por objetivo determinar e caracterizar as reações adversas associadas ao uso de antimicrobianos em pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí, utilizando uma ferramenta adaptada ao GTT.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Local e população do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI). Hospital público de médio porte que oferece serviços de alta e média complexidade, possui 190 leitos, todos do SUS, sendo 175 leitos de internação nos postos e 15 leitos na Unidade de Terapia Intensiva. Conta com 10 salas cirúrgicas, 19 salas para exames especializados e 52 consultórios para atendimento a diversas especialidades médicas, destinados à prestação de serviços de saúde no âmbito do SUS e ao ensino teórico e prático nas ciências da saúde.

A população do estudo foi composta por pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) sujeitos à terapia não-profilática com antimicrobianos. No entanto, aqueles em antibioticoterapia profilática foram excluídos deste estudo.

2.2 Padronização da ferramenta

Um grupo de *experts* elaborou uma lista de 47 potenciais RAMs de acordo com os antimicrobiana padronizados da instituição (ANEXO A) baseado em uma extensa revisão de literatura. Esta lista foi submetida a um estudo clínico de membros consultivos incluindo infectologistas, farmacêuticos clínicos do Núcleo de Segurança do Paciente do HU-UFPI e aprovaram a lista baseado em sua própria experiência. Um conjunto preliminar de 24 gatilhos foram adicionados a essa lista (figura 1).

Figura 1: Fluxograma de desenvolvimento de ferramenta

Subsequentemente, os métodos e procedimentos de coleta de dados foram testados e as definições de cada gatilho padronizadas, bem como as RAMs associadas. Durante o processo de familiarização com a metodologia GTT e como um teste piloto, cada membro da equipe de revisão, de forma independente revisou cinco prontuários aleatórios o que permitiu discussões sobre a interpretação e aplicação dos triggers e mais refinamento das definições.

Após esta etapa, foram determinadas as vantagens e desvantagens de cada rastreador e então foram selecionados quais os gatilhos deveriam compor a lista final para detecção de reações adversas a antimicrobianos. Assim, foram selecionados 7 gatilhos baseados na metodologia GTT para compor o Formulário de coleta de dados de prontuários (Quadro 1).

Quadro 1- Lista de medicamentos rastreadores utilizados para busca de suspeitas de reações adversas a antimicrobianos Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí de março de 2017 a fevereiro de 2018

Rastreadores (triggers)	Indicativo (RAM associada ao uso de antibióticos):
Anti-histamínico (dexclorfeniramina, loratadina, prometazina)	Reações alérgicas
Antiemético (bromoprida, metoclopramida)	Náuseas e vômitos
Loperamida	Diarreias
Hidrocortisona (EV atópica)	Reações alérgicas graves

2.3 Delineamento do estudo

O estudo teve delineamento observacional transversal e analítico, com coleta de dados retrospectivos, em prontuários médicos eletrônicos dos pacientes sujeitos à terapia antimicrobiana com finalidade curativa que foram admitidos no período de março de 2017 a fevereiro de 2018. Os pacientes foram selecionados com base em uma amostra dos 1428 prontuários inclusos resultando em 655 (IC 95%±2,82).

A investigação foi realizada semanalmente, sendo revisados detalhadamente aqueles prontuários que continham pelo menos uma prescrição dos 7 gatilhos propostos. Essa revisão foi realizada da seguinte forma: no prontuário eletrônico, disponível no sistema informatizado da instituição (AGHU – Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários), foi utilizado o Formulário de coleta de dados dos prontuários - *Triggers Tools* (ANEXO B), contendo da análise das prescrições médicas, motivo das internações e avaliação da origem dos pacientes. As variáveis do estudo pesquisadas foram: características sócio demográficas, diagnóstico da doença de base considerando a Classificação Internacional de Doenças (Edição 10), classe de antibióticos responsável pelas RAMs detectadas e descrição da reação adversa apresentada. O sinal clínico foi definido por relato no prontuário, seja pela equipe médica ou pela equipe de enfermagem.

2.4 Análise dos dados

O desempenho dos rastreadores em captar reações adversas aos medicamentos foi analisado de acordo com o valor preditivo positivo (VPP) de um dos gatilhos. Esse último é

uma proporção que define o rendimento do rastreador e expressa, em valores relativos, o potencial de cada um deles para identificar RAMs (FLETCHER; FLETCHER, 2005).

O cálculo do VPP foi calculado através da seguinte equação:

$$VP_{trigger} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de RAMs detectadas pelo rastreador durante período}}{\text{N}^\circ \text{ de vezes que rastreador detectado durante período}}$$

Já a taxa de incidência de reações adversas a antimicrobianos foi calculada através da seguinte fórmula:

$$RAM_{incidência} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de RAMs detectadas durante período do estudo} \times 100}{\text{N}^\circ \text{ de pacientes hospitalizados durante período do estudo}}$$

No tocante as RAM identificadas, estas foram classificadas de acordo com a causalidade através da aplicação do algoritmo de Naranjo et al. (1981), teste composto por dez perguntas, cujas respostas são fechadas com três opções (sim, não ou desconhecido) com a finalidade de buscar informações sobre as RAM (ANEXO C). Para cada resposta são atribuídos pontos, sendo que através da somatória torna-se possível classificar as RAM em categorias de probabilidade: definida, provável, possível, condicional ou duvidosa (ANEXO D). Além disso, as RAM foram classificadas de acordo com o tipo (EDWARD; ARONSO, 2000) (ANEXO E).

A descrição dos resultados ocorreu com auxílio dos programas Excel 2016, sendo a análise estatística realizada através do programa SPSS® for Windows (*Statistical Package for the Social Science-SPSS* versão 22). O teste χ^2 foi aplicado nas variáveis independentes (sexo, raça e faixa etária) no intuito de verificar associações entre estas, considerando os grupos sem RAM e com RAM. Consideraremos p-valor < 0,05 como significativo e deste modo desconsideraremos a hipótese de igualdade (Ho).

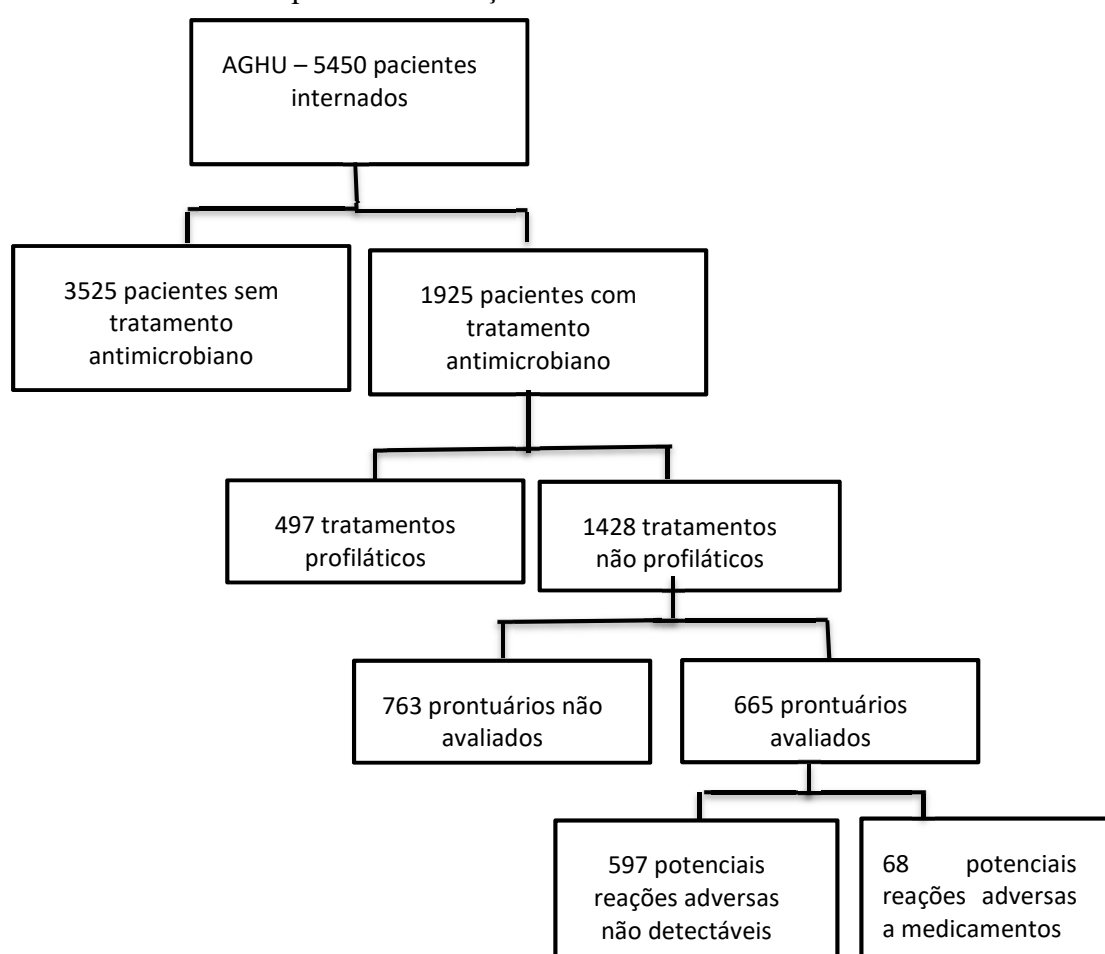
2.5 Ética da Pesquisa

A aprovação ética do estudo foi dada pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí 89840218.2.0000.5214 (ANEXO F).

3 RESULTADOS

No período do estudo, março de 2017 a fevereiro de 2018, houve 5.450 hospitalizações sendo 1925 usuários de antimicrobianos internados no HU-UFPI. Dentre estes, 497 tratamentos foram para fins profiláticos e, portanto, excluídos do estudo. Uma amostra de 655 (95% IC \pm 2,82) prontuários que atendiam os critérios de inclusão foi considerada para subsequente análise aprofundada, encontrando 250 triggers e 68 RAMs associadas ao uso de antimicrobianos (Fig 2).

Figura 2 -Distribuição dos tratamentos com antimicrobianos oferecidos pelo HU-UFPI no período de março de 2017 a fevereiro de 2018



Fonte: AGHU: Aplicativo para Gestão de Hospitais Universitários.

O perfil demográfico dos participantes do estudo compreendeu as seguintes variáveis: gênero, raça e faixa etária. Com relação ao gênero, de um total de 655 pacientes, 52,2% (342) eram do sexo feminino e 47,8% (313) do sexo masculino. Já quanto à cor ou raça 85,0% (557) dos participantes se declararam como parda e, finalmente, a idade média dos participantes (\pm 19) foi de 55 anos, com a mínima de 18 e máxima de 103 anos.

Ademais, com base no teste de associação Qui-Quadrado. ao nível de significância de 5%, temos evidência estatística que existe associação entre grupos de reação e faixa etária dos indivíduos avaliados ($p=0.004$). conforme demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição descritiva e análise inferencial de associação entre reações adversas a antimicrobianos e dados demográfico e pacientes usuários de antimicrobianos no HU – UFPI durante o período de estudo (655).

	Grupo				P-valor
	Sem reação		Com reação		
	N	%	N	%	
Sexo					0,249
Masculino	285	43,5	28	4,3	
Feminino	302	46,1	40	6,1	
Faixa Etária					0,004
18 - 19 anos	3	0,5	0	0,0	
20- 59 anos	307	46,9	50	7,6	
Acima de 60 anos	277	42,3	18	2,7	
Raça					0,638
Branca	49	7,5	8	1,2	
Negra	37	5,6	4	0,6	
Parda	501	76,5	56	8,5	

Fonte: Banco de dados da pesquisa, 2018

Com base no modelo de regressão logística binária, ao nível de significância de 5% (p valor=0,001), podemos observar que a variável faixa etária pode ser incluída no modelo, deste modo, podemos afirmar que em relação a faixa dos indivíduos acima de 60 anos tomada como referência, os indivíduos entre 20 e 59 anos tem 1,5 (OR=2,5) mais chance de apresentar reações adversas antimicrobianos, já em relação aos jovens abaixo de 19 anos não foi possível verificar diferença (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise de regressão logística entre Idade e suspeita de reações adversas a antimicrobianos de pacientes usuários de antimicrobianos no HU – UFPI durante o período de estudo (655).

Faixa Etária	P-valor	OR	95% C.I. para OR	
			Inferior	Superior
18 - 19 anos	<0,000	-	-	-
20- 59 anos	0,001	2,506	1,428	4,400
Acima de 60 anos (Referência)	-	-	-	-

Fonte: Banco de dados da pesquisa, 2018

Quanto aos diagnósticos mais frequentes para o tratamento com antimicrobianos, estão

descritos na Tabela 3, havendo predomínio de “doenças do aparelho circulatório” seguidas por “doenças do aparelho respiratório”.

Tabela 3 – Diagnósticos classificados através do CID-10 nos prontuários avaliados do HU-UFPI no período de março de 2017 a fevereiro de 2018.

	N	%	CID
Doenças do aparelho circulatório	7	17,5	I00-I99
Doenças do aparelho respiratório	6	15	J00-J99
Neoplasmas (Tumores)	5	12,5	C00-D48
Doenças do aparelho digestivo	5	12,5	K00-K93
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	3	7,5	M00-M99
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	3	7,5	E00-E90
Doenças do aparelho geniturinário	2	5	N00-N99
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos e alguns transtornos imunitários	2	5	D50-D89
Doenças de pele e do tecido subcutâneo	2	5	L00-L99
Lesões, envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas	1	2,5	S00-T98
Doenças dos olhos e anexos	1	2,5	H00-H59
Gravidez, parto e puerpério	1	2,5	O00-O99
Fatores que influenciam o estado de saúde e o contato com os serviços de saúde	1	2,5	Z00-Z99
Sintomas, sinais, e achados anormais de exames clínicos e laboratório, não classificados em outra parte	1	2,5	R00-R99
Total	40	100	

Fonte: Banco de dados da pesquisa, 2018

A lista dos *triggers* selecionada está identificada na Tabela 4, bem como seus valores preditivos positivos (VPP). O VPP indica a relação existente entre o número de reações adversas detectadas por cada gatilho e o número de vezes que o trigger é registrado nos prontuários analisados (CLAASSEN et al, 1997).

Tabela 4 - Valor preditivo positivo (VPP) (eficácia) dos gatilhos aplicados para identificar suspeitas de reações adversas a antimicrobianos em pacientes internados no HU-UFPI no período de março de 2017 a fevereiro de 2018.

Rastreador	Frequência do rastreador	Deteção de RAM	VPP
------------	--------------------------	----------------	-----

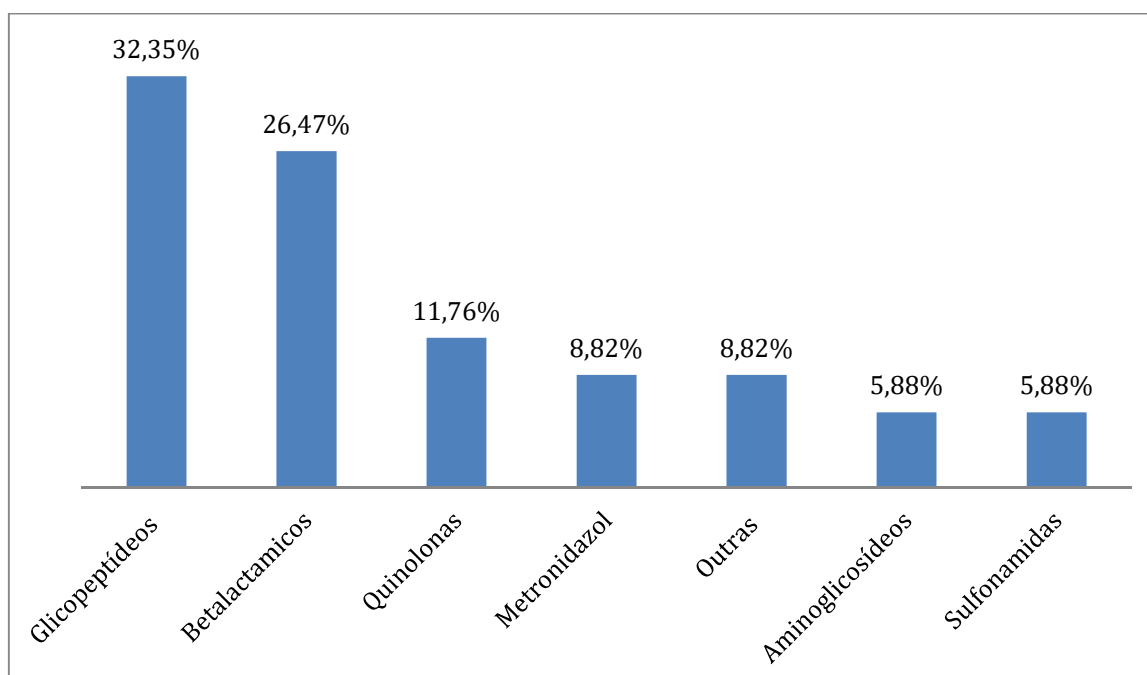
Prometazina	22	6	0,27
Dexclorfeniramina	20	12	0,60
Loratadina	6	5	0,83
Hidrocortisona	64	19	0,30
Metoclopramida	57	6	0,11
Bromoprida	66	12	0,18
Loperamida	15	6	0,40
Total	250	68	0,27

Fonte: Banco de dados da pesquisa, 2018

Do total dos 5.450 prontuários de pacientes hospitalizados no HU-UFPI, 68 foram detectadas com RAMs, resultando numa taxa de incidência de 1,2%.

As classes de antimicrobianos afetadas com RAMs são mostradas na Figura 2, que revelou que os glicopeptídeos apresentam maior número de reações adversas, 22 (32,35%), seguida de betalactâmicos (penicilinas + cefalosporinas + carbapenêmicos), 18 (26,47%), quinolonas, 8 (11,76%), metronidazol, 6 (8,82%), aminoglicosídeos, 4 (5,88%), sulfonamidas, 4 (5,88%), e outras, 6 (8,82%).

Figura 2- Classes de antimicrobianos consumidos pelos pacientes do HU-UFPI no período de março de 2017 a fevereiro de 2018 que apresentaram reações adversas



Fonte: Banco de dados da pesquisa, 2018.

É importante ressaltar que, na maioria dos prontuários analisados, verificou-se a prescrição de dois ou mais antimicrobianos. O uso simultâneo de dois ou mais antibióticos possui algum fundamento e é recomendado em situações especificamente definidas. Todavia, a seleção de uma combinação apropriada exige o conhecimento da potencialidade de interações entre os agentes antimicrobianos (MANDELL et al, 1996).

Os achados do estudo (tabela 6) ainda mostraram a predominância de manifestações cutâneas (prurido - 41,2%) seguido de desordens gastrointestinais (Náuseas e vômitos – 26,8%).

Tabela 5 - Reações adversas a medicamentos prevalentes nas prescrições de antimicrobianos do HU-UFPI no período de março de 2017 a fevereiro de 2018.

RAM	FREQUÊNCIA	
	N	%
Prurido	28	41,2
Náuseas e vômitos	18	26,8
Rash cutâneo	8	11,8
Diarréia	6	8,8
Outras	8	11,8
TOTAL	68	100,00

Fonte: Banco de dados da pesquisa, 2018.

Já quanto ao tipo, as RAMs foram classificadas como sendo do tipo A em 82,35% dos tratamentos e do tipo B em 17,64%, não havendo ocorrência de RAM dos tipos C, D, E ou F, segundo critérios de Edwards e Aronso. A causalidade das RAMs também foi determinada em nosso estudo através do algoritmo de Naranjo, sendo 88,23% destas classificadas como possíveis e 11,77% prováveis (Tabela 6) (Edwards; Aronso, 2000; NARANJO et al, 1981).

Tabela 6 – Caracterização das RAMs encontradas através da metodologia de *trigger* no HU-UFPI de março de 2017 a fevereiro de 2018.

RAMs		FREQUÊNCIA	
		N	(%)
Tipo	Tipo A	56	82,35
	Tipo B	12	17,64
Total		68	100,00
Causalidade	Possível	60	88,23

	Provável	8	11,77
Total		68	100,00

4 DISCUSSÃO

4.1 Caracterização dos pacientes com reações adversas a medicamentos

A identificação de fatores que contribuam para o desenvolvimento de RAMs permite a formulação de propostas que priorizem o acompanhamento de grupos mais vulneráveis (SULTANA et al., 2013; LEENDERTSE et al, 2010). Nesse sentido, tabela 1 descreve características sócio demográficas dos grupos que apresentarem reações adversas e os que não desenvolveram RAMs durante o período do estudo. Pode ser observado o predomínio do sexo feminino para o desenvolvimento de RAMs, no entanto, não foi constatada uma associação estatisticamente significativa entre sexo e o desenvolvimento das RAMs entre os participantes da pesquisa devido ao fato de que a maioria dos pacientes admitidos em uso de antimicrobianos durante o período do estudo serem do sexo feminino (52,2%). Uma revisão sistemática demonstrou que pode haver uma diferença entre homens e mulheres na ocorrência de RAMs, dependendo do uso de drogas no esquema terapêutico (YU et al, 2016). Já em relação à raça mais encontrada entre os avaliados, a parda foi predominante, conforme demonstrado na tabela 1, entretanto este fator pode se dá em virtude de não existir um significado conciso para raças (BAHER et al, 2015), não havendo igualmente relação significativamente estatística entre os grupos com e sem reação.

Já não foi observado o mesmo quanto a faixa etária (p valor = 0,004), e com base no modelo de regressão logística binária, ao nível de significância de 5%(p valor=0,001) (tabela 3), podemos afirmar que os indivíduos entre 20 e 59 anos tem 1,5 (OR=2,5) mais chance de apresentar reações adversas antimicrobianos.

Alguns estudos mostraram predomínio de pacientes idosos no desenvolvimento de RAMs (PASSARELLI et al, 2005, GALLELLI et al, 2002). Acredita-se que pacientes geriátricos sejam mais propensos a Reações Adversas a Medicamentos devido ao aparecimento de alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas relacionada à idade, bem como à presença de comorbidades e concomitante uso de múltiplas drogas (KATZUNG, 2012). Porém, Starveva et al (2008) e Hussain et al (2010) mostraram resultados semelhantes ao do presente trabalho, com uma predominância de desenvolvimento de RAMs em pacientes com faixa etária até 60 anos e sexo feminino (STAVREVA et al, 2008; MOHAMMED MISBAH et al, 2010).

Além disso, vários estudos mostram que indivíduos não idosos podem ser afetados por RAMs detectados pelo uso de triggers (GIORDANI et al, 2012; KARPOV et al, 2016; VARALLO et al, 2017). Varallo et al. descobriram que a idade é um fator de proteção para

a ocorrência de danos induzidos por drogas. Os pesquisadores sugerem que os idosos passam a receber maior assistência assistencial e de saúde, devido às alterações fisiológicas relacionadas ao processo de envelhecimento, o que pode favorecer o desenvolvimento de efeitos adversos (VARALLO et al, 2017).

Quanto aos diagnósticos infecciosos mais frequentes para o tratamento com antimicrobianos encontrados neste estudo estão descritos na Tabela 4, sendo que alguns não foram devidamente especificados nos prontuários dos pacientes. Os achados são semelhantes aos dados encontrados na literatura, que incluem, principalmente, pneumonia e suas complicações, derrame pleural e infecções relacionadas a ferimentos (SONG, 2008). Outros dois trabalhos brasileiros também encontraram prevalência de diagnósticos infecciosos de pneumonia, sepse, infecção relacionada a cateter, infecção de ferida operatória e meningite (MELO et al, 2007; MELO; RIBEIRO, 2009). As infecções da pele e tecidos moles (IPTM), como celulite, também estão entre os diagnósticos mais frequentemente identificados, são condições comuns em pacientes que comparecem ao pronto-socorro. Às vezes, são suficientemente graves causadas por *Escherichia coli* e até microrganismos multirresistentes, podendo levar a choque séptico, sendo necessário o tratamento endovenoso com antimicrobianos (MALHEIRO et al, 2017).

Nesse âmbito, é imprescindível ressaltar que o uso criterioso, cuidadoso e racional de antimicrobianos como uma parte integrante da boa prática clínica (DEEGLE et al, 2011; SEPTIMUS; OWENS, 2011). Essa atitude maximiza a utilidade e eficácia terapêutica do tratamento e minimiza os riscos associados a emergentes infecções e seleção de patógenos multirresistentes, visto que o uso indiscriminado e excessivo de drogas antimicrobianas aparece como o fator mais significativo no surgimento de microrganismos resistentes nos últimos anos (SARTELLI et al, 2016).

4.2 Desempenho dos rastreadores

Como sugerido por Mull et al (2011), foi utilizado um processo a fim de identificar situações propensas a ocorrências iatrogênicas e, assim, selecionar gatilhos (antídotos na terapia antimicrobiana (MULL et al, 2011). A lista dos triggers selecionada está identificada na Tabela 5, bem como seus valores preditivos positivos (VPP). O VPP indica a relação existente entre o número de reações adversas detectadas por cada gatilho e o número de vezes que o trigger é registrado nos prontuários analisados (CLAASSEN et al, 1997). Portanto, quanto maior VPP, expressa significativo desempenho na detecção de RAMs.

Um alto valor preditivo positivo de 0,83 foi obtido para o gatilho de loratadina, o que

sugere que é uma ferramenta útil em detecção de reações adversas a antimicrobianos em pacientes hospitalizados. Já um baixo VPP de 0,11 para o gatilho da metoclopramida e de 0,18 para bromoprida não apontam o mesmo e pode ter sido devido a várias razões, incluindo a prescrição simultânea de vários antimicrobianos., o que pode levar o paciente a quadros de náuseas.

Os VPPs de *triggers* são influenciados por múltiplos fatores. Primeiro, o número de gatilhos usados, suas definições e como considerar vários eventos relacionados ao mesmo gatilho. Segundo, as características hospitalares e populacionais devem ser consideradas, pois pesquisas realizadas em diferentes regiões podem levar a resultados diferentes, mesmo que a metodologia empregada seja a mesma (MENDES et al, 2008; UNBECK et al, 2014). Assim, a ampla variação de VPPs encontrada no presente estudo, poderia ser explicada pela revisão retrospectiva de prontuários, além do perfil epidemiológico da instituição, bem como as características dos pacientes atendidos. a especialidade das enfermarias e as drogas padronizadas no hospital.

4.3 Antimicrobianos e reações adversas

.Do total dos 5.450 pacientes hospitalizados no HU-UFPI, 68 foram detectados com reações adversas a antimicrobianos, com uma taxa de incidência de 1,2%. A taxa encontrada foi relativamente superior quando comparada a outros estudos (0,3%) (SHAMNA et al 2014; JUNG et al, 2017), porém relativamente semelhante à taxa encontrada por Arulappen et al., (2018). Essa variação pode ser devido ao perfil epidemiológico da população atendida e ao porte da instituição.

Este estudo mostrou ainda que os glicopeptídeos (32,35%) e betalactâmicos (26,47%) foram as principais classes de antimicrobianos responsáveis por RAMs (figura 2). Nos hospitais de alta complexidade, é dispensada uma variedade enorme de antimicrobianos, dentre os quais os antibióticos glicopeptídeos (JUNG et al, 2017). Estes medicamentos, descobertos logo após a penicilina, agem como inibidores da síntese de peptidoglicanos nos primeiros estágios da biossíntese da parede celular de bactérias, ligando-se com forte afinidade e grande especificidade à terminação dos precursores de peptidoglicanos expostos para a face externa da membrana (REYNOLDS, 1989; KATZUNG, 2012). Os principais representantes desta classe são vancomicina e teicoplanina, com atividade antimicrobiana similar (KATZUNG, 2012; WALSH, 2003).

Os resultados do presente trabalho divergem de um estudo conduzido por Stavreva et al (2008) que revelou a predominância de betalactâmicos, predominantemente cefalosporinas,

como a classe de antibióticos mais responsável por reações adversas, enquanto as quinolonas foram as principais em um estudo realizado por Jung et al (2017) (STAVREVA et al, 2008; JUNG et a, 2017). Já um estudo que incluiu apenas pacientes ambulatoriais, sulfonamidas seguido pelas penicilinas, foram relatados como os antimicrobianos mais causadores de RAMs (MACY; POON, 2009).

Ainda na Tabela 6, podemos observar a classificação das RAMs encontradas em nosso estudo. Devemos ressaltar a grande quantidade de reações do tipo A (82,35%). As reações do tipo A não relacionadas à dose são comuns, esperadas e, portanto, evitáveis dentro de sua farmacologia conhecida, enquanto as RAMs do tipo B são aquelas inesperadas, não relacionadas à dose do medicamento, não decorrendo de um efeito farmacológico e apresentam alta mortalidade (EDWARDS; ARONSON, 2000).

Autores afirmam que as reações do Tipo B compreendem aproximadamente 10 a 15% de todas as RAMs (GOMES; DEMOLY, 2005). Os principais problemas relacionados a estas reações decorrem de fatores como a imprevisibilidade, inexistência de modelo animal para seu estudo e variação do metabolismo de um fármaco entre os indivíduos (NAGAO-DIAS et al., 2004). Além disso, Silvares et al. (2008), em um estudo retrospectivo descritivo, evidenciaram que os principais responsáveis por farmacodermia são os antibióticos. Eles também resultam num aumento dos custos de saúde devido a um aumento do tempo de permanência hospitalar e necessidade de algumas intervenções. No último caso, estudos farmacoeconômicos seriam importantes para demonstrar a elevação que estas RAMs podem acarretar nos custos com a saúde (FONTELES, 2009).

Quanto à análise de causalidade, utilizou-se o algoritmo de Naranjo, que avalia a probabilidade de que uma RAM suspeita seja consequência do uso da medicação. As categorias de causalidade são: definidas, prováveis, possíveis e duvidosas (NARANJO, 1981), sendo 88,23% dessas classes como possíveis e 11,77% prováveis em nosso estudo. A maioria dos RAMs foi considerada “possível”, devido à falta de informações nos prontuários, não sendo possível responder a todas as questões propostas pelo instrumento.

Além disso, uma das limitações deste estudo é que a amostra pesquisada não é representativa de todos os usuários de antimicrobianos do HU-UFPI. Entretanto, apesar de ter sido selecionada ao acaso, trata-se de uma amostra estatisticamente significativa, utilizada para verificar e discutir o uso de gatilhos nesta instituição. Porém, devido ao presente estudo ser retrospectivo, existe ainda a limitação da falta de informações detalhadas sobre a evolução da equipe clínica e multiprofissional em relação às RAMs.

5 CONCLUSÃO

O método de farmacovigilância como a ferramenta adaptada ao Global Trigger Tool, concedido neste trabalho, promove o conhecimento, a avaliação e a compreensão dos eventos adversos a antimicrobianos em instituições de saúde, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de protocolos de monitorização da terapia antimicrobiana e esquematização de estratégias de prevenção de RAMs, principalmente no que diz respeito à qualidade do cuidado, segurança do paciente e redução dos custos com a saúde.

Este estudo chama atenção para o problema das RAMs associadas à terapia antimicrobiana em pacientes hospitalizados e oferece uma alternativa metodológica para as futuras pesquisas. Ademais, estudos prospectivos também utilizando outros módulos propostos pelo IHI, e com um maior número de pessoas, são sugeridos para consolidar o método e calcular o desempenho de outros gatilhos na identificação de RAMs em usuários de antimicrobianos hospitalizados.

REFERÊNCIAS

ARULAPPEN, A. L.; DANIAL, M.; SULAIMAN, S. A. S. Evaluation of reported adverse drug reactions in antibiotic usage: A retrospective study from a tertiary care hospital, Malaysia. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. AUG, p. 1–6, 2018.

BAEHR A, PEÑA JC, HU DJ. Racial and Ethnic Disparities in Adverse Drug Events: A Systematic Review of the Literature. **Journal of Racial and Ethnical Health Disparities**. V. 2, n. 4, p. 527-536, 2015.

BASKO-PLLUSKA, J. L.; THYSSEN, J. P; SCHALOCK, P. C. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. **Dermatitis**. v. 22, n. 2, p. 65–79, 2011.

CALL, R.J. et al. Adverse drug event detection in pediatric oncology and hematology patients: using medication triggers to identify patient harm in a specialized pediatric patient population. **The Journal of Pediatrics**, v. 165, n. 3, p. 447-452. e4, 2014.

CASTRO-PASTRANA, L.I.; CARLETON, B.C. Improving pediatric drug safety: need for more efficient clinical translation of pharmacovigilance knowledge. **Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology**, v. 18, n. 1, 2011.

CLASSEN, D. C. et al. Global Trigger Tool' Shows That Adverse Events In Hospitals May Be Ten Times Greater Than Previously Measured. **Health Affairs**. v. 30, n.4, p. 4581-4589, 2011.

CLASSEN, D.C. et al. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. **Journal of the American Medical Association**. v. 277, p. 301–306, 1997.

DEEGE, P.D.; MARJOLEIN, L.; PATERSON, D. Reducing the development of antibiotic resistance in critical care units. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 12, n. 12, p. 2062-2069, 2011.

DOSHI, K.; YEGNANARAYAZ, R.; GOKHALE, N. A Retrospective Study of Drug Induced Cutaneous Adverse Reactions (CADR) in Patients Attending Tertiary Care Hospital. **Current Drug Safety**. v. 12, n. 1, p. 46-50, 2017.

EDWARDS, I.R.; ARONSON, J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and

management. **The Lancet**, v. 356, n. 9237, p. 1255-1259, 2000.

FRANCO, M.T.G.; AKEMI, E.N.; D'INOCENTO, M. Avaliação dos registros de enfermeiros em prontuários de pacientes internados em unidade de clínica médica. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo , v. 25, n. 2, 2012.

GALLELLI, L. et al. Adverse drug reactions to antibiotics observed in two pulmonology divisions of Catanzaro, Italy: a six-year retrospective study. **Pharmacological Research**, v. 46, n. 5, p. 395-400, 2002.

GIORDANI, F.; ROZENFELD, S.; MARTINS, M. Adverse drug events identified by triggers at a teaching hospital in Brazil. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 15, n. 1, p. 71, 2014.

GIORDANI F. et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. V. 15, n. 3, p. 455-467, 2012.

GOMES, E. R.; DEMOLY, P.. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. **Current opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 5, n. 4, p. 309-316, 2005.

GRANOWITZ, E. V.; BROWN, R. B. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. **Critical Clinic Care**. v. 24, p. 421-442, 2008.

GRIFFIN, F.A.; RESAR, R.K. **IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events**. Institute for Healthcare Improvement, 6 ed, 2009. Disponível em: <www.IHI.org>. Acesso em: 10 de agosto de 2018.

HÄRMARK, L.; VAN GROOTHEEST, A. C. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 8, p. 743-752, 2008.

HAZELL, L.; SHAKIR, S. A.W. Under-reporting of adverse drug reactions. **Drug Safety**, v. 29, n. 5, p. 385-396, 2006.

HECKER, M. T. et al. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 8, p. 972-978, 2003.

HOREN, B.; MONTASTRUC, J.L.; LAPEYRE-MESTRE, M. Adverse drug reactions & off-label drug use in paediatric patients. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 54, p. 665–670. 2002.

JONVILLE-BERA, A.P. et al. Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53, p. 207–210. 2002.

JOSE, J.; RAO PADMA, G.M., JIMMY, B. Adverse drug reactions to fluoroquinolone antibiotics – analysis of reports received in a tertiary care hospital. **International Journal of Risk & Safety in Medicine**. v. 20,169–180, 2008.

JUNG, IY et al. Antibiotic-related adverse drug reactions at a tertiary care hospital in South Korea. **BioMed Research International**. 2017.

KARPOV, A et al.. Performance of trigger tools in identifying adverse drug events in emergency department patients: a validation study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 82, p. 1048–1057, 2016.

KATZUNG, B. **Basic and Clinical Pharmacology**, 12^a ed. New York: McGraw-Hill; 2012.

LAZAROU, J.; POMERANZ, B. H.; COREY, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta- analysis of prospective studies. **The Journal of the American Medical Association**. v. 279, n. 15, p. 1200–1205, 1998.

LEENDERTSE, A.J.; VISSER, D.; EGBERTS, A.C.G. et al. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication - related hospitalizations: a literature review and novel analysis. **Drug Safety**. v. 33. p. 233-244, 2010.

LEMON, V.; STOCKWELL, D.C. Automated detection of adverse events in children. **Pediatric Clinics**, v. 59, n. 6, p. 1269-1278, 2012.

MACY, E.; POON, T. Self-reported Antibiotic Allergy Incidence and Prevalence: Age and Sex Effects. **American Journal of Medicine**. v 122, n. 8, p. 778, 2009.

MAGILL, S. S. et al. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. **Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 14, p. 1438-

1446, 2014.

MELO, D. O.; SASAKI, M.; GRINBAUM, R. S. Vancomycin use in a hospital with high prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Comparison with Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Guidelines (HICPAC). **Brazilian Journal of Infectious Disease**, Salvador, v. 11, n. 1, p. 53-56, 2007

MELO, D. O.; RIBEIRO, E. Vancomycin use in a Brazilian teaching hospital: comparison with the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee Guidelines (HICPAC). **Brazilian Journal of Infect Disease**, Salvador, v. 13, n. 3, p. 161-164, 2009.

MENDES, W. et al. Adaptação dos instrumentos de avaliação de eventos adversos para uso em hospitais brasileiros. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 55-66, 2008.

MISBAH, M. et al. Incidence of adverse drug reactions in a tertiary care hospital: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Der Pharmacia Lettre**. v. 2. p. 358–368, 2010.

MULL, H.J. et al. Consensus building for development of outpatient adverse drug event triggers. **J Patient Safety**. v. 7. p. 66–71, 2011.

NAGAI, K.L. et al. Uso de rastreadores para busca de reações adversas a medicamentos como motivo de admissão de idosos em pronto-socorro. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 3997-4006, 2018.

NAGAO-DIAS, A.T. et al. Reações alérgicas a medicamentos. **Jornal de Pediatria**, São Paulo, v. 80, n. 4, p. 259-266, 2004.

NARANJO, C.A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 30, n. 2, p. 239-245, 1981.

OSHIKOYA, K.A. et al. Adverse drug reactions in Nigerian children. **Pediatric Perinatal Drug Therapy**, v. 8, p. 81–88. 2007.

PASSARELLI, M. C. G.; JACOB-FILHO, W.; FIGUERAS, A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population. **Drugs & aging**, v. 22, n. 9, p. 767-777, 2005.

PATHAK, A. K. et al. A retrospective analysis of reporting of adverse drug reactions in a tertiary care teaching hospital: one year survey. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 10, n. 8, p. FC01, 2016.

PIRMOHAMED, M. et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. **The BMJ**. v. 329. p. 15–19, 2004.

REIS, A.M.M; CASSIANI, S.H.B. Adverse drug events in an intensive care unit of a university hospital. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 67, n. 6, p. 625-632, 2011.

ROQUE, K. E.; MELO, E. C. P. Adaptação dos critérios de avaliação de eventos adversos a medicamentos para uso em um hospital público no Estado do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 13, p. 607-619, 2010.

ROZENFELD, S.; GIORDANI, F.; COELHO, S. Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 1102-1111, 2013.

SARTELLI, M. et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). **World Journal of Emergency Surgery**, v. 11, n. 1, p. 33, 2016.

SHAMNA, M. et al. A prospective study on Adverse Drug Reactions of antibiotics in a tertiary care hospital. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 22, n. 4, p. 303-308, 2014.

SEPTIMUS, E.J.; OWENS J.R.; Robert C. Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. **Clinical infectious Diseases**, v. 53, n. suppl 1, p. S8-S14, 2011.

SILVARES, M.R.C. et al. Reações cutâneas desencadeadas por drogas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 3, p. 227-232, 2008.

SONG, J.H. What's new on the antimicrobial horizon? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 32, p. 207-213, 2008.

STAVREVA, G. et al. Detection of adverse drug reactions to antimicrobial drugs in

hospitalized patients. **Trakia Journal of Sciences**. v. 6, p. 7–9. 2008.

SULTANA, J; CUTRONEO, P; TRIFIRÒ, G.. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. **J Pharmacol Pharmacother**. v. 4. p.73–77, 2013.

SUTHAR, J.V.; DESAI, S.V. A study of adverse cutaneous drug reactions in outdoor patients attending to skin & V.D. Department of Shree Krishna Hospital, Karamsad. *Int. J. Res. Pharm.* **Journal of Biomed Science**. v. 2, p. 274–279, 2011.

TRUBIANO, J. A. et al. A Comparative Analysis Between Antibiotic and Non antibiotic Associated Delayed Cutaneous Adverse Drug Reactions. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**. v. 4, n. 6, p.1187–1193, 2016.

UNBECK M, LINDEMALM S, NYDERT P, et al. Validation of triggers and development of a pediatric trigger tool to identify adverse events. **BMC Health Services Research**, v.1, n.1, p. 655, 2014.

VARALLO, F.R. et al. Confounding variables and the performance of triggers in detecting unreported adverse drug reactions. **Clinical Therapeutics**, v. 39, n. 4, p. 686-696, 2017.

WALSH, C. **Antibiotics: Actions, Origins, Resistance**. ASM Press: Washington, 2003.

YU Y, CHEN J, LI D, WANG L, WANG W, LIU H. Systematic Analysis of Adverse Event Reports for Sex Differences in Adverse Drug Events. **Science Report**, v. 6, n.1.; p. 24955, 2016.

ANEXO A – Lista de potenciais reações adversas associadas aos antimicrobianos padronizados no HU-UFPI

Antimicrobiano	Efeito Adverso
Aminoglicosídeos	
Amicacina	Ototoxicidade, toxicidade renal e vestibular e ao bloqueio neuromuscular, erupções cutâneas, febre medicamentosa, cefaleia, parestesia, tremores, náuseas e vômitos, eosinofilia, artralgia, anemia, hipotensão e hipomagnesemia.
Gentamicina	
Quinolonas	
Norfloxacina	Náuseas, diarreia, constipação, insônia, tontura, cefaleia, dor abdominal, vômitos, dispepsia e erupção cutânea.
Levofloxacina	
*Ciprofloxacina	
Macrolídeos	
Azitromicina	Náuseas, dispepsia, dor abdominal, vômito e diarreia. Paladar alterado, elevação das enzimas hepáticas, aumento do intervalo QT.
Claritromicina	
Cefalosporinas	
*Ceftriaxona	Eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarreia, aumento das enzimas hepáticas, erupção cutânea, flebite, nefropatia tóxica.
Cefazolina	
Ceftazidima	
*Cefepime	
Cefalotina	
Cefalexima	
Betalactâmicos	
Amoxicilina	Diarréia, náuseas, rash cutâneo, vômitos, hipersensibilidade, urticária, erupção cutânea, aumento das transaminases.
Ampicilina	
*Piperacilina	Candidíase, trombocitopenia, cefaleia, insônia, dor abdominal, náuseas, vômito, dispepsia, diarreia, erupções e prurido.
*Oxacilina	
*Meropenem	Inflamação no local da injeção, exantema, rash cutâneo, diarreia, náuseas, vômitos e constipação, tromboflebite, dor, eosinofilia e aumento das transaminases.
*Imipenem	
Glicopeptídeos	
*Vancomicina	Dor, tromboflebite e hipersensibilidade no local de infusão, hipotensão, dispnéia, prurido, choque, parada cardíaca, síndrome do homem vermelho, ototoxicidade, colite pseudomembranosa.
Teicoplanina	Eritema, dor local, náusea, vômito, diarreia, tontura, cefaleia, erupção cutânea, febre, prurido.
Outras classes	
Linezolida	Diarréia, náuseas, dor, câimbras, alteração do paladar, cefaleia, tontura, febre, testes hematológicos e hepáticos anormais.
Tigeciclina	Tontura, flebite, pneumonia, anorexia, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, dispepsia, prurido, erupção cutânea, cefaleia, aumento das transaminases.
Metronidazol	Dor epigástrica, náusea, vômito, diarreia, gosto metálico, angioedema, cefaleia, convulsão, ataxia, confusão, alucinações e humor depressivo.
*Polimixina B	Irritabilidade, fraqueza, sonolência, ataxia, parestesia, formigamento das extremidades, turvação da visão, paralisia respiratória, rubor facial, febre, rash cutâneo, dor intensa no local da injeção.
Sulfametoxazol trimetropima	+ Rash cutâneo e distúrbios gastrointestinais.

Rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol	Dificuldade para respirar, falar, engolir, inchaço dos lábios, língua, face ou pescoço, vertigem, erupções ou coceira na pele, diarreia, icterícia (hepatotóxicidade).
Rifampicina	Rubor de face e pescoço, prurido e rash cutâneo, diminuição do apetite, náusea, vômito, diarreia, dor abdominal.
Dapsona	Síndrome de Stevens- Johnson, dermatite esfoliativa, icterícia, náusea e vômito, tremores, febre, cefaleia.
Clofazimina	Ressecamento da pele, dor abdominal, constipação.
Antifúngicos	
Fluconazol	Cefaléia, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, aumento das transaminases, rash cutâneo.
Anidulafugina	Trombocitopenia, rash cutâneo, urticária, rubor, prurido, dispnéia, hipotensão, convulsão, cefaleia, diarreia, elevação de enzimas hepáticas, prolongamento do intervalo QT.
*Anfotericina B	Nefrotoxicidade, erupção cutânea, náusea, vômito, diarreia, dispepsia, trombocitopenia, eritema, dores generalizadas, convulsões, anorexia.

Fonte: Bulário ANVISA *antibióticos mais consumidos na UTI e Postos de internação (2017).

ANEXO B - Formulários de coleta de dados dos prontuários (Triggers Tools)

A.

Iniciais do paciente	Número do prontuário	Raça	Principal diagnóstico
Data de admissão	Data de nascimento	Sexo	História de Alergia: ()S ()N
		() M () F	Se sim, qual
Peso (Kg):	Alt.(m):	E/ou Idade:	Exames complementares:
	Resumo da História Clínica:		

B.

Rastreadores (triggers)	Indicativo (RAM associada ao uso de antibióticos):	Número de vezes presente na revisão	Número de EAM encontrados com este rastreador
Anti-histamínico (dexclorfeniramina, loratadina, prometazina)	Reações alérgicas		
Antiemético (bromoprida, metoclopramida)	Náuseas e vômitos		
LOPERAMIDA	Diarreias		

Epinefrina	Choque anafilático		
Hidrocortisona Descrição do evento adverso (EV eaTópica)	Reações alérgicas graves		

C.

Total de medicamentos que este paciente recebeu	Total de doses de medicamentos que este paciente recebeu
Descrição do evento adverso	

REVISOR _____

ANEXO C - Algoritmo de Naranjo et al (1981), utilizado para determinação da causalidade de Reações Adversas a Medicamentos

Questões	SIM	NÃO	DESCONHECIDO	SOMA
1.Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+1	0	0	
2.A reação apareceu após a administração do fármaco?	+2	-1	0	
3.A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	+1	0	0	
4.A reação reapareceu quando da sua readministração?	+2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	-1	+2	0	
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	-1	+1	0	
7. A concentração plasmática está em nível tóxico?	+1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu-se com dose menor?	+1	0	0	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+1	0	0	
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0	
<hr/>				
TOTAL				

Fonte: NARANJO, 1981.

ANEXO D - Somatório dos scores proposto por Naranjo et al. (1981) – resultado da utilização do Algoritmo a fim de determinar a causalidade de Reações Adversas a Medicamentos

Somatório dos Scores	Classes de causalidade
9 ou >	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou <	Duvidosa

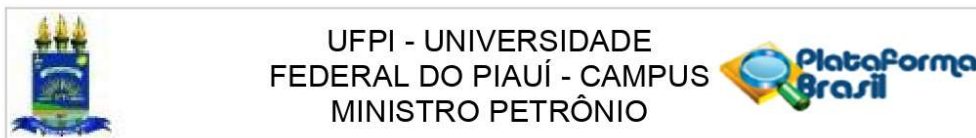
Fonte: NARANJO, 1981.

ANEXO E - Classificação de RAMs segundo o tipo

Tipo de reação	Mnemônico	Características
A Relacionado à Dose	Aumento	Comum, relacionada a um efeito farmacológico, esperada, baixa mortalidade.
B Não relacionado à Dose	Bizarro	Incomum, não relacionada a um efeito farmacológico, inesperada, alta mortalidade.
C Relacionado à dose e ao tempo de uso	Crônico	Incomum, relacionada ao efeito cumulativo do fármaco.
D Relacionado ao tempo de Uso	Atraso	Incomum, normalmente relacionado à dose, ocorre ou aparece algum tempo após o uso do medicamento.
E Abstinência	Fim de uso	Incomum, ocorre logo após a suspensão do medicamento.
F Falha Inesperada da Terapia	Falha	Comum, relacionado à dose/qualidade dos produtos, frequentemente causado por interação de medicamentos.

FONTE: Edwards; Aronson, 2000

ANEXO F - Parecer do CEP HU/UFPI



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DETERMINAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS A ANTIBIÓTICOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Pesquisador: Mayara Ladeira Coêlho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 89840218.2.0000.5214

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.689.642

Apresentação do Projeto:

Segundo os autores, o presente trabalho tem por objetivo determinar e caracterizar a incidência de reações adversas a antibióticos em pacientes internados no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí através da análise de prontuários médicos físicos e eletrônicos dos pacientes utilizando metodologia trigger tool. A população do estudo será constituída por pacientes admitidos nos postos de internação do hospital universitário sujeitos à terapia com antimicrobianos no período de um ano, e tendo como base a internação de 30% de pacientes em igual período de 2017, segundo projeção realizada na instituição, totalizando 80 pacientes. Serão incluídos os pacientes internados no HU-UFPI sujeitos à terapia com antimicrobianos e excluídos os internados no HU-UFPI sujeitos à terapia antimicrobiana profilática.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Determinar e caracterizar a incidência de eventos adversos na terapia antimicrobiana no Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí(HUUFPI).

Objetivos secundários:

- Caracterizar o perfil da população que utiliza o serviço do HU-UFPI;

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 2.689.642

- Analisar as prescrições de pacientes internados em uso de antimicrobiano quanto a sua adequação;
- Analisar as prescrições que apresentaram reações adversas a antimicrobianos, utilizando a metodologia trigger tool;
- Investigar e quantificar as reações adversas a antimicrobianos; identificar os rastreadores mais utilizados;
- Identificar os antimicrobianos que desencadearam a maior quantidade de reações adversas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

- Desconforto dos participantes devido ao acesso dos pesquisadores aos dados de prontuários.

Benefícios:

- Contribuir para um estudo relevante e acesso fácil aos resultados da pesquisa;
- Contribuir para a segurança do paciente em terapia antimicrobiana no HU;
- Contribuir para o desenvolvimento de protocolos de monitorização de terapia antimicrobiana na instituição;
- Contribuir para a determinação e caracterização de eventos adversos a antibióticos;
- Contribuir para prevenção de eventos potencialmente evitáveis relacionados ao uso de antimicrobianos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados nesta plataforma.

Recomendações:

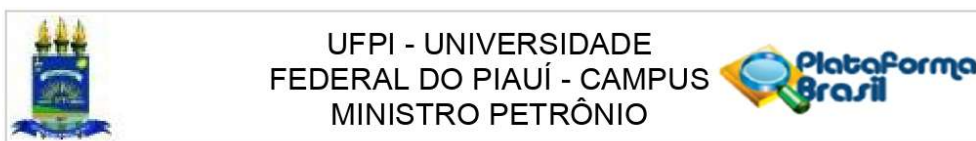
Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto apto para ser desenvolvido.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 2.689.642

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1100526.pdf	16/05/2018 22:46:40		Aceito
Outros	instrument_coleta_de_dados.pdf	16/05/2018 22:37:22	Mayara Ladeira Coêlho	Aceito
Outros	Curriculo_Lattes.pdf	16/05/2018 22:13:05	Mayara Ladeira Coêlho	Aceito
Outros	Lattes_Graca.pdf	16/05/2018 22:07:46	Mayara Ladeira Coêlho	Aceito
Outros	TERMO_CONFIDENCIALIDADE.jpg	16/05/2018 17:55:24	Mayara Ladeira Coêlho	Aceito
Outros	carta_Encaminhamento.jpg	16/05/2018 17:39:51	Mayara Ladeira Coêlho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_pesquisadores_cont.jpg	16/05/2018 17:21:01	Mayara Ladeira Coêlho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_pesquisadores.jpg	16/05/2018 17:18:39	Mayara Ladeira Coêlho	Aceito
Folha de Rosto	folha_De_Rosto.pdf	04/05/2018 14:48:06	Mayara Ladeira Coêlho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_institucional.pdf	03/05/2018 23:47:03	Mayara Ladeira Coêlho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_brochura.docx	03/05/2018 23:12:56	Mayara Ladeira Coêlho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativa_tcle.pdf	03/05/2018 22:57:56	Mayara Ladeira Coêlho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

TERESINA, 04 de Junho de 2018

Assinado por:
Herbert de Sousa Barbosa
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br