

## Eventos adversos a medicamentos: descrição de um processo de busca ativa em um hospital de ensino da Rede Sentinela

Wanessa da Silva NOGUEIRA<sup>1</sup> , Lunara Teles SILVA<sup>2</sup> , Mércia Pandolfo PROVIN<sup>3</sup> , Rita Goreti AMARAL<sup>3</sup> ,  
Tatyana Matteucci FERREIRA<sup>4</sup> , Ana Carolina MODESTO<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Residência Multiprofissional em Saúde Hospital das Clínicas-Universidade Federal de Goiás; <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina-UFG; <sup>3</sup>Faculdade de Farmácia-Universidade Federal de Goiás; <sup>4</sup>Hospital das Clínicas-Universidade Federal de Goiás

Autor correspondente: Modesto ACF, farmcarolina@gmail.com

Submetido em: 20-02-2021 Reapresentado em: 14-03-2021 Aceito em: 15-03-2021

Revisão por pares: Suelem Tavares da Silva-Penteado, Daniela Archanjo e Jôseffer Wianey Trindade-Medeiros

### Resumo

**Objetivo:** descrever a implantação de um serviço de busca ativa de eventos adversos (EAM) em um hospital de ensino da região Centro-Oeste do Brasil. **Método:** estudo observacional seccional realizado no Serviço de Farmacovigilância em um hospital Universitário da Região Centro-Oeste do Brasil, no período de março a agosto/2019. Foram incluídos todos os pacientes internados em uma unidade de clínica médica e excluídos aqueles que não foram encontrados os prontuários. Foi elaborado um processo de trabalho estruturado em seis etapas: 1) elaboração de uma lista de rastreadores por meio de revisão de literatura; 2) elaboração de uma lista de pacientes cujos rastreadores previamente selecionados apareceram; 3) visita às enfermarias e revisão de prontuário; 4) validação do EAM; 5) notificação dos EAM para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 6) registro das informações em bancos de dados. Foi calculado o Valor Preditivo Positivo (VPP) de cada rastreador individual e globalmente. Foi calculada a frequência relativa e absoluta dos EAM quanto ao tipo, descrição e o medicamento envolvido. **Resultados:** foram feitas 479 buscas no período e a frequência de EAM foi de 7.23%. O VPP global dos rastreadores foi de 0.04. O rastreador que apresentou a melhor performance foi a prometazina (1.00), seguido do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (0.67). Em relação aos EAM identificados, observou-se que a maioria das vezes, 24.14% estiveram relacionados a reações infusionais. Verificou-se que 53.85% dos medicamentos envolvidos nos EAM eram de alta vigilância. **Conclusão:** Evidencio-se que a implantação de um serviço de busca ativa de EAM em hospitais que não contam com o apoio de sistema de prontuário eletrônico é factível de ser executada. Observou-se ainda uma alta frequência de EAM e que a busca ativa orientada por rastreadores permite identificar eventos que de outra maneira não poderiam ser identificados.

**Palavras-chave:** farmacovigilância; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; erros de medicação; segurança do paciente; serviço de farmácia hospitalar; gestão de riscos.

## Adverse drug events: description of an active search process in a teaching hospital of the Sentinel Network

### Abstract

**Objective:** To describe the implementation of an active search service for adverse drug events (ADE) in a teaching hospital in the Midwest region of Brazil. **Method:** Observational sectional study conducted at the Pharmacovigilance Service in a University hospital in the Midwest Region of Brazil, from March to August/2019. All patients admitted to a medical clinic unit were included and those who did not find medical records were excluded. A work process structured in six stages was elaborated: 1) elaboration of a list of triggers through literature review; 2) elaboration of a list of patients whose previously selected triggers appeared; 3) visiting the wards and reviewing medical records; 4) validation of ADE; 5) notification of ADE to Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 6) registration of information in databases. **Results:** The Positive Predictive Value (PPV) of each tracker was calculated individually and globally. The relative and absolute frequency of ADE was calculated as to the type, description and the drug involved. A total of 479 searches were made in the period and the frequency of ADE was 7.48%. The global triggers PPV was 0.04. The trigger with the best performance was promethazine (1.00), followed by the Activated Partial Thromboplastin Time (0.67). Regarding the identified ADE, it was observed that most of the time, 24.14% were related to infusion reactions. It was observed that 53.85% of the drugs involved in ADE were high alert medications. **Conclusion:** It was observed that the implementation of an active search service for ADE in hospitals that do not have the support of an electronic medical record system is feasible to be performed. It was also observed a high frequency of ADE and that the active search guided by triggers allows to identify events that otherwise could not be identified.

**Keywords:** pharmacovigilance; drug-related side effects and adverse reactions; medication errors; patient safety; pharmacy service, hospital; risk management.



## Introdução

Aproximadamente 6% dos pacientes hospitalizados estão sujeitos a algum tipo de evento adverso a medicamento (EAM), mais de 700.000 visitas ao pronto-socorro e 120.000 hospitalizações são causadas por EAM só nos Estados Unidos.<sup>1</sup> Estima-se que cerca de 1% do orçamento mundial de saúde seja gasto no tratamento dos danos associados ao uso dos medicamentos.<sup>2</sup> Neste contexto, os EAM surgiram durante os últimos anos como um problema de saúde pública e estão na agenda mundial de saúde como pauta prioritária desde 2017 com a publicação do “Terceiro Desafio Global para a Segurança do Paciente: Medicação sem Danos”, cujo objetivo é diminuir em 50% dos danos graves e evitáveis relacionados ao uso de medicamentos globalmente, até 2022.<sup>2</sup>

Esse desafio global pode ser ainda mais desafiante para o Brasil, uma vez que ainda é incipiente a mensuração de EAM no nosso país, tal como identificado em uma revisão sistemática sobre EAM em hospitais onde evidenciou-se que apenas 6,9% (n=2) dos estudos recuperados foram conduzidos no Brasil.<sup>3</sup> Para atingir a meta proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é necessário primeiro conhecer a frequência dos EAM para avaliar o aumento ou a diminuição dos danos ao longo do tempo.

Cerca de 95% dos EAM não são informados via notificação espontânea (NE) por parte dos profissionais de saúde, seja por receio de sofrer penalidades ou até mesmo por vergonha.<sup>4</sup> Um estudo realizado em instituição pública brasileira, evidenciou que dentre 356 EAM ocorridos, apenas um foi notificado por profissionais de saúde.<sup>5</sup> A subnotificação de EAM é um problema enfrentado por diversos países do mundo e pode comprometer a instituição de medidas para a promoção da segurança no uso de medicamentos.<sup>6</sup>

O uso de outro método a identificação de EAM poderia ser utilizado pelas instituições de saúde.<sup>5</sup> A busca ativa (BA) de EAM convencional, consiste na revisão de prontuários tanto retrospectiva quanto prospectivamente, para a identificação de possíveis incidentes.<sup>7</sup> Embora apresente melhores resultados quando comparada com a NE, esse método ainda apresenta a grande desvantagem de ser demorada e dispendiosa, além de apresentar grande variabilidade de resultados entre diferentes avaliadores.<sup>7</sup>

A necessidade de lançar mão de métodos mais eficientes de detectar EAM têm surgido desde a década de 70, mas só em 2003, essa lacuna foi preenchida quando um grupo de pesquisadores propôs um método de BA de EAM guiada por rastreadores, que consiste na procura de evidências de possíveis danos causados pelo uso de medicamentos por meio de pistas registradas no prontuário do paciente.<sup>7</sup> Exemplos dessas pistas consistem no uso de antídotos específicos, como a administração de naloxona para reverter efeitos de sedação excessiva pelo uso de opióides<sup>8</sup>, ou de vitamina K para reverter a anticoagulação excessiva causada por agentes cumarínicos.<sup>9</sup> Outros indícios da ocorrência de EAM são resultados de exames laboratoriais, como a creatinina elevada, que pode indicar uma possível nefrotoxicidade induzida por medicamentos,<sup>10</sup> bem como a utilização de um anti-histamínico para tratamento de rash cutâneo induzido por medicamentos.<sup>11</sup>

A BA guiada por rastreadores foi aprimorada e validada pelo *Institute of Healthcare Improvement* (IHI) em uma ferramenta para a BA de EAM.<sup>12</sup> Evidências sugerem que esse método é

capaz de identificar dez vezes mais EAM quando comparada a BA convencional e a NE.<sup>13</sup> No Brasil, estudos utilizando o método de BA guiada por rastreadores ainda é escasso, no entanto, estudos desenvolvidos em hospitais universitários do estado do Rio de Janeiro,<sup>10</sup> São Paulo<sup>5</sup> e Amazonas<sup>9</sup> evidenciaram que esse otimiza o tempo da equipe de investigadores, não demanda de grandes investimentos além de se mostrar capaz de identificar EAM que não poderiam ser identificadas por outros métodos.

Considerando a importância da segurança no uso de medicamentos na agenda mundial de saúde, este estudo se propõe a descrever a implantação de um processo de BA de EAM por meio de rastreadores de modo a contribuir com a geração de evidências que promovam a segurança do paciente.

## Métodos

Trata-se de um estudo observacional seccional. Foi realizado no Serviço de Farmacovigilância (SFV) da Unidade de Gestão de Riscos Assistenciais (UGRA) do Setor de Gestão da Qualidade e Vigilância em Saúde, hierarquicamente ligado à Gerência de Atenção à Saúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás/ Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares HC-UFG/ EBSERH. O SFV foi incorporado ao organograma da UGRA em fevereiro/2017 e conta com quadro de pessoal composto por dois farmacêuticos com dedicação exclusiva de 30 horas semanais cada e alunos do Curso de Residência Multiprofissional em Saúde conforme disponibilidade de rodízio.

Os dados foram obtidos por meio de pesquisa documental nos arquivos físicos (procedimentos operacionais padrão, formulários, fluxos) e planilhas eletrônicas do SFV e são referentes ao período compreendido entre 01 de março de 2019 a 31 de agosto de 2019. A população do estudo foi constituída por todos os pacientes hospitalizados na unidade de internação da clínica médica que tiveram pelo menos um rastreador identificado e foram excluídos aqueles cujo prontuário/papeleta não foi encontrado durante a busca. As etapas de implantação do serviço de busca ativa estão descritas na Figura 1.

No referido período, a BA ocorreu em uma unidade de internação de Clínica Médica, com 60 leitos, que presta cuidados a pacientes de inúmeras especialidades: hematologia, pneumologia, cardiologia, gastroenterologia e neurologia. Essa unidade de internação foi selecionada para iniciar a implantação da BA guiada por rastreadores pois é uma enfermaria de 60 leitos com pacientes de diversas especialidades médicas.

A BA foi feita conforme proposto pelo IHI.<sup>14</sup> Os EAM foram classificados em: Reação Adversa a Medicamento (RAM); Queixa Técnica; Inefetividade Terapêutica; Uso *off-label*; Erro de Medicação (EM).<sup>15</sup> Os medicamentos em uso foram classificados conforme a *Anatomical Therapeutic and Chemical Classification*.<sup>16</sup> Os medicamentos de alta vigilância (MAV) foram classificados conforme o Instituto de Práticas Seguras para o uso de Medicamentos do Brasil.<sup>17</sup>

A frequência de EAM foi calculada dividindo o número EAM identificados pelo número total de buscas realizadas no período. Foi calculado o Valor Preditivo Positivo (VPP) para cada rastreador. O VPP foi calculado por meio da divisão da quantidade de vezes que um rastreador foi capaz de identificar um EAM pela quantidade total de vezes que o rastreador apareceu.<sup>18</sup> Os dados

foram processados e analisados por meio dos *softwares* Epi Info versão 7.2 e STATA 14.0 e Microsoft Excel®. Realizou-se estatística descritiva com estimativas de frequências relativas e absolutas.

O presente estudo foi conduzido conforme os preceitos éticos dispostos na Resolução 466/2012 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFG/EBSERH, com Protocolo n. CAAE: 26902719.7.0000.5078.

## Resultados

A implantação da BA de EAM resultou em um processo de seis etapas que estão detalhadamente descritos na Figura 2. Os rastreadores utilizados na BA estão detalhadamente descritos na Tabela 1.

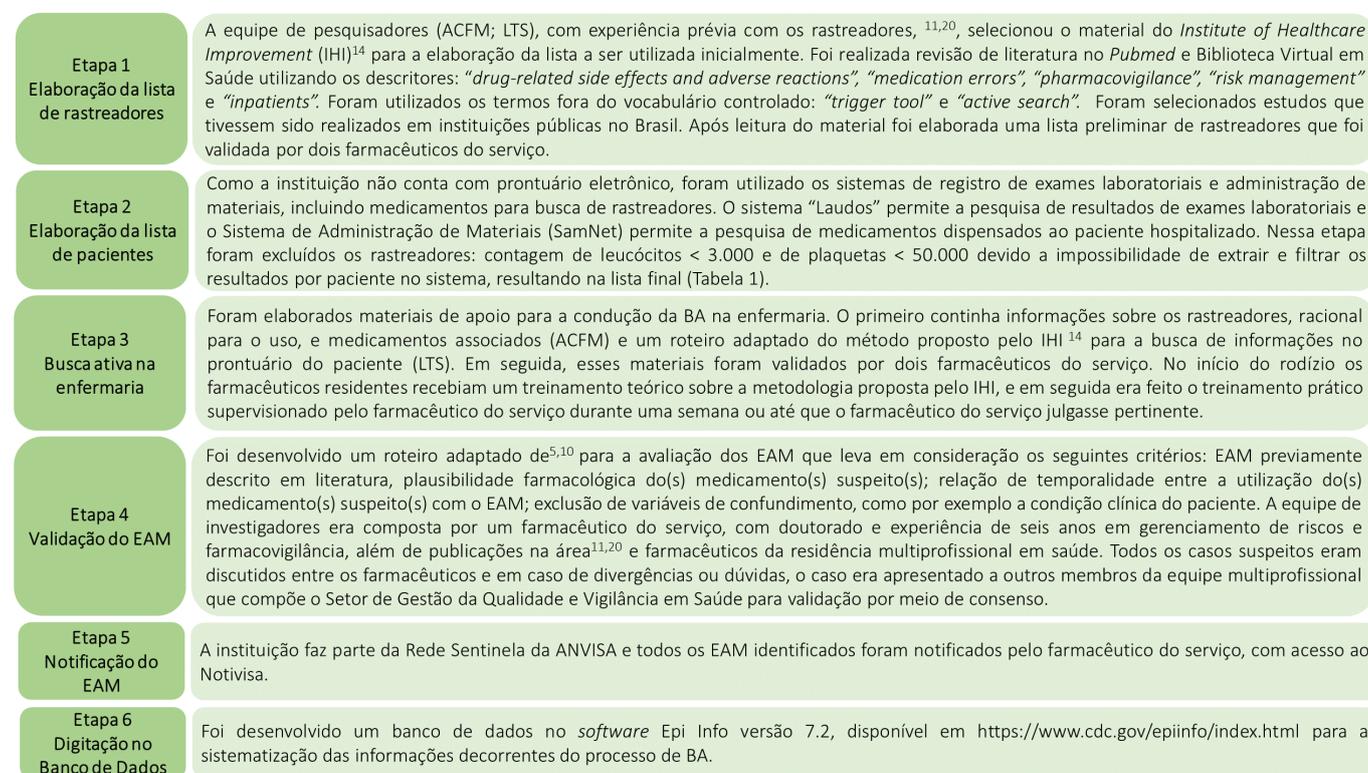
Foram feitas 479 buscas no período, sendo que em 16.28% (n=78/479) das ocasiões, os prontuários não foram encontrados, resultando em 83.72% (n=401/479) de buscas válidas. A frequência de EAM foi de 7.48% (n=30) (IC 95% 4.80-10.0). O VPP geral da ferramenta foi de 0.04. Os rastreadores que apresentaram melhor performance foram a prometazina e potássio sérico > 6 mg/dL com valores de 1.00 para ambos. O segundo rastreador com melhor performance foi a Razão Normalizada Internacional, com valor de 0.67. Em relação à classificação do EAM, observou-se uma maior frequência de RAM 62.07% (n=19) quando comparado aos EM 37.93% (n=11). Em relação às características dos EAM identificados, os resultados

estão descritos na Tabela 2. Verificou-se que em 23.33% (n=7) das vezes, os EAM estiveram relacionados a reações infusionais. Dentre os EAM envolvendo a infusão de medicamentos, a presença de febre, calafrios, dispneia e dessaturação durante a infusão de anfotericina B, ocorreu em 28.60% (n=2) das vezes. Sudorese intensa, sensação de queimação no corpo durante a infusão de cloreto de potássio endovenoso também ocorreu em 28.60% (n=2) das vezes.

Em 13.33% (n=4) dos EAM, foi possível identificar falhas durante o processo de administração, que envolveram a administração de medicamento não prescrito, de dose maior que a prescrita e extravasamento de quimioterápico. O risco de sangramento foi identificado em 10.00% (n=3) das vezes, sendo que os resultados de tempo de tromboplastina ativada estavam acima de 100 segundos. Em 66.67% (n=2) das vezes, foi observado que o paciente estava em uso de dois anticoagulantes concomitantemente.

Os medicamentos mais envolvidos em EAM estão descritos na Tabela 3. De um total de 39 medicamentos, observou-se que 53.85% (n=21) eram MAV. Os anticoagulantes foram a classe de medicamentos mais envolvidos nos EAM, com 20.50% (n=8). A enoxaparina e a varfarina estiveram, ambas, envolvidas em EAM em 37.50% (n=3) e a heparina em 25.00% (n=2). Já os antineoplásicos estiveram envolvidos em EAM em 12.80% (n=5) das vezes. Os medicamentos dessa classe associados a EAM foram: cisplatina, ciclofosfamida, idarrubicina e obinutuzumabe.

**Figura 1.** Método proposto para a implantação da busca ativa de eventos adversos a medicamentos orientada por rastreadores em um hospital de ensino da rede sentinela.



**Figura 2.** Processo de trabalho para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos orientada por rastreadores em um hospital de ensino da rede sentinela.

Realizada revisão de literatura<sup>10,21</sup> e adaptação à realidade da instituição (Tabela 1). Os rastreadores: interrupção abrupta da medicação; rash cutâneo; sedação/letargia/queda; glicemia capilar <50 mg/dL não foram incluídos pois não é possível identificar previamente os pacientes devido a indisponibilidade de um sistema de prontuário eletrônico na instituição. Já os rastreadores: presença de *Clostridium difficile* e níveis de digoxina > 2 ng/dL não foram incluídos pois a instituição não realiza estes exames. Foram incluídas: anfotericina B em todas as suas apresentações e polimixina B devido a experiência prévia da instituição com estes medicamentos na identificação de possíveis EAM.

O farmacêutico do SFV acessa diariamente o sistema Laudos e o SamNet para a pesquisa de pacientes que utilizaram algum medicamento ou apresentaram algum resultado de exame laboratorial suspeito durante as últimas 24 horas e manualmente elabora uma planilha para a busca ativa (Figura 1).

O farmacêutico revisa o prontuário na busca de sinais de ocorrência de EAM relacionados ao rastreador identificado. Nessa etapa, caso seja necessário, informações adicionais são coletadas junto aos profissionais de saúde, paciente e cuidador. No caso da identificação de alguma suspeita de EAM, o farmacêutico do SFV, anota os dados na planilha para busca ativa (Figura 1).

Nessa etapa são detalhadas informações quanto: i) caracterização do paciente: sexo, idade, comorbidades, histórico de alergias; ii) medicamento(s) suspeito(s) e concomitante(s): dose, posologia, diluente, velocidade de infusão, tempo de infusão, potenciais interações medicamentosas; iii) resultados de exames laboratoriais: quando pertinente, informações adicionais quanto a resultados de exames laboratoriais são levantadas; iv) após o levantamento de todas as informações, é feita avaliação donexo causal entre o possível evento adverso ao medicamento suspeito. Por fim, é aplicado o algoritmo de causalidade de Naranjo et al. 1981\*.

Após a validação do EAM é feita a notificação de todos os casos no Notivisa.

Após a validação e notificação dos casos de EAM no Notivisa, todos os dados referentes aos resultados da BA são digitados em um banco de dados para a sistematização das informações.

\*Naranjo CA; Busto U; Sellers EM et al., 1981.32

**Tabela 1.** Caracterização e valor preditivo positivo dos rastreadores utilizados para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos.

Rastreador <sup>1</sup>	Motivo de uso <sup>1</sup>	Número de vezes que o rastreador apareceu n (%)	EAM identificados pelo rastreador n (VPP) <sup>2</sup>
<b>Medicamentos</b>			
<b>Anti-histamínicos</b>	Pesquisar a ocorrência de reações alérgicas a medicamentos		
dexclorfeniramina		8 (2,00)	1 (0,12)
prometazina		1 (0,25)	1 (1,00)
<b>Epinefrina</b>	Hipersensibilidade a medicamentos	-	-
<b>Vitamina K</b>	Anticoagulação excessiva por varfarina	8 (2,00)	1 (0,12)
<b>Protamina</b>	Sangramento excessivo por heparina	-	-
<b>Flumazenil</b>	Sedação excessiva por benzodiazepínicos	-	-
<b>Antieméticos</b>	Toxicidade excessiva pelo uso de medicamentos		
bromoprida		157 (39,15)	-
metoclopramida		5 (1,25)	-
ondansetrona		94 (23,44)	-
<b>naloxona</b>	Antagonista narcótico, indica sobre dosagem de opióides	1 (0,25)	-
<b>loperamida</b>	Diarreia associada ao uso de medicamentos	4 (1,00)	1 (0,25)
<b>poliestireno sulfonato de cálcio</b>	Hipercalemia associado ao uso de medicamento	3 (0,75)	-
<b>digoxina 0,25mg VO</b>	Verificar nível tóxico da digoxina	3 (0,75)	-
<b>polimixina B</b>	Reações infusionais	11 (2,74)	1 (0,09)
<b>anfotericina B (todas as apresentações)</b>	Reações infusionais	17 (4,54)	1 (0,06)
<b>Exames laboratoriais</b>			
<b>creatinina (≥valor basal)</b>	Insuficiência renal associada ao uso de medicamentos	52 (12,97)	2 (0,04)
<b>potássio sérico &lt; 3 mg/dL</b>	Hipocalemia associada ao uso de medicamentos	25 (6,23)	4 (0,16)
<b>potássio sérico &gt; 6 mg/dL</b>	Hipercalemia associada ao uso de medicamentos	1 (0,25)	1 (1,00)
<b>RNI<sup>3</sup> &gt; 6 (TTPa<sup>3</sup>)</b>	Anticoagulação excessiva associada aos cumarínicos	3 (0,75)	2 (0,67)
<b>TTPa<sup>4</sup> &gt;100s</b>	Anticoagulação excessiva associada à heparina	8 (2,00)	2 (0,25)
<b>Total</b>		401 (100,00)	17 (0,04)

<sup>1</sup>Adaptado de: Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. 2013 10, Institute of Healthcare Improvement, 2004 11, Silva MDG, Martins MAP, Viana LG, et al., 201821 <sup>2</sup>Valor Preditivo Positivo. <sup>3</sup>Relação Normalizada Internacional; <sup>3</sup>Tempo de Tromboplastina Ativada.



**Tabela 2.** Caracterização dos eventos adversos a medicamentos identificados por busca ativa por meio de rastreadores.

Evento adverso a medicamento	N= 30 (100) n (%)	Detalhamento	n (%)
Reação Infusional	7 (23,33)	Febre, dessaturação, calafrios, tremores durante a infusão de anfotericina B. Medicamento foi suspenso.	2 (28,60)
		Queimação no corpo e sudorese intensa após a infusão de potássio endovenoso.	2 (28,60)
		Prurido no corpo durante a infusão de tramadol.	1 (14,28)
		Calafrios durante a infusão de obinutuzumabe após aumento da taxa de infusão.	1 (14,28)
		Dispnéia durante a infusão de hioscina. Medicamento foi suspenso.	1 (14,28)
Erro de Administração	4 (13,33)	Extravasamento de ciclofosfamida durante a infusão.	1 (25,00)
		Administração de equivocada de 10 UI de insulina apidra no lugar da insulina lantus.	1 (25,00)
		Administração de dose duplicada de hioscina no paciente.	1 (25,00)
		Administração de dose duplicada de ceftriaxona no paciente.	1 (25,00)
TTPA <sup>1</sup> alargado	3 (10,00)	Resultado do TTPA > 100 s	2 (66,70)
		Resultado do TTPA > 200 s devido ao uso concomitante de heparina, clopidogrel e ácido acetilsalicílico.	1 (33,30)
Hipocalemia	4 (13,33)	Hipocalemia associada ao uso de anfotericina B.	2 (50,00)
		Hipocalemia associada ao uso concomitante de salbutamol e hidrocortisona	1 (25,00)
Hepatotoxicidade	2 (6,67)	Hipocalemia associada ao uso concomitante de salbutamol e terbutalina	1 (25,00)
		Hepatotoxicidade associada a idarrubicina.	1 (50,00)
Nefrotoxicidade	2 (6,67)	Hepatotoxicidade associada a rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol.	1 (50,00)
		Insuficiência renal aguda por cisplatina.	1 (50,00)
RNI Alargado <sup>2</sup>	2 (6,67)	Tubulopatia por cisplatina.	1 (50,00)
Diarréia	1 (3,33)	Resultado do RNI > 5. Paciente em uso concomitante de varfarina e omeprazol.	2 (100,0)
Hipercalemia	1 (3,33)	Diarréia após o uso de amoxicilina + clavulanato.	1 (100,0)
Hipotensão	1 (3,33)	Resultados do potássio > 7.5 no décimo dia de uso de sulfametoxazol + trimetopim.	1 (100,0)
Vômitos	1 (3,33)	Medicamento foi suspenso.	1 (100,0)
Rash cutâneo	1 (3,33)	Hipotensão após o uso de enalapril. Houve diminuição da dose.	1 (100,0)
Parada cardiorrespiratória	1 (3,33)	Vômitos em grande quantidade após a administração de óleo mineral.	1 (100,0)
		Paciente apresentou rash cutâneo após administração de amoxicilina + ácido clavulânico	1 (100,0)
		Paciente apresentou parada cardiorrespiratória durante infusão de polimixina B. Medicamento foi suspenso.	1 (100,0)

<sup>1</sup>Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado. <sup>2</sup>Razão Normalizada Internacional.

## Discussão

Estudos que utilizam o método de pesquisa de EAM por meio de rastreadores<sup>7</sup> em instituições que não contam com recursos de tecnologia da informação como um prontuário eletrônico são escassos na literatura. No entanto, nossos resultados foram próximos aos de outros conduzidos em instituições com o apoio tecnológico, tanto no Brasil<sup>5</sup> quanto no exterior.<sup>19</sup> Nossos achados podem contribuir com instituições, que assim como a nossa, não contam com apoio de um prontuário eletrônico a instituir medidas de monitorização intensiva de EAM com vistas a mensurar os danos causados por medicamentos e contribuir com a OMS na concretização do objetivo principal do Terceiro Desafio Global para a Segurança do paciente

A frequência de EAM identificadas no nosso estudo foram muito próximas aos achados de outro conduzido em um hospital do Canadá, com 7%.<sup>19</sup> Outras instituições que também utilizaram os rastreadores para a detecção de EAM no Brasil encontraram resultados divergentes, com 10.7%<sup>5</sup> e 15.6%.<sup>10</sup> Apesar dessas diferenças, as instituições de saúde devem utilizar métodos válidos e aplicáveis à sua realidade para a detecção de EAM como o método dos rastreadores. Obter dados confiáveis quanto à série histórica dos EAM faz-se necessário para a adoção de medidas para melhorar a segurança no uso de medicamentos.

Em relação ao VPP global, observou-se resultados discrepantes com os encontrados na literatura. Em um estudo conduzido na mesma instituição, específico para pediatria, foi encontrado um VPP global

de 0.13.<sup>20</sup> Em hospitais da região sudeste do Brasil, foi observado um VPP de 0.43<sup>5</sup> e 0.08.<sup>21</sup> Essas divergências podem ser parcialmente atribuídas ao fato de que o registro de informações necessárias para um cuidado seguro não é comumente encontrado em prontuários conforme resultados de um estudo conduzido no Brasil.<sup>22</sup> Além disso, no nosso estudo, o VPP global dos rastreadores pode ter sido influenciado pelo baixo desempenho dos antieméticos.

Quando analisados os VPP por rastreador, no nosso estudo, a prometazina mostrou-se com melhor performance. No entanto, esse resultado não está em consonância com achados de um estudo conduzido em um hospital da região sudeste do Brasil, para qual o VPP dos anti-histamínicos foi de zero.<sup>10</sup> Achados de uma revisão sistemática mostraram valores de VPP para os anti-histamínicos variando de 0.02-0.30.<sup>18</sup> O alto VPP da prometazina no nosso estudo pode estar relacionado ao fato de que, no período de estudo, o rastreador foi encontrado uma única vez, e registros de prontuário evidenciaram relação causal do uso da prometazina para amenizar sintomas de uma reação alérgica associada ao uso de antimicrobiano. Mais estudos são necessários para estimar o desempenho da prometazina na nossa instituição.

No nosso estudo, o RNI demonstrou um bom desempenho, assim como observado em outros trabalhos, com resultados de 0.75 em uma pesquisa conduzida no Brasil<sup>5</sup> e nos Estados Unidos encontraram VPP de 0.50<sup>17</sup> (17) e 0.82.<sup>23</sup> O alto desempenho desse rastreador pode ser explicado pelo fato de que já existe risco de sangramento mesmo em pacientes com RNI > 3,5.<sup>24</sup>

**Tabela 3.** Caracterização dos fármacos envolvidos em eventos adversos a medicamentos identificados por rastreadores.

Classe	Código ATC <sup>1</sup>	Nome	n (%)
<b>Aparelho digestivo e metabolismo</b>	<b>A</b>		7 (17,9)
Medicamentos para tratamento de distúrbios gastrointestinais	A02BC01	omeprazol	3 (7,7)
Antieméticos e antinauseantes	A04AD01	hioscina	2 (5,1)
Medicamentos para constipação	A06AG06	óleo mineral	1 (2,6)
Medicamentos utilizados no diabetes	A10AB06	insulina	1 (2,6)
<b>Sangue e órgãos hematopoiéticos</b>	<b>B</b>		12 (30,8)
	B01AA03	varfarina	3 (7,7)
	B01AB01	heparina	2 (5,1)
Agentes antitrombóticos	B01AB05	enoxaparina	3 (7,7)
	B01AC04	clopidogrel	1 (2,6)
	B01AC06	ácido acetilsalicílico	1 (2,6)
Substitutos de sangue e soluções de perfusão	B05XA01	cloreto de potássio	2 (5,1)
<b>Sistema cardiovascular</b>	<b>C</b>		2 (5,1)
Diuréticos	C03CA01	furosemida	1 (2,6)
Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina	C09AA02	enalapril	1 (2,6)
<b>Hormônios de uso sistêmico excluindo hormônios sexuais e insulina</b>	<b>H</b>		1 (2,6)
Corticosteróides para uso sistêmico	H02AB09	hidrocortisona	1 (2,6)
<b>Anti-infecciosos para uso sistêmico</b>	<b>J</b>		8 (20,5)
	J01CR02	amoxicilina + clavulanato	1 (2,6)
Antibacterianos para uso sistêmico	J01EE01	sulfametoxazol + trimetropim	1 (2,6)
	J01DD04	ceftriaxona	1 (2,6)
	J01XB02	polimixina B	1 (2,6)
Antifúngicos para uso sistêmico	J02AA01	anfotericina B	3 (7,7)
Antimicobacterianos	J04AM06	rifampicina + pirazinamida + etambutol + isoniazida	1 (2,6)
<b>Agentes antineoplásicos e imunomoduladores</b>	<b>L</b>		5 (12,8)
	L01AA01	ciclofosfamida	1 (2,6)
Agentes antineoplásicos	L01DB06	idarrubicina	1 (2,6)
	L01XA01	cisplatina	2 (5,1)
	L01XC15	obinutuzumabe	1 (2,6)
<b>Sistema nervoso</b>	<b>N</b>		1 (2,6)
Analgésicos	N02AX02	tramadol	1 (2,6)
<b>Sistema respiratório</b>	<b>R</b>		3 (7,7)
	R03CC02	salbutamol	2 (5,1)
Medicamentos para doenças obstrutivas das vias aéreas	R03CC03	terbutalina	1 (2,6)

<sup>1</sup> Anatomical Therapeutic and Chemical Classification

Em relação ao baixo desempenho dos antieméticos, o VPP dos triggers pode ser influenciados por diversos fatores, incluindo as práticas de prescrição da instituição.<sup>5</sup> Na unidade de internação onde os dados foram coletados, a prescrição dos antieméticos é comum devido ao tratamento coadjuvante de pacientes da onco-hematologia, e esse pode ser um confundidor para a baixa frequência de EAM associados a esse rastreador. Mais estudos são necessários para compreender a performance desse rastreador na nossa instituição.

Em relação ao tipo de EAM identificado, o achado do nosso estudo está em consonância com o de um estudo brasileiro sobre as atividades de FV realizadas por farmacêuticos hospitalares, onde 55,4% destas estavam relacionadas a investigação de RAM.<sup>25</sup> Uma maior frequência de RAM observada no nosso estudo pode ser parcialmente atribuída ao fato de que considerando as RAM efeitos decorrentes do uso do medicamento em doses usuais,<sup>15</sup> o registro dessas informações no prontuário do paciente podem ser mais facilmente identificadas do que registros decorrentes de falhas durante a assistência.

No nosso estudo, observamos que mais de 50% dos EAM estavam relacionados a reações infusionais. Uma alta frequência de reações

relacionadas à infusão de medicamentos também foi observada em um estudo realizado em um hospital universitário pediátrico no Brasil.<sup>26</sup> No nosso estudo, a anfotericina B esteve associada à ocorrência de reações infusionais, resultados em consonância com os de outro trabalho conduzido em um hospital universitário da região sul do Brasil.<sup>27</sup> As reações mais frequentes observadas nesse estudo estiveram relacionadas à infusão: vômito, náusea, flebite, hipertermia e cefaleia.<sup>27</sup> Considerando a anfotericina B em todas as suas apresentações um MAV,<sup>2</sup> o farmacêutico deve identificar situações de risco e implementar medidas para a prevenção de EAM.

A infusão de soluções contendo potássio esteve associada à ocorrência de reações infusionais no nosso estudo. O potássio, mesmo diluído pode causar danos ao paciente, e é comum a ocorrência de reações relacionadas à infusão, como evidenciado por outros estudos.<sup>28,29</sup> O potássio para infusão por via periférica, deve estar diluído preferencialmente a uma taxa > 40 mEq/L e a velocidade de infusão não exceder 10 mEq/hora.<sup>30</sup> Embora o potássio estivesse prescrito na faixa adequada de diluição e velocidade de infusão consideradas seguras, no nosso estudo, não foi possível recuperar informações quanto ao cumprimento da prescrição no momento da administração.

Em relação aos tipos de medicamentos mais envolvidos em EAM no nosso estudo, observamos que mais de 50% eram de alta vigilância. Em um estudo com mais de 70.000 notificações de incidentes ocorridos em hospitais do Reino Unido foi observado que cerca de 24.0% dos eventos estavam relacionados ao uso de MAV.<sup>31</sup> O manejo seguro dos MAV é uma das áreas prioritárias elencadas pela OMS para melhorar a segurança no uso dos medicamentos.<sup>2</sup> Considerando o impacto dos EAM envolvendo MAV especialmente em hospitais,<sup>31</sup> as instituições de saúde devem buscar métodos para detectar ativamente os EAM, já que a maioria são subnotificados.<sup>4</sup> A mensuração desses incidentes pode auxiliar na identificação de situações de risco para propor ações de melhoria com vistas a prevenir dano ao paciente.

Nosso estudo apresentou algumas limitações, e a principal foi a baixa qualidade dos registros dos incidentes nos prontuários dos pacientes, já evidenciado por um estudo brasileiro.<sup>22</sup> A falta desses registros pode resultar em dados de EAM subestimados, uma vez que a BA por rastreadores pressupõe que as informações devem estar claras no momento da revisão de prontuário. No entanto, nossos resultados são válidos, uma vez que mesmo sem o suporte de um prontuário eletrônico, conseguimos identificar e notificar EAM que de outra maneira não seriam captados. São necessários estudos adicionais para o aprimoramento da seleção dos rastreadores com melhor performance para a BA de EAM na nossa instituição.

## Conclusão

Constatou-se que a implantação de um serviço de busca ativa de EAM em instituição que não conta com o apoio de sistema de prontuário eletrônico é factível de ser executada. Evidenciou-se uma alta frequência de EAM e que a busca ativa orientada por rastreadores permite detectar eventos que de outra maneira não poderiam ser identificados. Nossos resultados evidenciam que mesmo em instituições que não contam com o apoio de prontuário eletrônico, é possível implementar métodos para mensurar danos relacionados ao uso de medicamentos, além de possibilitar a adoção de medidas de manejo dos EAM direcionados para cada instituição.

## Fontes de financiamento

Os autores declaram que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## Colaboradores

ACFM, LTS e WSN participaram de todas as fases do estudo (concepção do projeto e análise e interpretação dos dados; redação do artigo e revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; aprovação final da versão a ser publicada; responsabilidade por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra); MPP, RGA e TXAMF participaram da revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

## Agradecimentos

Os autores agradecem ao Setor de Gestão da Qualidade e

Vigilância em Saúde do Hospital das Clínicas-Universidade Federal de Goiás/EBSERH pela permissão concedida para a coleta dos dados para a realização desse estudo.

## Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses na elaboração deste artigo.

## Financiamento

Os autores declaram que o estudo não contou com nenhum financiamento para sua condução.

## Referências

1. International Pharmaceutical Federation. Patient safety Pharmacists' role in "Medication Without Harm", 2020.
2. Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, et al. The third global patient safety challenge: Tackling medication-related harm. Bull World Health Organ. 2017;95(8):545-6.
3. Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. Cad Saude Publica 25 Sup 3:S360-S372, 2009.
4. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse A Systematic Review. Drug Saf. 2006;29(5):385-96.
5. Varallo FR, Dagli-Hernandez C, Pagotto C, et al. Confounding Variables and the Performance of Triggers in Detecting Unreported Adverse Drug Reactions. Clin Ther. abril de 2017;39(4):686-96.
6. Varallo FR, Guimarães SDOP, Abjaude SAR, et al. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review. Rev da Esc Enferm da USP [Internet]. 2014;48(4):739-47.
7. Resar RK, Rozich JD, Classen D. Methodology and rationale for the measurement of harm with trigger tools. Qual Saf Heal Care. 2003;12(Suppl II):39-45.
8. Ogata H, Motta FA, Ricieri MC. Naloxona como gatilho para identificar eventos adversos com opióides em unidades de terapia intensiva pediátricas. Rev Bras Farmácia Hosp e Serviços Saúde. 2019;10(2):1-5.
9. Nóbrega LC, Sousa LB, Gomes VP, et al. Medicamentos rastreadores na identificação de reações adversas em um hospital. Rev Bras Farmácia Hosp e Serviços Saúde. 2016;7(3):42-5.
10. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Adverse drug events in hospital: Pilot study with trigger tool. Rev Saude Publica. 2013;47(6):1102-11.
11. Teles L, Modesto ACF, Martins RR, et al. Characterization of adverse drug events identified by trigger in Brazilian pediatric inpatients. J Pediatr [Internet]. 2020;96(3):393-401.
12. Classen DC, Lloyd RC, Provost PL, et al. Development and Evaluation of the Institute for Healthcare Improvement Global Trigger Tool. J Patient Saf. 2008;4(3):169-77.
13. Classen BDC, Resar R, Griffin F, et al. 'Global Trigger Tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater



- than previously measured. *Health Aff.* 2011;30(4):581–9.
14. Institute of Healthcare Improvement. Trigger Tool for measuring adverse drug events. 2004.
  15. Varallo FR, Mastroianni PC. Métodos em farmacovigilância. In: Varallo FR, Mastroianni PC, organizadores. *Farmacovigilância para promoção do uso correto de medicamentos.* 1a ed Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 184.
  16. World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. Vol. 1, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. 2015.
  17. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. *Medicamentos Potencialmente Perigosos de Uso Hospitalar - Lista Atualizada 2019.* Vol. 8. 2019.
  18. Handler SM, Altman RL, Pereira S, *et al.* A Systematic Review of the Performance Characteristics of Clinical Event Monitor Signals Used to Detect Adverse Drug Events in the Hospital Setting. *J Am Med Informatics Assoc.* 2007;14(4):451–8.
  19. Lau I, Kirkwood A. Measuring adverse drug events on hospital medicine units with the Institute for Healthcare Improvement trigger tool: A chart review. *Can J Hosp Pharm.* 2014;67(6):423–8.
  20. Teles L, Modesto ACF, Martins RR, *et al.* The Brazilian Portuguese version of the Pediatric Trigger Toolkit is applicable to measure the occurrence of adverse drug events in Brazilian pediatric inpatients. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2019;95(1):61–8.
  21. Silva MDG, Martins MAP, Viana LG, *et al.* Evaluation of accuracy of IHI Trigger Tool in identifying adverse drug events : a prospective observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:2252–9.
  22. Pavão ALB, Andrade D, Mendes W, *et al.* Estudo de incidência de eventos adversos hospitalares, Rio de Janeiro, Brasil: avaliação da qualidade do prontuário do paciente. *Rev Bras Epidemiol.* 2011;14(4):651–61.
  23. Buckley MS, Rasmussen JR, Bikin DS, *et al.* Trigger alerts associated with laboratory abnormalities on identifying potentially preventable adverse drug events in the intensive care unit and general ward. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;9(4):207–217.
  24. Lavítola PDL, Spina GS, Sampaio RO, *et al.* Bleeding during Oral Anticoagulant Therapy: Warning Against a Greater Hazard. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(2):163–7.
  25. Henrique P, Andrade S, Carvalho A, *et al.* Challenges to the consolidation of pharmacovigilance practices in Brazil : limitations of the hospital pharmacist. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:1–11.
  26. Yamamoto MS, Peterlini MAS, Bohomol E. Notificação espontânea de erros de medicação em hospital universitário pediátrico. *Acta Paul Enferm.* 2011;24(6):766–71.
  27. Loução AS, Jacomini D, Moroni JG, *et al.* Reações Adversas a Anfotericina B em adultos - Mineração de Dados. *Rev Bras Farmácia Hosp e Serviços Saúde.* 2018;9(1):1–6.
  28. Lyons I, Furniss D, Blandford A, *et al.* Errors and discrepancies in the administration of intravenous infusions: a mixed methods multihospital observational study. *BMJ Qual Saf.* novembro de 2018;27(11):892–901.
  29. Barras M, Moore D, Pocock D, *et al.* Reducing the risk of harm from intravenous potassium: a multi-factorial approach in the haematology setting. *J Oncol Pharm Pract.* outubro de 2014;20(5):323–31.
  30. Nakatani K, Nakagami-Yamaguchi E, Tomita S, *et al.* Improving the safety of high- concentration potassium chloride injection. *BMJ Open Qual.* 2019;8:1–9.
  31. Härkänen M, Paananen J, Murrells T, *et al.* Identifying risks areas related to medication administrations - text mining analysis using free-text descriptions of incident reports. *BMC Health Serv Res.* 2019;9:1–9.
  32. Naranjo, CA; Busto, U; Sellers, EM *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology Therapy*, v. 30, n. 2, p. 239–245, 1981.