

Arthur Lopes Agrizzi  
Leandro Cabral Pereira  
Priscila Helena Marietto Figueira

# METODOLOGIA DE BUSCA ATIVA PARA DETECÇÃO DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

NON-VOLUNTARY DETECTION METHOD OF ADVERSE DRUG  
REACTIONS IN ONCOLOGIC PATIENTS

Instituto Nacional de Câncer  
José Alencar Gomes da Silva

MÉTODO DE VIGILANCIA ACTIVA DE REACCIONES ADVERSAS  
A LA MEDICACIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER

## RESUMO

**Objetivo:** Propor a implantação de um método de busca ativa de reações adversas a medicamentos (RAM) através da metodologia trigger tool, identificando possíveis indicadores de reações adversas e comparar os resultados obtidos entre a metodologia empregada no estudo e o método de notificação voluntária utilizada na instituição.

**Métodos:** Estudo prospectivo e descritivo, realizado em um hospital oncológico pertencente à Rede de Hospitais Sentinela. Inicialmente foi elaborada uma lista de rastreadores relevantes no tratamento do paciente oncológico com base na lista do Institute for Healthcare Improvement. A metodologia original utiliza um sistema computadorizado específico para analisar as prescrições médicas, os exames laboratoriais e pacientes internados na clínica de terapia intensiva, mas neste estudo a análise foi feita manualmente através do prontuário eletrônico.

**Resultados:** Houve a internação de 608 pacientes, com tempo de permanência médio de aproximadamente 8 dias. Foram encontrados 165 rastreadores no total, sendo detectadas 18 RAM apresentadas por 15 pacientes. Durante o estudo, houve apenas 2 notificações ao setor de Farmacovigilância utilizando a notificação voluntária, demonstrando uma superioridade da busca ativa em relação ao modelo anteriormente utilizado, sendo responsável pela detecção de 89,1% das reações no período. Aproximadamente 2,96% dos pacientes internados apresentaram uma ou mais RAM, estando de acordo com dados da literatura.

**Conclusões:** A busca ativa de RAM se mostrou superior à notificação voluntária anteriormente utilizada. Quanto à adaptação feita da metodologia, não houve impacto na rotina do serviço e apresentou proporcionalmente a mesma eficiência de um sistema informatizado.

**Palavras-chave:** Reação adversa a medicamento; Farmacovigilância; Trigger Tool

## ABSTRACT

**Objective:** To propose the establishment of a non-voluntary detection method of adverse drug reaction (ADR) through the trigger tool methodology, identifying possible indicators of adverse reactions and to compare the results obtained from the methodology used in the study and the voluntary report method used in the institution.

**Method:** Prospective and descriptive study, accomplished in an oncology hospital belonging to the Rede de Hospitais Sentinelas. Initially, it was created a list of relevant triggers in the treatment of cancer patients based on the list of the Institute for Healthcare Improvement. The original methodology uses a specific computerized system to analyze prescriptions, laboratory tests and the patients admitted to the intensive care clinic, but in this study the analysis was done manually using the electronic medical record.

**Results:** There were the hospitalization of 608 patients, with average length of stay of 8 days. 165 triggers were found in total, with 18 detected ADR presented by 15 patients. During the study, there were only two reports to the Pharmacovigilance sector using voluntary report, demonstrating the superiority of non-voluntary method over the method previously used, and it was responsible for detecting 89.1% of reactions in the period. Approximately 2.96% of inpatients had one or more RAM, which is consistent with literature data.

**Conclusion:** The non-voluntary detection method of ADR was superior to voluntary report previously used. For adaptation of the methodology, there was no impact on routine service and had proportionally the same efficiency of a computerized system.

**Keywords:** Adverse drug reaction, Pharmacovigilance, Trigger tool

Recebido em: 01/02/2013

Aceito em: 25/03/2013

Autor para correspondência:  
Arthur Lopes Agrizzi  
Instituto Nacional de Câncer  
José Alencar Gomes da Silva  
E-mail:  
arthur\_agrizzi@yahoo.com.br

## RESUMEN

**Objetivo:** Proponer el establecimiento de un método de vigilancia activa de reacciones adversas a la medicación (RAM) a través de la metodología trigger tool, la identificación de posibles indicadores de reacciones adversas y comparar los resultados obtenidos con la metodología utilizada en el estudio y el método utilizado en la institución de notificación voluntaria.

**Métodos:** Estudio descriptivo prospectivo realizado en un hospital de oncología que pertenece a la Rede de Hospitais Sentinelas. Inicialmente se creó una lista de seguidores relevantes en el tratamiento de pacientes con cáncer basados en la lista del Institute for Healthcare Improvement. La metodología original utiliza un sistema computarizado para analizar las prescripciones específicas, pruebas de laboratorio y clínicos hospitalizados en cuidados intensivos, pero en este estudio, el análisis se realizó de forma manual utilizando la historia clínica electrónica.

**Resultados:** Hubo 608 pacientes hospitalizados en el hospital, con el tiempo medio de hospitalización de unos 8 días. 165 seguidores fueron encontrados en total, con 18 RAM detectadas presentados por 15 pacientes. Durante el estudio, sólo había dos informes a la sector de farmacovigilancia a partir de notificaciones voluntarias, lo que demuestra la superioridad de la vigilancia activa con respecto al modelo utilizado anteriormente, y es responsable de detectar 89,1% de reacciones en el período. Aproximadamente 2,96% de todos los pacientes tenían una o más de RAM, lo cual es consistente con los datos de la literatura.

**Conclusiones:** La vigilancia activa de RAM demostró ser superior al notificación voluntaria utilizado anteriormente. Para la adaptación de la metodología, no hubo impacto en el servicio de rutina y tenía proporcionalmente la misma eficiencia de un sistema informático.

Palabras clave: Reacción adversa a la medicación, Farmacovigilancia, Trigger Tool

## INTRODUÇÃO

A terapia medicamentosa é uma importante ferramenta para o tratamento e profilaxia de muitas doenças. A eficácia e segurança de um medicamento são comprovadas a partir de testes pré-clínicos e clínicos que são realizados antes da liberação para comercialização, porém estes ensaios apresentam limitações como: número de pacientes avaliados e tempo de análise reduzidos; exclusão de pacientes que pertencem a extremidades da faixa etária, polimedicados e com doenças associadas. Por conta das limitações, os medicamentos precisam ser avaliados após a comercialização, pois não são completamente seguros e quando começam a ser utilizados por milhões de pessoas são capazes de desencadear Reações Adversas a Medicamento (RAM) raras ou associadas ao uso prolongado<sup>1</sup>.

As RAM são definidas como qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas<sup>2</sup>. Elas são responsáveis por 3% a 6% das admissões hospitalares de pacientes de qualquer idade, estão em quinto lugar em todas as causas de óbito e representam 5% a 10% do total de custos hospitalares<sup>3</sup>.

Segundo a classificação proposta por Wills e Brown (1999), as reações adversas a medicamentos podem ser divididas em 9 categorias<sup>4</sup>:

**Reação tipo A** – reações adversas dose-dependentes. Podem ser previsíveis com o conhecimento do mecanismo de ação dos medicamentos e excipientes. A suspensão do agente causador ou a redução da dose promove melhora parcial ou completa do quadro sintomático. Ex.: Hipoglicemia com antibióticos orais.

**Reação tipo B** – farmacologicamente previsível, dose-dependente, desaparece com a retirada do agente causador, envolve interação entre microrganismo e hospedeiro. São diferentes das tipo "A" porque as ações ocorrem na fisiologia do microrganismo. Ex.: Superinfecções com o uso de antibióticos de amplo espectro.

**Reação tipo C** – são determinadas pela propriedade química do medicamento e não por sua atividade farmacológica. A sua gravidade esta mais relacionada à sua concentração, no sítio de ação, do que com a dose. Ex.: Necrose tissular com extravasamento de medicamentos vesicantes.

**Reação tipo D** – são relacionadas ao sistema de liberação dos medicamentos ou excipientes. A natureza física da formulação do produto é um fator contribuinte, enquanto as propriedades químicas e farmacológicas não possuem nenhuma relação causal. Ex.: Tosse associada a inaladores de pó seco.

**Reação tipo E** – são reações de retirada, tipo dependência física. São previsíveis do ponto de vista farmacológico e ocorrem após a retirada ou redução da dose de um medicamento. A reintrodução do mesmo pode ser uma alternativa para a melhora dos sintomas. Ex.: Abstinência causada pela retirada de opióides.

**Reação tipo F** – reações geneticamente determinadas que ocorrem

em indivíduos suscetíveis. Ex.: Hemólise em uso de quinino em pessoas com deficiência da glicose-6-fosfato-desidrogenase.

**Reação tipo G** – reações causadas por danos genéticos irreversíveis, provocadas por efeitos carcinogênicos ou genotóxicos de alguns medicamentos. Ex.: Focomelia com talidomida.

**Reação tipo H** – envolvem ativação do sistema imunológico, sendo imprevisíveis farmacologicamente e independentes de dose. Necessitam da retirada do agente causador, pois apenas a redução da dose não melhora os sintomas. Ex.: Choque anafilático por hipersensibilidade a algum medicamento.

**Reação tipo U** – reações cujos mecanismos de ação não estão elucidados e não se enquadram nas demais categorias. Ex.: Distúrbios no paladar induzidos por medicamentos.

O marco histórico, de repercussão mundial, que evidenciou a importância das ações de registro e monitoramento das reações adversas foi o trágico incidente com a Talidomida em 1961, que causou graves malformações congênitas em recém-nascidos de mulheres tratadas durante a gravidez. Após este evento, os Estados Unidos aprovaram a emenda Kefauver-Harris, estruturando e reforçando o Food and Drug Administration (FDA) para comprovar a segurança dos medicamentos por meio da apresentação dos seus ensaios clínicos e também uma melhor estruturação das ações de Farmacovigilância<sup>5</sup>.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a Farmacovigilância é a ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problema relacionado a medicamento<sup>6</sup>. Seus principais objetivos são: detecção de reações adversas desconhecidas e interações; identificação dos fatores de risco e os possíveis mecanismos de desenvolvimento de reações adversas; detecção do aumento da frequência das reações adversas conhecidas; análise risco/benefício dos medicamentos; disseminação da informação para promover a prescrição e regulação dos fármacos<sup>7</sup>.

Mundialmente, a OMS coordena o sistema de quantificação e detecção de reações adversas pelo Centro Colaborador do Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Suécia, que tem como função receber as notificações de todos os países que mantém a VigiBase 3, uma base de dados mundial sobre reações adversas aos medicamentos. Atualmente este programa é composto por 134 países, sendo 104 membros oficiais e 30 membros associados. O Brasil foi inserido no programa da OMS em 2001, como o 62º membro oficial<sup>8</sup>.

No Brasil, os primeiros esforços de regulação das questões de RAM iniciaram na década de 70 com a edição de algumas normas, que foram consideradas tentativas infrutíferas de desenvolvimento da Farmacovigilância. Nos dias atuais as ações de Farmacovigilância, Tecnovigilância, Hemovigilância e Vigilância de saneantes são coordenadas pela Rede de Hospitais Sentinelas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Esta rede, criada em 2001, é composta por 208 hospitais terciários ligados a universidade e/ou de alta complexidade, cuja função principal é analisar as informações recebidas pelos hospitais

e encaminhá-las ao banco de dados do programa de monitoramento da OMS<sup>9</sup>.

O método mais utilizado pela Farmacovigilância para alimentar o seu sistema é a notificação voluntária, que consiste na notificação por parte de todos os profissionais de saúde e também pacientes de reações adversas a medicamentos que tenham presenciado e/ou apresentado. As notificações recebidas devem necessariamente ser analisadas por um farmacêutico antes de ser enviadas para a ANVISA. Durante esta análise é realizada uma revisão retrospectiva do prontuário do usuário do medicamento a fim de obter informações sobre sua história clínica, doenças associadas, exames laboratoriais relevantes, medicamentos utilizados concomitantes no dia em que ocorreu a reação e necessidade de medidas de suporte para o tratamento da reação<sup>5</sup>.

AANVISA preconiza a notificação voluntária como um meio de baixo custo e eficaz para o funcionamento do sistema de Farmacovigilância<sup>2</sup>, porém esse método se torna falho por conta da subnotificação das reações adversas. Os principais fatores para a subnotificação das reações são: a dificuldade de identificação de uma RAM pelos profissionais envolvidos no cuidado do paciente, medo de receberem punição caso relatem alguma reação ou pelo desconhecimento da importância das ações de Farmacovigilância<sup>10</sup>.

A fim de superar a principal falha do método de notificação voluntária, o uso de métodos de busca ativa de RAM como o seguimento farmacoterapêutico, a revisão retrospectiva ou prospectiva de prontuários e a utilização de rastreadores para guiar a revisão tem ganhado notoriedade na prática dos serviços de Farmacovigilância, pois são capazes de detectar um número maior de reações, impedindo que muitas delas deixem de ser notificadas<sup>11</sup>.

A metodologia chamada Trigger Tool é uma das formas de busca ativa que tem apresentado ótimos resultados na detecção das RAM. Ela se baseia na identificação de “rastreadores” que podem indicar a ocorrência de um evento adverso<sup>12</sup>. Estes rastreadores 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.

Originalmente a metodologia foi desenvolvida para detectar os eventos adversos a medicamentos através de programas de computador integrados ao sistema do hospital. Estes programas identificavam o aparecimento dos rastreadores logo após se iniciava uma detalhada análise do prontuário do paciente para confirmar a presença ou ausência do evento. Utilizando esta técnica, a rápida identificação de um rastreador possibilita a oportunidade de retificar um determinado processo e reduzir o impacto do dano ao paciente<sup>13</sup>.

Por considerar que a necessidade de capital para a implantação do sistema de monitoramento informatizado limita os hospitais capazes de adotar esta metodologia, Rozich e colaboradores (2003) propuseram uma variação da metodologia anteriormente citada. Essa variação não utiliza sistemas informatizados e a investigação dos rastreadores é feita a partir de uma revisão retrospectiva de prontuários<sup>14</sup>.

O presente estudo tem como principal objetivo propor a implantação de um método de busca ativa de reações adversas a medicamentos. Como objetivos específicos: identificar possíveis rastreadores de reações adversas nas prescrições médicas e nos exames laboratoriais; avaliar a viabilidade de adaptação da metodologia trigger tool na rotina do serviço de Farmacovigilância; avaliar a incidência de reações adversas a medicamentos entre os pacientes internados em um hospital oncológico; comparar os resultados obtidos entre a metodologia proposta no estudo e o método de notificação voluntária utilizada na instituição.

## MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospectivo e descritivo, durante o período de 12 de Junho a 30 de Setembro de 2012, que se propôs a implantar uma adaptação da metodologia trigger tool no setor de Farmacovigilância de um hospital oncológico pertencente à Rede de Hospitais Sentinela da

ANVISA, situado na cidade do Rio de Janeiro. O ambiente de estudo é responsável pelo tratamento de tumores ginecológicos e do tecido ósseo-conectivo, atuando em nível terciário de atendimento. Caracteriza-se como um hospital de alta complexidade e de médio porte, com 83 leitos para internação e realiza também atendimentos ambulatoriais e de emergência.

A população envolvida no estudo foi de pacientes do sexo feminino, portadoras de neoplasias ginecológicas, sem limite de idade, que estavam internadas no período de estudo. Foram excluídas do estudo as pacientes em tratamento ambulatorial, pela inexistência de um programa de Atenção Farmacêutica com esse grupo de pacientes, dificultando o acompanhamento restrito sobre a farmacoterapia e pacientes em tratamento com quimioterapia antineoplásica, uma vez que as reações adversas provocadas por medicamentos desta classe são rotineiramente notificadas pelos profissionais da instituição, enquanto as reações provocadas por medicamentos adjuvantes ao tratamento oncológico como: analgésicos, antieméticos, anticoagulantes e antibióticos são subnotificadas, necessitando de um novo método para identificá-las.

Para a estruturação da metodologia trigger tool inicialmente foi realizada a formulação da lista de rastreadores utilizados como indicadores de reações adversas a medicamentos. Para elaborar a lista foi utilizada como base, a relação do Institute for Healthcare Improvement (IHI)<sup>14,15</sup> que enumera rastreadores para a detecção de eventos adversos durante a internação hospitalar. Para a adaptação dessa lista, em um primeiro momento, de forma individual, os autores do estudo definiram quais rastreadores seriam relevantes para o paciente em tratamento oncológico, de acordo com experiências próprias na área de oncologia e farmacovigilância. Após esta etapa, os autores se reuniram e determinaram as vantagens e desvantagens de cada rastreador e então foram selecionados quais os rastreadores deveriam compor a lista do estudo (Quadro 1).

As principais alterações realizadas em relação à lista do IHI foram a exclusão dos rastreadores frequentemente encontrados por conta das características dos pacientes e/ou da clínica e por isso apresentam baixa sensibilidade para identificar as reações. Ex.: metoclopramida que é utilizada em muitos pacientes por conta da êmese apresentada após a cirurgia e aumento da creatinina sérica, que ocorre em muitos casos por obstrução das vias urinárias<sup>16</sup>, e a redução dos valores dos rastreadores ligados à atividade anticoagulante em relação aos rastreadores do IHI, INR (razão normalizada internacional) > 6 e PTT (tempo de tromboplastina parcial) > 100 s, pois foi considerando que a partir dos valores adotados no estudo já ocorre o aumento acentuado dos riscos de sangramento<sup>17</sup>.

Quadro 1 – Rastreadores utilizados que podem indicar a ocorrência de uma RAM

Rastreador	Suspeita de reação adversa
Difenidramina	Hipersensibilidade a algum medicamento
Hidrocortisona	Hipersensibilidade a algum medicamento
Flumazenil	Superdosagem de Benzodiazepínico
Naloxona	Superdosagem por Opióides
Fitomenadiona	Sangramento por varfarina
Loperamida	Diarréia provocada por medicamento
Protamina	Sangramento por Heparinas (não-fractionada e BPM (Baixo Peso Molecular))
PTT > 75 s	Aumento da anticoagulação por heparina
INR > 4	Aumento da anticoagulação por varfarina
Glicose sérica < 50 mg/ml	Hipoglicemia provocada por insulina ou hipoglicemiantes orais
Prometazina	Hipersensibilidade a algum medicamento
Transferência para clínica de tratamento intensivo	Reação Adversa grave a algum medicamento

Para a detecção dos rastreadores, utilizando o prontuário eletrônico, foram realizadas análises das prescrições médicas do dia anterior, análise dos exames laboratoriais e avaliação da origem dos pacientes internados na clínica de terapia intensiva, para verificar se houve a ocorrência de alguma RAM grave que necessitou de tratamento intensivo.

Ao identificar um rastreador, a existência de uma suspeita de RAM foi confirmada a partir da revisão do prontuário físico da paciente. As reações detectadas foram investigadas pelo Setor de Farmacovigilância, classificadas utilizando o algoritmo de Naranjo quanto sua causalidade em: duvidosa, possível, provável ou definida<sup>18</sup> e em relação à gravidade como: leve, moderada, grave ou letal<sup>1</sup>.

As variáveis do estudo foram: idade, diagnóstico da doença de base considerando a Classificação Internacional de Doenças (Edição 10)<sup>19</sup>, rastreador identificado, tipo de reação adversa apresentada, gravidade da reação e a sua causalidade. O desempenho dos rastreadores em captar reações adversas aos medicamentos foi analisado em três componentes. O primeiro deles foi a frequência de detecção de rastreadores calculado a partir da divisão do número de registros de cada rastreador pelo total de prontuários avaliados, multiplicado por 100 (1); o segundo foi a frequência de RAM detectadas por rastreador, dividindo o número de RAM identificadas pelos rastreadores pelo total de prontuários avaliados, multiplicado por 100 (2); o terceiro foi o rendimento relativo do rastreador, dividindo-se (2) por (1), multiplicado por 100. Esse último é uma proporção que define o rendimento do rastreador e expressa, em valores relativos, o potencial de cada um deles para identificar RAM<sup>20</sup>.

Foi realizada análise quantitativa dos dados, com média, mediana, distribuição de frequência e porcentagem e os resultados descritos em tabelas, quadros e gráficos. Para auxiliar a análise dos dados foi utilizando o programa Microsoft Office Excel 2010 e suas atualizações.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob número CAAE 02902512.4.0000.5274, atendendo a determinação da Resolução CNS 196/96.

## RESULTADOS

No período de estudo houve a internação de 608 pacientes na clínica de ginecologia, com tempo de permanência médio, calculado a partir da soma dos dias de internação dos pacientes dividido pelo total de pacientes internados, de aproximadamente 8 dias (min: 02 dias e máx: 101 dias). Durante a coleta de dados, o tempo médio para analisar as prescrições médicas, exames laboratoriais e origem dos pacientes internados na clínica de terapia intensiva, de em média 42 pacientes/dia, foi de 43 minutos, o tempo médio para análise dos prontuários físicos foi de 15 minutos. Isso demonstrou que mesmo não sendo utilizado um sistema informatizado, não foi um empecilho para as demais atividades do setor.

Utilizando a adaptação da metodologia trigger tool no total foram encontrados 165 rastreadores apresentados por 117 pacientes, que foram capazes de identificar 18 RAM apresentadas por 15 pacientes. Durante o período do estudo, o setor de Farmacovigilância continuou recebendo notificações de suspeita de reações adversas pelo método de notificação voluntária, mas a quantidade de notificações provenientes da clínica de ginecologia (2 notificações) foi muito inferior quando comparado com a adaptação da metodologia trigger tool, demonstrando a superioridade da busca ativa de RAM, pois foi responsável pela detecção de 90% das reações no período. A frequência e o rendimento dos rastreadores estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Frequência e rendimento dos rastreadores de um hospital oncológico situado no Rio de Janeiro

Rastreadores	Rastreadores por 100 prontuários	RAM por 100 prontuários	Rendimento Relativo do Rastreador
Difenidramina	0,0	0,0	0,0
Hidrocortisona	4,4	0,0	0,0
Flumazenil	0,2	0,2	100,0
Naloxona	0,2	0,0	0,0
Fitomenadiona	1,6	0,0	0,0
Loperamida	1,5	0,0	0,0
Protamina	0,0	0,0	0,0
PTT > 75 s	2,1	0,7	33,3
INR > 4	0,8	0,8	100,0
Glicose sérica < 50 mg/ml	1,3	0,5	38,4
Prometazina	4,9	0,6	12,2
Transferência para clínica de tratamento intensivo	8,4	0,3	3,5

\*número de prontuários= 608

Com relação às pacientes que apresentaram uma ou mais RAM, 53,3% (8/15) tinha o diagnóstico de C53 - Neoplasia Maligna de Colo de Útero, com média de idade de 56,6 anos e mediana de 55 anos. Os tipos de reações apresentadas, segundo classificação de Wills e Brown (1999)<sup>4</sup> foram reações do tipo A (83,3 %): hipoglicemia, aumento da anticoagulação, sangramento, convulsão, bradicardia severa, superdosagem por benzodiazepínico, agitação psicomotora, e reações do tipo H (16,7 %) como: prurido e rash cutâneo.

Em relação à gravidade das reações detectadas, as reações moderadas foram detectadas com mais frequência, seguidas pelas reações graves (Gráfico 1). Não houve a detecção de nenhuma reação leve, pois os rastreadores utilizados no estudo eram medicamentos considerados antídotos ou condições que necessitavam de suspensão do medicamento causador.

A reação letal detectada a partir do rastreador "INR > 4" foi decorrente de um quadro de sangramento importante causado pelo aumento da anticoagulação por uso de varfarina. Esta reação ressaltou a importância da modificação do valor deste rastreador na lista do estudo em relação à lista do IHI (INR > 6), já que a paciente apresentou valor de INR inferior a 6 e por isso não seria detectada.

### Gravidade das Reações

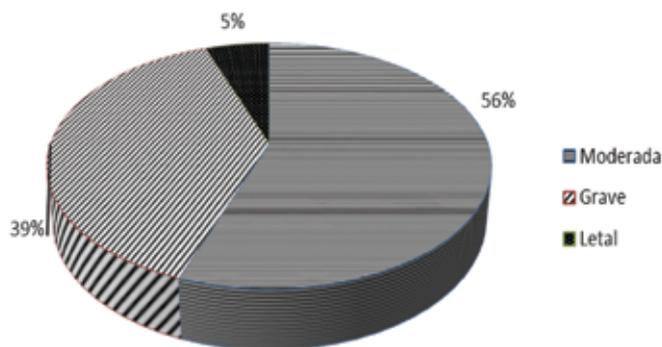


Gráfico 1 – Gravidade das 18 Reações Detectadas pela Adaptação da Metodologia Trigger Tool em um hospital oncológico

Utilizando o algoritmo de Naranjo<sup>18</sup>, as reações foram classificadas em definidas, prováveis e possíveis, conforme o Gráfico 2.

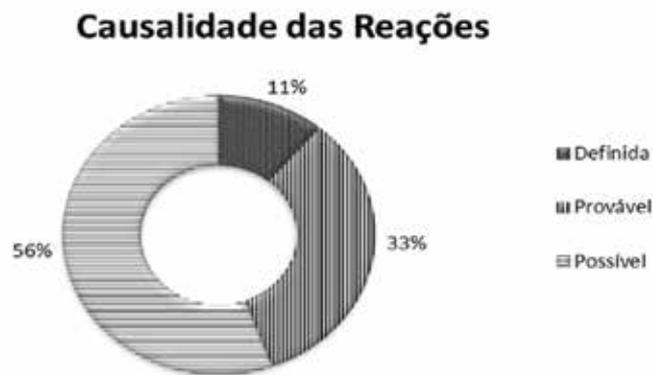


Gráfico 2 – Causalidade das 18 Reações Detectadas pela Adaptação da Metodologia Trigger Tool em um hospital oncológico.

## DISCUSSÃO

O estudo utilizou uma adaptação da metodologia trigger tool e detectou uma ou mais RAM em aproximadamente 2,96 % dos pacientes internados (18 RAM detectadas dividido pelo total de pacientes internados no período, multiplicado por 100). Valor acima do encontrado por Bond; Raehl<sup>21</sup> que identificaram a ocorrência de reações adversas em 1,7% da população hospitalizada dos Estados Unidos e o encontrado por Classen et al<sup>13</sup> utilizando a metodologia trigger tool com um sistema informatizado, que detectou a ocorrência de RAM em 1,99% dos pacientes.

A frequência encontrada esta de acordo com um estudo de revisão sistemática que demonstrou que os eventos adversos a medicamentos durante a hospitalização ocorrem em uma ampla faixa de 1,6 a 41,4%. Essa variação se deve a fatores como: os métodos de identificação de eventos, os medicamentos prescritos, a severidade das doenças e o perfil do hospital e dos pacientes<sup>11</sup>.

Em relação à diferença entre as diferentes metodologias de detecção de RAM, no presente estudo, 90% das reações foram detectadas a partir de uma metodologia de busca ativa e 10% por meio de notificação voluntária. Uma proporção semelhante foi encontrada em um estudo de Snyder & Fields (2010) que comparou os modelos de detecção de eventos adversos em 17 unidades assistenciais de dois hospitais americanos onde mostraram a superioridade da busca ativa<sup>22</sup>. De um total de 431 eventos, 367 (85,1%) foram através de metodologias de busca ativa, 53 (12,2%) através de notificação voluntária e 15 (3,4%) utilizando outras metodologias. Estes dados confirmam o problema da subnotificação no método voluntário e a superioridade da busca ativa de RAM.

A fim de demonstrar a necessidade da metodologia trigger tool e sua importância para o Serviço de Farmacovigilância foi realizado um estudo anterior nesta unidade hospitalar utilizando apenas os antídotos: difenidramina, hidrocortisona, flumazenil, naloxona, fitomenadiona e protamina como rastreadores. Foram identificadas, de forma retrospectiva, 47 possíveis RAM em pacientes internados em todo o hospital durante o ano de 2011<sup>23</sup> gerando uma média de 3,92 RAM/mês. Diante desta média, ao estimar uma quantidade de RAM para os 4 meses de estudo seriam esperadas a ocorrência de aproximadamente 16 reações em todo hospital, mas o estudo superou o esperado pois foram 18 reações detectadas por uma única clínica do hospital. Provavelmente se deve a inclusão dos exames laboratoriais na lista de rastreadores, pois foram capazes de detectar a maioria das reações (61,1%). Este dado indica que a construção de uma lista composta por diferentes tipos de

rastreadores aumenta a capacidade de detecção de reações adversas a medicamentos.

Quanto à adaptação feita da metodologia trigger tool, o modo mecânico de detecção de rastreadores não impactou na rotina do serviço e apresentou proporcionalmente uma efetividade superior a um sistema informatizado. Para um hospital de grande porte, o tempo envolvido na coleta de informações pode dificultar o processo, já que neste estudo foram gastos em média 43 minutos para coletar informações de aproximadamente 42 pacientes/dia.

Como o estudo foi uma adaptação de uma metodologia, as limitações foram a ausência de estudos, na literatura pesquisada, envolvendo a mesma metodologia e uma população com as mesmas características. Portanto, para comparar o rendimento dos rastreadores foi utilizado um estudo apresentando por Cano et al, sendo semelhante apenas o rendimento entre os rastreadores antagonista de benzodiazepínico (Flumazenil) e glicemia < 50 mg/dl. Em ambos os estudos o antagonista de benzodiazepínico (Flumazenil) obtiveram valor de 100%, enquanto a glicemia < 50 mg/dl apresentou 38,4% e 33,3%, respectivamente<sup>20</sup>.

## CONCLUSÃO

A busca ativa de RAM demonstrou ser superior ao modelo de notificação voluntária tornando possível a detecção de reações anteriormente não notificadas. Com esses dados, o Serviço de Farmacovigilância pôde atuar junto à equipe de saúde com o objetivo de redefinir condutas para aumentar a segurança da utilização de medicamentos na instituição, mostrando a importância de existir um profissional farmacêutico atuando próximo à equipe.

A atuação ativa de um farmacêutico do setor pode ter levando ao aumento da atenção da equipe de saúde em relação a importância de notificar uma RAM para aumentar a segurança do paciente e com isso ter estimulado aos demais profissionais da clínica a notificar as 2 reações ao Setor de Farmacovigilância. Como não houve utilização de antídotos ou qualquer outro rastreador, as reações notificadas não foram detectadas pelo método de busca ativa. Isso demonstra que esses dois métodos podem ser utilizados de forma que um complemente o outro.

## REFERÊNCIAS

1. Ferracini FT, Filho WMB. Prática Farmacêutica no Ambiente Hospitalar. 2. ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2010. P. 267-278.
2. Romeu GA, Távora MRF, Costa AKM, et al. Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza-Ceará. R. Bras. Farm. Hosp. Sarv. Saúde, 2011, 2(1): 5-9.
3. Passarelli MC, Filho WJ. Reações adversas a medicamentos em idosos: como prevê-las? Einstein, 2007, 5(3): 246-251.
4. Wills S, Brown D. A proposed new means of classifying adverse reactions to medicines. The Pharmaceutical Journal, 1999, 262: 163-5.
5. Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2001. P. 109-124.
6. World Health Organization. Safety monitoring of medicinal products. The importance of pharmacovigilance. Genebra; 2002
7. Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, et al. The assessment of adverse events in hospital in Brazil. Int J Qual Health Care, 2009, 21 (4): 279-284.
8. Capucho HC, Carvalho FD, Cassani SHB. Farmacovigilância: Gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente. 1.ed. São Caetano do Sul: Yendis Editora, 2011. P.

9. ANVISA. Rede de hospitais sentinelas. [acesso 2012 Jan 18]. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/sentinela/apresenta.htm>>
10. Novaes MRCCG, Souza NNR, Néri EDR, et al. Guia de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. São Paulo: Ateliê Vide o Verso, 2009, P. 267-284.
11. Cano FG, Rozenfeld S. Adverse Drug Events in hospitals: a systematic review. *Cad. Saúde Pública*, 2009, 25 Sup. 3: S360-S372.
12. Wet C de, Bowie P. The preliminary development and testing of a global trigger tool to detect error and patient harm in primary-care records. *Postgrad Med J*, 2009, 85: 176-180.
13. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *JAMA*, 1991, 266: 2847-2851.
14. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care* 2003, 12:194-200.
15. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events (Second Edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2009. (Available on [www.IHI.org](http://www.IHI.org))
16. Fernandes Jr AS, Lima AAPR, Lima EM, et al. Câncer do Colo Uterino: Tratamento. Rio de Janeiro: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia & Sociedade Brasileira de Cancerologia, 2011.
17. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11ª ed. São Paulo: Editora Mc Graw Hill, 2007, P. 1321 - 1343.
18. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol & Ther*, 1981, 30(2): 239-245.
19. Organização Mundial de Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – CID-10. [acesso 2012 Out 05]. Disponível em: <[www.datasus.gov.br/cid10](http://www.datasus.gov.br/cid10)>.
20. Cano FG, Rozenfeld S, Oliveria DFM, et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol*, 2012, 15(3): 455-467.
21. Bond CA, Raehl CL. Adverse drug reactions in United States hospitals. *Pharmacotherapy*, 2006, 26(5): 601-608.
22. Snyder RA, Fields W. A model for medication safety event detection. *Int J Qual Health Care*, 2010, 22(3): 179-186.
23. Agrizzi AL, Manacas LRA, Figueira PHM. Avaliação da Necessidade da Metodologia Trigger Tool para a Detecção de Reações Adversas a Medicamentos em um Hospital Oncológico. In: 6º Congresso Brasileiro de Farmacêuticos em Oncologia, 2012, Brasília. Resumo. São Paulo: Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia, 2012.