

PAMELA ALEJANDRA ESCALANTE SAAVEDRA

**REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS
COM DOENÇAS INFECCIOSAS**

BRASÍLIA, 2014

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PAMELA ALEJANDRA ESCALANTE SAAVEDRA

**REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS
COM DOENÇAS INFECCIOSAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Orientadora: Prof.^a D.^{ra} Maria Inês de Toledo

BRASÍLIA
2014

PAMELA ALEJANDRA ESCALANTE SAAVEDRA

**REAÇÕES ADVERSAS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS
COM DOENÇAS INFECCIOSAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Aprovada em de de 20

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a D.^{ra} Maria Inês de Toledo (Presidente)
Universidade de Brasília

Prof.^a D.^{ra} Luciane Cruz Lopes
Universidade de Sorocaba

Prof.^a D.^{ra} Janeth de Oliveira Silva Naves
Universidade de Brasília

Dedico este trabalho a meus quatro tesouros.

RESUMO

As reações adversas a medicamentos (RAM) constituem um problema de saúde pública por sua influência sobre as taxas de morbidade e mortalidade e sobre os custos de saúde. Neste estudo observacional retrospectivo buscou-se caracterizar as RAM ocorridas em adultos hospitalizados com doenças infecciosas no Hospital Universitário de Brasília e determinar a frequência, distribuição e classificação das suspeitas dessas reações, identificar a conduta adotada para seu manejo e a evolução clínica dos pacientes, descrever os medicamentos envolvidos nas reações, estabelecer relações de causalidade e identificar os fatores predisponentes às suspeitas de RAM. Foram incluídos pacientes com doenças infecciosas hospitalizados na clínica médica do hospital no período de março de 2013 a março de 2014. Para diagnóstico de RAM, adotou-se a definição proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS). As reações foram identificadas nos formulários de notificação de suspeita de reações adversas e nas fichas de seguimento farmacoterapêutico e prontuários dos pacientes. Adicionalmente, foram revisados os resultados laboratoriais, as prescrições e os relatórios de dispensação de antirretrovirais, quando aplicáveis, para complementação das informações de uso de medicamentos. As descrições das suspeitas de RAM foram harmonizadas de acordo com a Terminologia de Reações Adversas da OMS. As suspeitas de reações foram classificadas, de acordo com Rawlins e Thompson, em tipo A e tipo B. Utilizou-se o algoritmo de Naranjo para estabelecer causalidades. Os medicamentos envolvidos nas suspeitas de RAM foram categorizados segundo a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*. Realizou-se análise estatística bivariada para comparar pacientes com RAM e sem RAM quanto a idade, sexo, diagnóstico de aids, terapia antirretroviral (TARV), tempo de hospitalização, reinternação, mudança de nível de complexidade de tratamento, presença de alergia e óbito. Empregou-se a razão de chances (*odds ratio*, OR) como medida de associação, com intervalo de confiança de 95% e grau de significância de 5% ($p < 0,05$). Dos 113 pacientes incluídos no estudo, 13 (11,5%) apresentaram 22 suspeitas de RAM (1,7 por paciente acometido). Entre os que tiveram RAM, houve predomínio de homens (9, ou 69%), idade inferior a 60 anos (12, ou 92%) e diagnóstico negativo de

HIV/aids (9, ou 69%). Em sua maior parte, as reações suspeitas foram dermatológicas (7, ou 31%), hepatobiliares (4, ou 18%) e gastrintestinais (4, ou 18%). Em 21 (95%) dos casos, as RAM foram do tipo A (reações farmacológicas previsíveis). Houve envolvimento de medicamentos anti-infecciosos sistêmicos em 16 reações (72%). A relação causal entre a suspeita de RAM e o medicamento foi classificada como provável em seis (27%) dos eventos, possível em 15 (68%) e duvidosa em um (5%). Em 11 (84%) dos pacientes com suspeita de RAM, houve recuperação sem sequelas. Dois (16%) morreram em decorrência de qualquer causa. Os pacientes que morreram apresentaram chance aproximadamente nove vezes maior de ter tido RAM (OR = 8,91; IC = 1,14-69,67; $p = 0,06$). O tempo de hospitalização foi significativamente maior ($p = 0,02$) em pacientes com suspeita de RAM (mediana de 19 dias, intervalo de 2 a 77 dias) do que naqueles que não apresentaram RAM (mediana de 9 dias, intervalo de 2 a 81 dias). Idade ($p = 0,17$), sexo (OR = 1,1; IC = 0,24-2,5; $p = 0,65$), presença de aids (OR = 0,77; IC = 0,24-2,5; $p = 0,65$), uso de TARV (OR = 0,51; IC = 0,13-1,98; $p = 0,25$), reinternação (OR = 2,43; IC = 0,58-10,19; $p = 0,2$) e mudança de nível de complexidade de tratamento (OR = 2,2; IC = 0,53-9,14; $p = 0,24$) não se revelaram como fatores significativamente predisponentes a RAM. Nenhum dos pacientes que desenvolveram RAM tinha histórico de alergia. Identificar RAM e determinar sua causalidade podem contribuir para seu manejo mais adequado e influenciar o tempo de hospitalização. São ferramentas essenciais para monitorar a segurança do paciente e melhorar a qualidade do cuidado em saúde.

Palavras-chave: sistemas de notificação de reações adversas a medicamentos; prontuários; causalidade; hospitalização; farmacovigilância.

ABSTRACT

Adverse drug reactions (ADRs) constitute a public-health problem, given their high morbidity and mortality rates and the increased healthcare costs incurred. This observational, retrospective study sought to describe ADRs that affected adult patients hospitalized for infectious diseases in the Hospital Universitário de Brasília, a teaching hospital located in Brazil's capital city, classify suspected ADRs and determine their frequency and distribution, identify the approach adopted for its management and the clinical outcomes, describe the drugs implicated, establish causal links, and identify factors that predisposed to suspected ADRs. The study included patients hospitalized for infectious diseases at the hospital's medical clinic from March 2013 to March 2014. ADR diagnosis was based on the definition proposed by the World Health Organization (WHO). Cases were identified by reviewing the reporting forms for suspected ADRs, drug therapy follow-up charts, and medical records. Additional data on drug use were collected by reviewing laboratory findings, prescriptions, and antiretroviral dispensing reports (when applicable). The descriptions of suspected ADRs were harmonized with the WHO Adverse Drug Reaction Terminology. The suspected reactions were categorized as type A and type B, according to Rawlins and Thompson's criteria. The Naranjo algorithm was employed to establish causal links. The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification was applied to categorize the drugs implicated in suspected cases. Bivariate statistical analysis was performed to compare patients with and without ADRs. The variables considered were age, sex, diagnosis of AIDS, antiretroviral therapy (ART), length of hospital stay, readmission, changes in treatment complexity level, presence of allergies, and death. Odds ratio was used as a measure of association, with a confidence interval of 95% and a significance level of 5% ($p < 0.05$). Of the 113 patients included in the study, 13 (11.5%) accounted for 22 episodes of suspected ADR (1.7 ADR per patient). Most patients with ADRs were male (9, or 69%), younger than 60 years (12, or 92%), and negative for AIDS (9, or 61%). Dermatological (7, or 31%), hepatobiliary (4, or 18%), and gastrointestinal reactions (4, or 18%) predominated. Type-A (predictable) pharmacological reactions accounted for 95% of cases (21). Systemic anti-infective agents were implicated in

60% of reactions (16). Causal links between suspected reactions and drugs were categorized as probable in six events (27%), possible in 15 (68%), and uncertain in one (5%). Eleven patients (84%) experienced clinical recovery without sequels. Two patients (16%) died, irrespective of cause. Patients who died were nine times more likely to have had ADRs (OR = 8.91; CI = 1.14-69.67, $p = 0.06$). Length of hospital stay was significantly ($p = 0.02$) longer for patients with suspected ADRs (median: 19 days; range: 2-77 days) than for those without ADRs (median: 9 days; range: 2-81 days). Age ($p = 0.17$), sex (OR = 1.1; CI = 0.24-2.5; $p = 0.65$), presence of AIDS (OR = 0.77; CI = 0.24-2.5; $p = 0.65$), use of ART (OR = 0.51; CI = 0.13-1.98; $p = 0.25$), readmissions (OR = 2.43; CI = 0.58-10.19; $p = 0.2$), and changes in treatment complexity level (OR = 2.2; CI = 0.53-9.14; $p = 0.24$) were not found to be factors significantly predisposing to ADRs. No patients who developed ADRs had a history of allergies. By contributing to improved management of cases and influencing the length of hospital stay, the identification of ADRs and determination of their causal links constitute essential tools for monitoring patient safety and improving healthcare quality.

Keywords: adverse drug reaction reporting systems; medical records; causality; hospitalization; pharmacovigilance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Distribuição, em dias, do tempo de hospitalização dos pacientes com RAM e de todos os pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período março de 2013 a março de 2014.....	29
Figura 2 – Distribuição e características clínicas dos pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período março de 2013 a março de 2014	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período março de 2013 a março de 2014.....	28
Tabela 2 – Diagnóstico principal e descrição da hospitalização dos pacientes com suspeitas de RAM atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período março de 2013 a março de 2014.....	32
Tabela 3 – Distribuição das suspeitas de RAM identificadas em pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período março de 2013 a março de 2014, segundo órgão e sistema fisiológico e segundo classificação de Rawlins e Thompson.....	33
Tabela 4 – Medicamentos envolvidos nas suspeitas de RAM e causalidade das reações em pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período março de 2013 a março de 2014	35
Tabela 5 – Reações adversas prováveis e causalidade dos medicamentos suspeitos e outros em uso pelos pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período de março de 2013 a março de 2014	37
Tabela 6 – Reações adversas possíveis e causalidade envolvendo medicamentos suspeitos e outros em uso pelos pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período de março de 2013 a março de 2014.....	39
Tabela 7 – Análise estatística dos fatores predisponentes de suspeitas de RAM em pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período de março de 2013 a março de 2014	42
Tabela 8 – Análise estatística de RAM como fator predisponente de óbito em pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período de março de 2013 a março de 2014	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADRAC	<i>Adverse Drug Reaction Advisory Committee (Austrália)</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRESS	<i>Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>
EAM	Eventos adversos a medicamentos
HUB	Hospital Universitário de Brasília
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNSP	Programa Nacional de Segurança do Paciente
RAM	Reações adversas a medicamentos
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos Antirretrovirais
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SIH/SUS	Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
TARV	Terapia antirretroviral
WHO-UMC	<i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
	2.1 FARMACOEPIDEMIOLOGIA	14
	2.2 FARMACOVIGILÂNCIA EM HOSPITAIS.....	15
	2.3 PROGRAMA BRASILEIRO DE SEGURANÇA DO PACIENTE E REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	16
	2.4 CAUSALIDADE DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS	17
3	OBJETIVOS	21
	3.1 GERAL.....	21
	3.2 ESPECÍFICOS.....	21
4	MÉTODO.....	22
	4.1 DESENHO DO ESTUDO	22
	4.2 LOCAL DO ESTUDO	22
	4.3 CASUÍSTICA	22
	4.4 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS.....	23
	4.5 CAUSALIDADE E CLASSIFICAÇÃO DAS RAM	24
	4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS FATORES PREDISPOANTES A REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.....	26
	4.7 FINANCIAMENTO E ASPECTOS ÉTICOS	26
5	RESULTADOS.....	28
6	DISCUSSÃO	44
7	CONCLUSÃO.....	52
	REFERÊNCIAS	53
	Apêndice A – Epi Info: resultados.....	56
	Anexo A – Ficha de notificação de suspeita de reação adversa.....	70
	Anexo B – Algoritmo de Naranjo e cols.....	71
	Anexo C – Parecer de aprovação do Comitê de Ética	72

1 INTRODUÇÃO

Reação adversa é toda resposta prejudicial ou indesejável e não intencional suscitada por medicamentos administrados em doses normalmente utilizadas em seres humanos para fins de profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (1). As reações adversas a medicamentos (RAM) acarretam aumento de custos, prolongam o tempo de hospitalização e incrementam a morbidade e a mortalidade.

À farmacovigilância, que é o conjunto de atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de eventos adversos e outros problemas relacionados a medicamentos, cabe realizar o monitoramento de RAM, erros de medicação, uso abusivo/indevido de medicação, inefetividade terapêutica e desvio de qualidade, entre outros eventos. Ela contribui para a adoção de medidas sanitárias que previnam problemas relacionados a medicamentos e produtos para a saúde e que reduzam a morbidade, a mortalidade, o impacto socioeconômico e a sobrecarga dos serviços de saúde (1, 2, 3).

Embora a farmacovigilância seja necessária em todos os países, há diferenças entre estes (e até mesmo entre regiões em um mesmo país) na ocorrência de reações adversas e outros problemas relacionados a medicamentos. Dados oriundos de um país ou região podem ter grande relevância e valor educacional e podem estimular a tomada de decisões regulatórias nacionais. Por outro lado, as informações obtidas em determinado país (por exemplo, aquele de origem do medicamento) podem não ser pertinentes a outras partes do mundo. Na ausência de informações regionais, pode decorrer longo tempo até que autoridades regulatórias de medicamentos, médicos, farmacêuticos, pacientes e empresas farmacêuticas tomem conhecimento dos problemas de segurança relativos a medicamentos (4).

O efeito econômico das RAM tem sido estudado no Reino Unido por diversos autores, revelando que o impacto das admissões hospitalares devidas a essas reações é significativo: estima-se que, em qualquer dado momento, sete

dentre 800 leitos hospitalares estão ocupados por pacientes admitidos com suspeitas de RAM. Além disso, mais de 70% dessas reações são consideradas evitáveis, 17% das quais devidas a interações medicamentosas. Há relatos de situações em que mais de uma RAM afetou 15% dos pacientes hospitalizados, metade das quais classificadas como definidas ou possivelmente evitáveis, prolongando a estadia em 0,25 dia por paciente por episódio (5).

No Brasil, a Política Nacional de Medicamentos determina que as ações de farmacovigilância, além de tratarem de eventos adversos e queixas técnicas relativas a medicamentos, devam também assegurar o uso racional destes, reorientando procedimentos relativos a registro, forma de comercialização, prescrição e dispensação de produtos (6). Em 2013, o Ministério da Saúde instituiu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), por meio da Portaria MS/GM 529, com o objetivo geral de contribuir para a qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional (7).

A recente publicação de Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), RDC 36/2013, que institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde, com definição de ações de notificação e monitoramento de eventos adversos relacionados tanto aos produtos quanto às falhas nos processos de cuidado, vai permitir a ampliação e a articulação do escopo de notificações de eventos adversos no país. Essa realidade denota a necessidade de organização desse importante processo de trabalho no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) e das unidades assistenciais que compõem as Redes de Atenção à Saúde (8).

Fortaleceram-se, assim, o cuidado ao paciente e as práticas de vigilância e monitoramento como componentes indissociáveis das discussões sobre o ambiente, bem como as práticas e o uso das tecnologias em saúde já historicamente presentes no contexto da vigilância sanitária (9).

Os estudos de revisão retrospectiva de prontuários de incidência/prevalência de eventos adversos em hospitais têm por objetivo chamar a atenção dos gestores, dos profissionais e da sociedade em geral para a questão da segurança nos

estabelecimentos de saúde e identificar áreas críticas, bem como orientar o estabelecimento de prioridades (6).

Diversos autores relatam que, entre os pacientes que desenvolveram RAM, os medicamentos anti-infecciosos foram os mais presentes em termos de causalidade. As notificações de suspeitas de reações adversas mostram que essa classe terapêutica é a mais frequente, seguida dos medicamentos cardiovasculares e dos destinados ao sistema nervoso central (10, 11, 12, 13, 14, 15).

Detectar e avaliar a causalidade das reações adversas é importante componente da farmacovigilância, contribuindo para melhor avaliação do perfil de risco-benefício de medicamentos e constituindo parte essencial de avaliação dos relatos de RAM em sistemas de alerta precoce para propósitos regulatórios (16).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 FARMACOEPIDEMIOLOGIA

A farmacoepidemiologia abrange estudos nas áreas de farmacovigilância e de utilização de medicamentos. Com a necessidade de examinar a custo-efetividade de novos medicamentos, a farmacoeconomia tem se tornado uma subdivisão dessa nova disciplina (5, 17).

A farmacoepidemiologia aplica raciocínio e métodos epidemiológicos ao estudo do uso e efeitos dos medicamentos em populações humanas. Além disso, identifica e responde questões sobre segurança de medicamentos comercializados. Embora os sistemas de relatos de RAM permitam identificar problemas potenciais com medicamentos, determinar suas causas requer estudos de base populacional dos eventos adversos (incluindo informações provenientes de estudos clínicos em larga escala), que possibilitem relacionar inequivocamente o resultado adverso ao medicamento em questão (5, 17).

Desde o primeiro relato de toxicidade fetal associada com o uso de talidomida, até a recente questão sobre segurança no uso de bloqueadores de ciclo-oxigenase 2 e natalizumab, a importância dos relatos de RAM tem sido reconhecida (5).

A farmacovigilância preocupa-se, entre outros eventos, com a descoberta, avaliação e prevenção de RAM. Seus principais objetivos são: a identificação precoce de reações adversas e de interações desconhecidas até o momento, a identificação do aumento na frequência de reações adversas (conhecidas), a identificação de fatores de risco e possíveis mecanismos subjacentes às reações adversas, a estimativa de aspectos quantitativos da análise de risco-benefício e a disseminação de informações necessárias ao aprimoramento da prescrição e da regulação de medicamentos (4).

Assim, a farmacovigilância faz parte do cuidado com o paciente, visando alcançar os melhores resultados do tratamento com medicamentos. As atividades de

farmacovigilância identificam o risco num curto período de tempo e ajudam a estabelecer e/ou a identificar fatores de risco (18).

Dados de registros clínicos eletrônicos, estudos de coorte observacionais e ensaios clínicos randomizados podem contribuir significativamente para as ações de farmacovigilância (19). As informações sobre reações adversas raras, mas graves, bem como sobre toxicidade crônica, uso em grupos especiais (como crianças, idosos, mulheres grávidas) ou interações medicamentosas, são frequentemente incompletas ou não estão disponíveis (4).

2.2 FARMACOVIGILÂNCIA EM HOSPITAIS

A implementação de programas de monitoramento e notificação de eventos adversos no contexto hospitalar é uma medida importante para a prevenção dessas ocorrências. Tais programas incentivam a vigilância dos eventos, facilitando a documentação e a promoção da notificação. Dessa forma, criam mecanismos para o uso seguro de medicamentos em pacientes de risco e estimulam o processo de educação dos profissionais da área de saúde para que reconheçam eventos potenciais (12).

Uma revisão sistemática sobre a ocorrência de eventos adversos a medicamentos (EAM) em hospitais brasileiros detectou múltiplas fontes de heterogeneidade em 29 estudos, incluindo diferenças nas populações estudadas, nas técnicas de vigilância, nas definições de EAM e nos indicadores. Não obstante, a análise mostrou que a ocorrência de EAM em pacientes hospitalizados é um problema de saúde pública (20).

De acordo com Menezes e cols. (13), entre as ações que podem ser estimuladas no ambiente hospitalar incluem-se o fornecimento de *feedback* aos profissionais que notificam e a integração da farmacovigilância ao desenvolvimento da farmácia clínica e da farmacologia clínica. Esses autores destacam que é necessário institucionalizar os Centros de Informação sobre Medicamentos, cujo principal papel é solucionar problemas concretos sobre medicamentos, além de se

realizarem atividades educativas, de pesquisa e de coordenação de programas de notificação.

Outros autores também recomendam a integração da farmacovigilância com um serviço de informação de medicamentos que contribua para a prevenção de RAM por meio de programas de educação voltados aos profissionais de saúde e à população (21).

2.3 PROGRAMA BRASILEIRO DE SEGURANÇA DO PACIENTE E REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

O monitoramento da segurança de medicamentos é um elemento essencial para o uso efetivo de medicamentos e para a alta qualidade do cuidado em saúde (1).

No Brasil, os objetivos do Programa de Segurança do Paciente abrangem, entre outros, organizar conceitos e definições sobre segurança do paciente e propor medidas para reduzir os riscos e mitigar os eventos adversos (7).

A agência regulatória brasileira definiu como incidente “um evento ou circunstância que poderia ter resultado, ou resultou, em dano desnecessário à saúde”. Os incidentes classificam-se como: *near miss* (incidente que não atingiu o paciente), incidente sem dano (evento que atingiu o paciente, mas não causou dano discernível) e incidente com dano, ou evento adverso (incidente que resulta em dano ao paciente) (9).

A terminologia de reações adversas adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é altamente refinada para codificar informações clínicas em relação à terapia medicamentosa, sendo utilizada no programa de farmacovigilância da OMS, adotado por países membros, pela indústria farmacêutica e por organizações de pesquisa clínica em todo o mundo (22).

Diversas classificações foram propostas para as RAM. Rawlins e Thompson categorizam as RAM em reações farmacológicas previsíveis (tipo A) e reações idiossincráticas imprevisíveis (tipo B), sendo essa a classificação atualmente mais

aceita (23). As reações do tipo A, que resultam de uma ação ou efeito exagerado e dependem da dose empregada, são comuns e de baixa letalidade. As do tipo B, que são inesperadas em termos das propriedades farmacológicas do medicamento, são incomuns, ocorrendo em indivíduos suscetíveis e sendo observadas no pós-registro (23).

2.4 CAUSALIDADE DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Estabelecer causalidade consiste em evidenciar a extensão da relação entre o medicamento e uma suspeita de reação (24). Avaliar a causalidade tem papel crucial na prática clínica, bem como no desenvolvimento de fármacos.

Uma revisão sistemática identificou 34 métodos de avaliação da causalidade de RAM adversas a medicamentos, descrevendo as vantagens e desvantagens de cada um (25).

Utilizam-se três abordagens para avaliar a relação causal entre tratamento medicamentoso e ocorrência de eventos adversos: julgamento de especialistas, algoritmos de decisão e abordagem probabilística (16, 25).

Com poucas exceções, a avaliação da causalidade ou imputabilidade trata de notificações de casos que descrevem suspeitas de RAM. Como exemplos de abordagens voltadas à determinação estruturada da probabilidade de haver relação causal entre a exposição ao medicamento e eventos adversos, têm-se o Programa de Monitoramento de Medicamentos da OMS, o método do Comitê Assessor de Reações Adversas a Medicamentos da Austrália (ADRAC), o método da Comissão Europeia e o Programa Nacional de Farmacovigilância da França (4).

Esses sistemas em grande parte se baseiam em quatro considerações: associação temporal entre a administração do medicamento e o evento; farmacologia (que inclui o conhecimento atual da natureza e frequência das reações adversas); plausibilidade clínica ou farmacológica (sinais e sintomas, testes laboratoriais, achados patológicos, mecanismo); e probabilidade ou exclusão de outras causas (4).

O método do Centro de Monitoramento de Uppsala (WHO-UMC), centro de referência em farmacovigilância e colaborador da OMS, utiliza ferramenta própria para avaliar relatos de casos, combinando aspectos clínico-farmacológicos da história do caso e a qualidade da documentação do evento observado (16).

Os algoritmos de causalidade são sistemas bem estruturados e especialmente elaborados para a identificação de RAM, que deveriam teoricamente tornar mais objetiva a decisão sobre causalidade. Tais algoritmos se baseiam em quatro princípios: elegibilidade temporal; suspensão e resultado; reexposição e resultado; e fatores de confundimento (16).

Um dos benefícios do uso de algoritmos é a padronização do método (26). No entanto, os diferentes métodos de avaliação da causalidade entre reações adversas e medicamentos têm sido questionados e comparados quanto a sua validade, sensibilidade e especificidade, com conclusões controversas em diferentes estudos.

Vários autores compararam os resultados obtidos por diferentes algoritmos e métodos de avaliação da causalidade entre suspeitas de reações adversas e medicamentos, buscando avaliar sua validade (alta exatidão do algoritmo, capacidade de discriminar corretamente pacientes com e sem RAM) e reprodutibilidade (alta precisão do algoritmo, com concordância entre observadores, todos eles chegando a resultados muito semelhantes).

Segundo Srinivasan (24), os algoritmos são algumas vezes utilizados em avaliações por pares, com o objetivo de verificar a validade das conclusões obtidas por um pesquisador acerca da ocorrência de RAM.

A concordância entre três algoritmos foi diretamente comparada no estudo de Michel e Knodel, citado por Doherty (26), em que 28 RAM foram avaliadas pelos algoritmos de Jones, de Yale e de Naranjo. Constatou-se concordância de 67% entre o de Yale e o de Naranjo, 67% entre o de Yale e o de Jones e 64% entre o de Naranjo e o de Jones. Os autores concluíram que o algoritmo de Naranjo é comparável com o de Yale nos escores de RAM e tem a vantagem de requerer menor tempo. O de Yale contém 57 perguntas, em contraste com as do algoritmo de

Naranjo, que são apenas 10. Os autores foram menos favoráveis ao uso do algoritmo de Jones, em vista da discordância entre este e o de Naranjo.

Outro estudo, que comparou os algoritmos de Naranjo, de Kramer, de Karch, de Jones, de Begaud, do Comitê Assessor de Reações Adversas a Medicamentos da Austrália (*Adverse Drug Reaction Advisory Committee – ADRAC*) e do Centro de Monitoramento de Uppsala (*World Health Organization Uppsala Monitoring Centre – WHO-UMC*), revelou que todos têm sensibilidade inferior a 25% (de 0% a 21,6%) e alta especificidade (de 98% a 100%) – ou seja, permitiram identificar corretamente as relações causais falsas, que não foram causadas pelo medicamento suspeito (27).

No entanto, a comparação mostrou que a aplicação de alguns algoritmos, tais como o do ADRAC e o do WHO-UMC, dificilmente teria feito a causalidade das suspeitas de RAM ser classificada como definida. Isso deu margem a que uma reação adversa considerada definida segundo a opinião de especialistas fosse considerada não definida com base nos critérios estabelecidos pelos algoritmos (27).

Uma explicação para as limitações dos algoritmos de causalidade poderia residir no fato de que algumas das questões nem sempre podem ser aplicadas a todos os casos, além de poderem refletir deficiências dos serviços de saúde (falta de dosagens séricas, demonstração objetiva laboratorial, polifarmácia, monitoramento específico de pacientes), entre outras (28).

Por outro lado, estimar a probabilidade de que uma RAM esteja relacionada a um medicamento também poderia depender das características da reação, da habilidade do avaliador (alguns estão mais capacitados que outros), da qualidade da informação (lacunas ou dados incompletos) e da escala utilizada para avaliar a relação (16).

Outro estudo comparou o julgamento de especialistas e o algoritmo de Naranjo como métodos de avaliar a causalidade. Inicialmente, utilizando-se o julgamento clínico, verificou-se haver concordância de 41% a 57% entre membros de uma comissão de *experts*. Quando os mesmos indivíduos usaram o algoritmo de Naranjo, a concordância subiu para 83% a 92%, aumento este estatisticamente significativo (26).

Devido a problemas de aplicabilidade e reprodutibilidade, nenhum método simples é aceito universalmente (25). Os algoritmos são, em última análise, uma tentativa de unificar critérios de diferentes avaliadores e de diferentes organismos nacionais e internacionais (29).

Segundo Agbabiaka (25), a ideia de criar um sistema padronizado de avaliação da causalidade para produzir medidas confiáveis e reproduzíveis da relação de probabilidade em casos de suspeita de RAM parece inviável, já que nenhum método alcançou tal excelência até o momento. As diferenças nos critérios de causalidade de RAM e a inevitável subjetividade de julgamentos podem ser responsáveis pelas lacunas na reprodutibilidade da maioria dos métodos publicados. Assim sendo, nenhum método de avaliação de causalidade de RAM tem mostrado medidas de causalidade coerentes e reproduzíveis e, portanto, nenhum método simples é universalmente reconhecido.

O algoritmo desenvolvido por Naranjo e cols. (30) utiliza alguns critérios expressos na forma de uma lista de questões ponderadas, examinando fatores tais como associação temporal entre a administração do medicamento e o aparecimento do evento, causas alternativas para o evento, níveis plasmáticos do fármaco e experiência prévia do paciente com o medicamento (16). Esse algoritmo tem sido utilizado por diversos pesquisadores por sua fácil aplicação.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Caracterizar reações adversas a medicamentos em adultos hospitalizados com doenças infecciosas no Hospital Universitário de Brasília (HUB).

3.2 ESPECÍFICOS

- Determinar a frequência, a distribuição e a classificação de RAM em adultos hospitalizados com doenças infecciosas.
- Descrever a conduta clínica adotada para manejo das RAM e evolução dos pacientes acometidos.
- Descrever os medicamentos envolvidos em RAM.
- Estabelecer a causalidade das RAM identificadas em pacientes hospitalizados com doenças infecciosas.
- Identificar os fatores predisponentes ao aparecimento de RAM em pacientes hospitalizados com doenças infecciosas.

4 MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Neste estudo observacional, procedeu-se a uma revisão retrospectiva dos formulários de notificação de suspeitas de RAM, das fichas de seguimento farmacoterapêutico e dos prontuários para identificação das reações adversas nos pacientes hospitalizados no HUB.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O HUB, hospital de ensino da Universidade de Brasília, oferece atendimento de média e alta complexidade e dispõe de 249 leitos. Faz parte da Rede Sentinela, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e possui uma Gerência de Risco, que consta em seu organograma.

4.3 CASUÍSTICA

Foram incluídos todos os pacientes que estavam hospitalizados sob os cuidados da equipe de Infectologia do hospital e eram acompanhados com seguimento farmacoterapêutico realizado diariamente por alunos do curso de graduação em Farmácia, no período de 1.º de março de 2013 a 31 de março de 2014. Foram excluídos os pacientes menores de 16 anos, os com menos de 48 h de hospitalização e aqueles cujos registros clínicos estavam indisponíveis.

4.4 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

A partir das notificações encaminhadas à Gerência de Risco (Anexo A) ocorridas no período de estudo, foram identificadas as suspeitas de RAM. A notificação continha identificação do paciente, descrição da suspeita de reação adversa, data de início desta e sua duração. Na notificação constavam informações sobre a dose diária, a via de administração, o período de uso (início e fim) e o motivo da indicação do medicamento suspeito, bem como sobre outros medicamentos prescritos ao paciente.

Esse formulário também trazia dados sobre a conduta adotada para manejo das RAM, com as seguintes opções: 'medicamento suspenso sem melhora', 'medicamento suspenso com melhora', 'continuação da medicação', 'alteração da posologia', 'necessidade de tratamento específico', 'prolongamento da hospitalização' e 'conduta desconhecida'.

Para as informações sobre a evolução do paciente, figuravam as seguintes opções: 'paciente ainda não recuperado', 'recuperação sem sequelas', 'recuperação com sequelas e descrição da sequelas', 'ameaça à vida' e 'anomalia congênita'.

Constavam também informações sobre a reexposição ao fármaco suspeito, com as opções 'reaparecimento dos sintomas', 'sem recorrência', 'reexposição não efetuada' e 'reexposição desconhecida'.

Adicionalmente, procedeu-se a revisão da documentação clínica dos pacientes, abrangendo a ficha de seguimento farmacoterapêutico, a evolução descrita no prontuário e os resultados laboratoriais, para identificação de outras suspeitas de reações adversas além daquelas notificadas. As suspeitas de RAM encontradas nesses documentos também foram contabilizadas e sua causalidade determinada.

A ficha de seguimento farmacoterapêutico continha identificação do paciente e resumia as informações clínicas coletadas diariamente (tratamento farmacológico e condutas terapêuticas), além das intervenções farmacêuticas discutidas com a equipe multidisciplinar nas visitas semanais. Tais informações foram somadas às encontradas na revisão das prescrições e do relatório de

dispensação de antirretrovirais dos pacientes (quando aplicável), para complementação e esclarecimento sobre o uso de medicamentos.

Os pacientes que foram transferidos para outro nível de complexidade de tratamento tiveram o seguimento interrompido e considerou-se o período decorrido desde a admissão até a transferência como tempo total de hospitalização. Outros níveis de tratamento do HUB incluem unidade semi-intensiva e unidade de terapia intensiva.

Todos os dados coletados foram organizados em planilha Excel para descrição, distribuição, classificação e análise posterior.

Para diagnóstico de RAM, utilizou-se a definição proposta pela OMS: reação adversa é qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente usadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (1).

No período de estudo, uma equipe de farmacêuticos pesquisadores e clínicos ministrou treinamento periódico (dois grupos por semestre) a alunos do curso de graduação em Farmácia para realizarem farmacovigilância e monitoramento intensivo diário de todos os pacientes hospitalizados pela especialidade de Infectologia do HUB.

4.5 CAUSALIDADE E CLASSIFICAÇÃO DAS RAM

Para estabelecer a causalidade entre a suspeita de RAM e o uso de medicamento, foi utilizado o algoritmo de Naranjo (30). Nesta análise, verificou-se inicialmente se havia relação temporal entre a administração dos medicamentos prescritos e o início e duração de cada suspeita de RAM e, uma vez atendido esse critério, agregaram-se dados de registro de exposição e reexposição ao medicamento, do manejo clínico da reação, da evolução e do registro do resultado de cada suspeita de RAM (Anexo B).

O valor obtido a partir da aplicação dos critérios de Naranjo foi comparado com o escore estabelecido por este para definição da relação causal, nas seguintes categorias: 'definida' (escore maior ou igual a 9), 'provável' (5 a 9), 'possível' (1 a 4) e 'duvidosa' (menor ou igual a 0) (Anexo B). A descrição relativa às RAM foi harmonizada de acordo com a Terminologia de Reações Adversas da OMS (22) para facilitar a comparação dos resultados com os de outros estudos.

Para verificar se havia na literatura relatos de suspeitas das reações identificadas, foram consultas as seguintes fontes: Formulário Terapêutico Nacional (31), *Drugdex Micromedex* (32) e *Meyler's Side Effects of Drug* (33).

Além dos medicamentos identificados nas notificações como suspeitos de causar RAM, foram extraídos das fichas de seguimento farmacoterapêutico e prescrições dados sobre outros medicamentos utilizados pelo paciente (que atendiam ao critério de temporalidade) para investigação de causalidade.

Outras suspeitas de RAM não notificadas, identificadas na revisão da documentação clínica, também foram harmonizadas conforme a Terminologia de Reações Adversas da OMS e investigadas na literatura para busca de relatos anteriores. Nesses casos, os medicamentos em uso pelo paciente foram revisados pela equipe de pesquisadores para verificar atendimento ao critério de temporalidade quanto ao aparecimento da RAM. Para os medicamentos suspeitos identificados, a causalidade foi estabelecida utilizando-se o algoritmo de Naranjo.

Algumas suspeitas de RAM podem resultar do uso concomitante de vários medicamentos. Por outro lado, um medicamento pode causar várias RAM. Em ambos os casos, foram calculados os escores de todos os medicamentos envolvidos que atendiam ao critério de temporalidade em relação ao aparecimento da reação adversa.

Para pacientes com mais de uma suspeita de reação adversa, estas foram contabilizadas separadamente. Todas as suspeitas de RAM, notificadas e não notificadas, foram organizadas em planilha Excel para descrição, categorização e análise.

Para pacientes com mais de uma hospitalização, os dias foram somados e o total da estadia contabilizado. Os órgãos e sistemas fisiológicos afetados foram identificados e todas as suspeitas de reações adversas foram categorizadas, conforme Rawlins e Thompson, em tipo A e tipo B (23). Os medicamentos suspeitos envolvidos nas reações adversas foram codificados de acordo com a *Anatomical Therapeutic Chemical ATC* (34), um dos sistemas de classificação mais utilizados internacionalmente para moléculas com ação terapêutica e adotado pela OMS.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS FATORES PREDISPOANTES A REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Uma vez organizados os dados em planilha Excel para análise descritiva, avaliaram-se a média, o desvio-padrão, a mediana (quando aplicável) e a frequência das variáveis 'idade', 'idoso' (maior de 60 anos), 'sexo', 'paciente com HIV/aids', 'em terapia antirretroviral' (TARV), 'tempo de hospitalização', 'reinternação', 'mudança de nível de complexidade de tratamento', 'presença de alergias' e 'óbito'.

Adotou-se a razão de chances (*odds ratio*) como medida de associação. Calcularam-se o intervalo de confiança de 95% e o grau de significância de 5% ($p < 0,05$). Para estudar as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado, ou o teste exato de Fisher quando o valor esperado era menor que 5, para demonstrar significância estatística. Para as variáveis contínuas empregaram-se o teste *t* de Student ou o de Kruskal–Wallis como teste não paramétrico. Utilizando os mesmos parâmetros, foi estudada a razão de chances de evolução a óbito entre pacientes com RAM e pacientes sem RAM.

4.7 FINANCIAMENTO E ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo faz parte do subprojeto *Avaliação da atenção à saúde e seguimento farmacoterapêutico de pessoas vivendo com HIV/aids atendidas no Hospital Universitário de Brasília*, que recebeu financiamento do Ministério da Saúde

(Edital para seleção de subprojetos de pesquisa em DST, HIV/AIDS e hepatites virais – processo licitatório 01/2013).

A pesquisa foi desenvolvida em conformidade com os critérios éticos estabelecidos pela Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), de 12 de dezembro de 2012, que aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade de Ciências da Saúde da UnB (registro 278.787) (Anexo C). Os dados de identificação dos pacientes e dos prescritores foram mantidos em sigilo.

5 RESULTADOS

O seguimento farmacoterapêutico foi aplicado a 113 pacientes, sendo 76 (67%) homens. A média de idade foi de 42,9 anos (mínimo: 17; máximo: 86), sendo que 16 pacientes (14%) tinham mais de 60 anos. Do total, 50 pacientes (44%) apresentavam diagnóstico de HIV/aids. O tempo médio de hospitalização foi de 11,7 dias (mínimo: 2; máximo: 81) (Tabela 1 e Figura 1). Catorze pacientes (12%) passaram por reinternação desde os 13 meses anteriores, 15 (13%) mudaram de nível de complexidade de tratamento e quatro (3,5%) morreram durante o período de estudo.

Tabela 1 – Características dos pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período março de 2013 a março de 2014

Variáveis de estudo	Total de pacientes	Pacientes com RAM
Pacientes	113	13
Média de idade, em anos (\pm DP)	42,9 (\pm 17,1)	37 (\pm 15)
>60 anos	16	1
Com HIV/aids	50	5
Em uso de TARV	40	3
Média do tempo de hospitalização, em dias (\pm DP)	11,7 (\pm 10,2)	25 (\pm 21)
Mediana do tempo de hospitalização, em dias	9 (2-81)	19 (2-77)

DP: desvio-padrão; TARV: terapia antirretroviral; RAM: reações adversas a medicamentos

Em 13 pacientes (11,5%) foram identificadas 22 suspeitas de RAM (1,7 por paciente). Entre os que tiveram RAM, houve predomínio de homens (9, ou 69%), idade inferior a 60 anos (12, ou 92%) e diagnóstico negativo de HIV/aids (9, ou 69%) (Tabela 1).

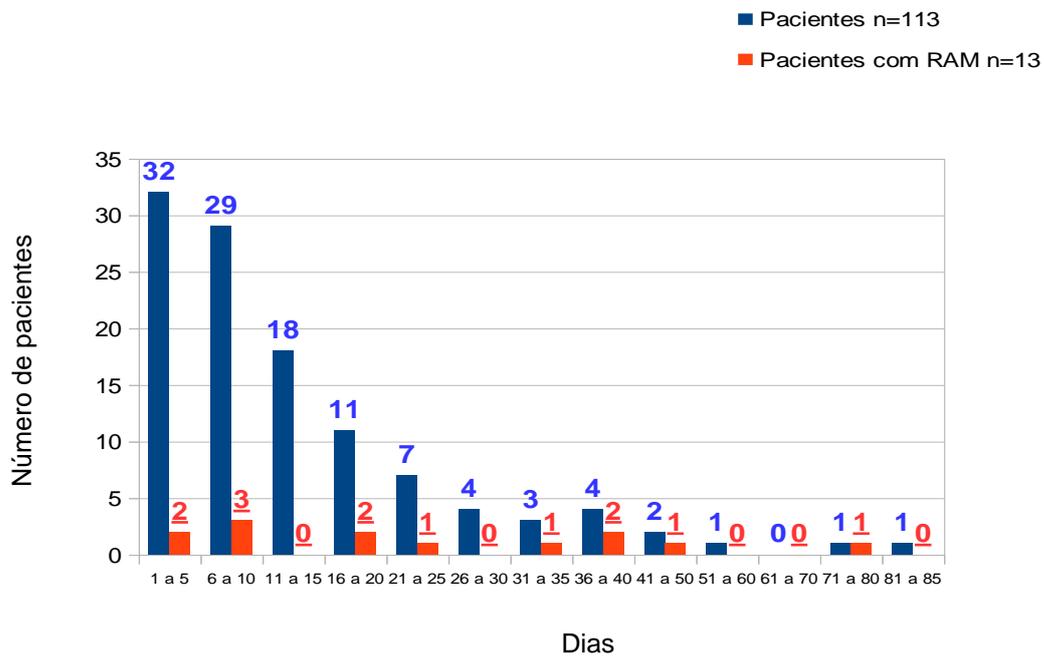


Figura 1 – Distribuição, em dias, do tempo de hospitalização dos pacientes com RAM e de todos os pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período março de 2013 a março de 2014

O tempo médio de hospitalização dos 13 pacientes com RAM foi mais que o dobro (25 ± 21 dias) do tempo médio de hospitalização de todos os pacientes seguidos ($11,7 \pm 10$ dias) (Figura 1).

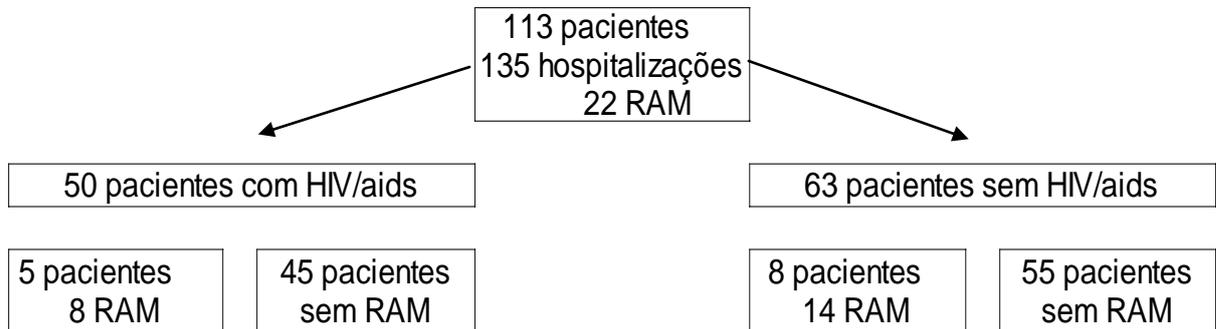


Figura 2 – Distribuição e características clínicas dos pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período março de 2013 a março de 2014

Dos 113 pacientes do estudo, 50 tinham diagnóstico de HIV/aids, cinco dos quais desenvolveram 8 RAM (Figura 2). As hospitalizações destes cinco deveram-se a pneumocistose (três casos), tuberculose (um) e candidíase esofágica (um) (Tabela 2).

Dos 63 pacientes hospitalizados para tratamento de doenças ou infecções outras que não HIV/aids, 8 desenvolveram 14 RAM. Estes oito foram acometidos pelas seguintes doenças, infecção do trato urinário, pneumonia, infecção associada a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), leishmaniose visceral, celulite, endocardite e síndrome DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) (Tabela 2).

Os motivos de hospitalização dos 45 pacientes com HIV/aids sem RAM abrangeram tuberculose, pneumocistose, diarreia, hepatite C, abscesso, neurocriptococose e outras condições. Destes 45 pacientes, 28 tiveram hospitalização por tempo superior à média, três estavam sem TARV e um passava pela segunda hospitalização desde os 13 meses precedentes. Entre os 17 pacientes com menor tempo de permanência, cinco estavam sem TARV, embora sem requererem cuidados de maior complexidade. Nestes 17 pacientes, havia histórico de alergia em três.

Os 55 pacientes sem HIV/aids que não desenvolveram RAM (Figura 2) foram acometidos por diversas infecções e comorbidades, das quais as mais comuns foram abscesso, infecção do trato urinário, celulite, leishmaniose visceral, dengue, pneumonia e infecção associada a DPOC. Destes 55, 13 tiveram tempo de hospitalização maior que a média, dos quais quatro foram transferidos a um nível de maior complexidade e um estava na segunda hospitalização desde os 13 meses precedentes. Dois pacientes apresentavam histórico de alergia.

Dos 113 pacientes incluídos no estudo, quatro morreram em decorrência de qualquer causa durante o período investigado. Destes, dois que não desenvolveram RAM tinham diagnóstico de HIV/aids e estavam em TARV. Ambos passavam pela primeira hospitalização no período do estudo, um deles para tratamento de neurocriptococose e hepatite C e o outro por apresentar sarcoma de Kaposi. Este último paciente foi transferido a outro nível de complexidade.

Os outros dois pacientes que morreram em decorrência de qualquer causa desenvolveram RAM. Um deles foi reinternado no período de estudo por infecção do trato urinário e lúpus eritematoso sistêmico e permaneceu recebendo tratamento no mesmo nível de complexidade. O outro foi hospitalizado para tratamento de infecção associada a DPOC, com insuficiência renal crônica, e foi transferido a outro nível de complexidade (Tabela 2).

Tabela 2 – Diagnóstico principal e descrição da hospitalização dos pacientes com suspeitas de RAM atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período março de 2013 a março de 2014

Diagnóstico principal			RAM/ paciente	Idade	Sexo	HIV/ aids	TARV	Tempo de hospitali- zação	Reinter- nação	Mudança de nível de comple- xidade	Óbito
Total de pacientes hospitalizados	Pacientes com HIV/aids	Pacientes com RAM									
10	10	Pneumocistose	1	24	M	Sim	Não	9	Não	Não	Não
-	-	Pneumocistose	1	29	F	Sim	Sim	40	Não	Sim	Não
-	-	Pneumocistose	1	35	M	Sim	Sim	33	Sim	Não	Não
9	2	Infecção do trato urinário	1	39	F	Não	Não	77	Sim	Não	Sim
-	-	Infecção do trato urinário	3	40	M	Não	Não	37	Não	Não	Não
8	8	Tuberculose	3	47	M	Sim	Sim	21	Não	Não	Não
6	5	Pneumonia	4	25	M	Não	Não	9	Não	Não	Não
5	0	Celulite	1	37	F	Não	Não	8	Não	Não	Não
4	1	Leishmaniose visceral	2	30	F	Não	Não	19	Não	Não	Não
3	0	Infecção associada a DPOC	1	77	M	Não	Não	3	Não	Sim	Sim
2	2	Candidíase esofágica	2	43	M	Sim	Sim	50	Sim	Sim	Não
1	0	Endocardite	1	-	M	Não	Não	2	Não	Não	Não
1	0	DRESS	1	20	M	Não	Não	18	Não	Não	Não

RAM: reação adversa a medicamentos; DRESS: *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Neste estudo foram encontradas 22 suspeitas de RAM, 14 (63%) delas identificadas nos formulários de notificação da Gerência de Risco e oito (37%) na revisão da documentação clínica (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição das suspeitas de RAM identificadas em pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período março de 2013 a março de 2014, segundo órgão e sistema fisiológico e segundo classificação de Rawlins e Thompson

Órgão e sistema fisiológico afetado	Descrição das suspeitas de RAM conforme Terminologia de Reações Adversas da OMS	Rawlins e Thompson
Dermatológico	Prurido	A
Dermatológico	Prurido, descamação da pele	A
Dermatológico	Prurido, descamação da pele, máculas	A
Dermatológico	Prurido, <i>rash</i>	A
Dermatológico	Pápulas	A
Dermatológico	<i>Rash</i> máculo-papular	A
Dermatológico	Hiperpigmentação cutânea	B
Hepatobiliar	Hiperbilirrubinemia	A
Hepatobiliar	Icterícia	A
Hepatobiliar	Transaminase glutâmica oxalacética aumentada e transaminase glutâmica pirúvica aumentada	A
Hepatobiliar	Transaminase glutâmica oxalacética aumentada e transaminase glutâmica pirúvica aumentada	A
Gastrintestinal	Náusea	A
Gastrintestinal	Vômito	A
Gastrintestinal	Náusea, vômito	A
Gastrintestinal	Diarreia	A
Hematológico	Anemia	A
Hematológico	Anemia	A
Hematológico	Neutropenia agravada	A
Neurológico	Tontura agravada (sensação de tontura), dor de cabeça	A
Neurológico	Parestesia	A
Renal	Creatinina no sangue aumentada	A
Cardiovascular	Parada cardíaca	A

RAM: reação adversa a medicamentos; OMS: Organização Mundial da Saúde.

Em sua maior parte, as reações suspeitas foram dermatológicas (7, ou 31%), seguidas das hepatobiliares (4, ou 18%) e das gastrintestinais (4, ou 18%). Prurido, alteração de provas funcionais hepáticas, náusea e vômito foram as reações suspeitas mais encontradas. Em 21 (95%) dos casos, as RAM foram classificadas como de tipo A (Tabela 3).

Identificaram-se 15 medicamentos envolvidos nas suspeitas de RAM, dos quais 10 (66%) eram anti-infecciosos sistêmicos e quatro (26%) atuavam no sistema nervoso central. Entre os anti-infecciosos, a polimixina B e associação sulfametoxazol + trimetoprima foram relacionadas a quatro suspeitas de reações adversas (Tabela 4).

Quanto às condutas da equipe para o manejo das 22 suspeitas de RAM encontradas, suspendeu-se o medicamento em 14 situações (63%). Destas, houve melhora dos sintomas em 10 e, nas quatro restantes, foi necessário introduzir tratamento específico. Em seis situações (27%), o medicamento continuou sendo administrado e houve necessidade de tratamento específico em três casos e de monitoramento intensivo laboratorial nos demais. Em dois casos de suspeita de RAM não havia registro da conduta adotada, mas esses pacientes se recuperaram sem sequelas e receberam alta hospitalar.

Quanto à evolução clínica dos pacientes acometidos por suspeitas de RAM, 11 tiveram recuperação sem sequelas e dois morreram em decorrência de qualquer causa.

Com relação à causalidade, foram investigados 128 medicamentos. Nas notificações e fichas de seguimento constavam 22 medicamentos envolvidos em suspeitas de RAM, com relação causal provável em seis (27%), possível em 15 (68%) e duvidosa em um (5%) (oxacilina) (Tabela 4).

Tabela 4 – Medicamentos envolvidos nas suspeitas de RAM e causalidade das reações em pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período março de 2013 a março de 2014

Medicamentos		Causalidade de RAM		Pacientes com RAM			Pacientes sem RAM	
Medicamento	ATC	Provável	Possível	Pacientes acometidos	Tempo de hospitalização	Aparecimento da RAM	Pacientes expostos	Tempo de hospitalização*
Sulfametoxazol + trimetoprima	J01EE01	1	-	P1	33	1	32	19 ± 12
		-	1	P2	21	12	-	-
		-	1	P3	9	4	-	-
		-	1	P4	3	3	-	-
Polimixina B	J01XB02	1	-	P5	37	10	0	-
		1	-	P5	37	10	-	-
		1	-	P5	37	27	-	-
		-	1	P6	77	6	-	-
Fluconazol	J02AC01	-	1	P7	50	5	29	23 ± 12
Ceftriaxona	J01DD04	-	1	P8	8	1	30	15 ± 12
Sulfadiazina	J01EC02	-	1	P9	40	36	8	20 ± 11
Anfotericina B lipossomal	J02AA01	-	1	P10	19	16	6	9 ± 12
Ganciclovir	J05AB06	-	1	P7	50	10	3	27 ± 11
Oxacilina	J01CF04	-	-	P11	2	1	7	17 ± 11
Atazanavir	J05AE08	-	1	P2	21	4	6	28 ± 13
Ritonavir	J05AE03	1	-	P2	21	1	25	19 ± 12
Tramadol	N02AX02	-	1	P12	9	6	15	21 ± 13
		-	1	P12	9	6	-	-
Carbamazepina	N03AF01	-	1	P13	18	1	4	13 ± 12
Gabapentina	N03AX12	-	1	P12	9	1	1	20
Paracetamol	N02BE01	-	1	P12	9	3	13	16 ± 13
Lactulose	A06AD11	1	-	P10	19	10	7	23 ± 13

ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical*; RAM: reações adversas a medicamentos. *Média e desvio-padrão do tempo de hospitalização, em dias.

Dos 113 pacientes do estudo, 36 utilizaram sulfametoxazol + trimetoprima durante a hospitalização e quatro destes apresentaram quatro RAM. O tempo médio de hospitalização de ambos os grupos foi semelhante, com 18 dias nos pacientes com RAM e 19 dias naqueles sem RAM (Tabela 4).

Do total de pacientes, dois que permaneceram em hospitalização prolongada utilizaram polimixina B e desenvolveram RAM. Um destes foi acometido por três reações adversas e o outro por apenas uma. Somente dois pacientes utilizaram gabapentina e um destes desenvolveu quatro RAM e permaneceu nove dias no hospital (Tabela 4).

Dos 30 pacientes que receberam tratamento com fluconazol, somente um desenvolveu RAM e permaneceu longo tempo hospitalizado. Dos 31 pacientes que utilizaram ceftriaxona, um desenvolveu RAM e sua hospitalização foi de oito dias (Tabela 4).

Nos seis casos de suspeita de RAM em que a causalidade foi classificada como provável e o medicamento suspeito alcançou escore 5 ou mais alto, a aplicação do algoritmo de Naranjo aos demais medicamentos em uso atribuiu escores menores a todos estes (Tabela 5).

Tabela 5 – Reações adversas prováveis e causalidade dos medicamentos suspeitos e outros em uso pelos pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período de março de 2013 a março de 2014

Descrição da RAM*	Medicamento suspeito	Escore de Naranjo	Causalidade	Outros medicamentos em uso	Escore de Naranjo	Causalidade
Creatinina no sangue aumentada	Polimixina B	7	Provável	Meropeném	3	Possível
				Tigeciclina	2	Possível
				Heparina	2	Possível
				Prometazina	2	Possível
Parestesia	Polimixina B	7	Provável	Anlodipino	3	Possível
				Tigeciclina	2	Possível
				Heparina	2	Possível
				Meropeném	2	Possível
				Prometazina	2	Possível
Prurido	Polimixina B	5	Provável	Anlodipino	3	Possível
				Meropeném	3	Possível
				Prometazina	3	Possível
				Tigeciclina	2	Possível
				Heparina	2	Possível
Anemia	Sulfametoazol + trimetoprima	5	Provável	Prednisona	3	Possível
				Omeprazol	3	Possível
				Fluconazol	2	Possível
Náusea e vômito	Ritonavir	7	Provável	-	-	-
Diarreia	Lactulose	7	Provável	Meropeném	3	Possível
				Vancomicina	3	Possível
				Ranitidina	3	Possível
				Anfotericina B lipossomal	2	Possível

RAM: Reações adversas a medicamentos. *Terminologia de Reações Adversas da OMS.

Nas 15 suspeitas de reações cuja relação causal foi considerada possível segundo o algoritmo de Naranjo, foram identificados 99 medicamentos administrados concomitantemente, incluindo os que constavam nas notificações e no seguimento farmacoterapêutico. Dentre essas suspeitas de RAM, em uma o

escore de causalidade do medicamento suspeito foi maior que os de outros medicamentos em uso pelo paciente. Em 10 outras suspeitas, no entanto, havia outros medicamentos com escore de causalidade igual ao do medicamento inicialmente identificado (Tabela 6).

Foram também encontradas duas suspeitas de RAM em que os medicamentos em uso pelo paciente apresentaram escore de causalidade maior que o identificado inicialmente (Tabela 6).

Em duas outras situações de suspeita de RAM, não foi possível realizar esta análise, devido a lacunas de informação na documentação clínica dos pacientes.

Uma suspeita de RAM foi categorizada como duvidosa ao se aplicar o algoritmo de Naranjo, por não constar informação sobre outros medicamentos em uso pelo paciente (Tabela 6).

Tabela 6 – Reações adversas possíveis e causalidade envolvendo medicamentos suspeitos e outros em uso pelos pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período de março de 2013 a março de 2014

Descrição da RAM	Medicamento suspeito	Escore de Naranjo	Causalidade	Outros medicamentos em uso	Escore de Naranjo	Causalidade
Prurido, descamação da pele, máculas	Carbamazepina	4	Possível	Amoxicilina	3	Possível
Hiperpigmentação da pele	Polimixina B	3	Possível	Diazepam	3	Possível
				Omeprazol	2	Possível
				Valproato de sódio	2	Possível
				Prednisona	2	Possível
				Meropeném	2	Possível
				Heparina	2	Possível
Prurido, descamação da pele	Sulfadiazina	4	Possível	Pirimetamina	4	Possível
				Dipirona	3	Possível
				Anfotericina B	3	Possível
Prurido, rash	Sulfametoxazol + trimetoprima	4	Possível	Lopinavir + ritonavir	4	Possível
				Fluconazol	4	Possível
				Zidovudina+lamivudina	4	Possível
				Aciclovir	4	Possível
				Meropeném	3	Possível
				Escopolamina	2	Possível
				Metoclopramida	2	Possível
				Lactulose	2	Possível
				Rash máculo-papular	Fluconazol	4
Pirimetamina	3	Possível				
RIPE	3	Possível				
Efavirenz	3	Possível				
Sulfadiazina	3	Possível				
Dipirona	3	Possível				
Codeína + paracetamol	3	Possível				
Zidovudina + lamivudina	3	Possível				
Omeprazol	3	Possível				
Prednisona	1	Possível				

(continua)

Tabela 6 – Reações adversas possíveis e causalidade envolvendo medicamentos suspeitos e outros em uso pelos pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período de março de 2013 a março de 2014 (continuação)

Descrição da RAM	Medicamento suspeito	Escore de Naranjo	Causalidade	Outros medicamentos em uso	Escore de Naranjo	Causalidade
Prurido, pápulas	Ceftriaxona	4	Possível	Clindamicina	4	Possível
				Pirimetamina	4	Possível
				Heparina	3	Possível
Parada cardíaca	Sulfametoxazol + trimetoprima	3	Possível	Fluconazol	3	Possível
				Azitromicina	3	Possível
				Haloperidol	3	Possível
				Anlodipino	3	Possível
				Omeprazol	2	Possível
Náusea	Tramadol	4	Possível	Dipirona	4	Possível
				Carbamazepina	3	Possível
				Gabapentina	3	Possível
				Amoxicilina + clavulanato	3	Possível
				Diazepam	3	Possível
				Omeprazol	3	Possível
				Amitriptilina	2	Possível
Heparina	1	Possível				
Icterícia	Atazanavir	4	Possível	Ritonavir	4	Possível
				Sulfametoxazol + trimetoprima	3	Possível
				Zidovudina + lamivudina	3	Possível
				Dipirona	3	Possível
				Escopolamina	2	Possível
Hiperbilirrubinemia	Anfotericina B lipossomal	4	Possível	Meropeném	4	Possível
				Omeprazol	3	Possível
				Vancomicina	2	Possível
Transaminase glutâmica oxalacética aumentada e transaminase glutâmica pirúvica aumentada	Sulfametoxazol + trimetoprima	3	Possível	Prednisona	3	Possível
				Folinato de cálcio	2	Possível

Tabela 6 – Reações adversas possíveis e causalidade envolvendo medicamentos suspeitos e outros em uso pelos pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período de março de 2013 a março de 2014 (conclusão)

Descrição da RAM	Medicamento suspeito	Escore de Naranjo	Causalidade	Outros medicamentos em uso	Escore de Naranjo	Causalidade
Transaminase glutâmica oxalacética aumentada e transaminase glutâmica pirúvica aumentada	Paracetamol	3	Possível	Dipirona	4	Possível
				Amitriptilina	3	Possível
				Carbamazepina	3	Possível
				Amoxicilina + clavulanato	3	Possível
				Dimeticona	3	Possível
				Heparina	3	Possível
				Metoclopramida	3	Possível
				Diazepam	2	Possível
Tontura agravada, dor de cabeça	Tramadol	3	Possível	Omeprazol	4	Possível
				Amitriptilina	3	Possível
				Gabapentina	3	Possível
				Amoxicilina + clavulanato	3	Possível
				Diazepam	3	Possível
				Carbamazepina	3	Possível
				Heparina	3	Possível
				Dipirona	2	Possível
Vômito	Ganciclovir	4	Possível	-	-	-
Anemia	Gabapentina	3	Possível	-	-	-
Neutropenia agravada	Oxacilina	0	Duvidosa	-	-	-

RAM: reação adversa a medicamentos. *Terminologia de Reações Adversas da OMS.

A análise estatística dos fatores predisponentes revelou que o tempo de hospitalização foi significativamente maior ($p = 0,02$) entre pacientes com RAM (mediana: 19 dias; mínimo: 2, máximo: 77) que entre aqueles sem RAM (mediana: 9 dias; mínimo: 2; máximo: 81 dias) (Tabela 7).

Tabela 7 – Análise estatística dos fatores predisponentes de suspeitas de RAM em pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período de março de 2013 a março de 2014

Variáveis	Com RAM	Sem RAM	OR	IC 95%	p
	n (%)	n (%)			
HIV/aids					
Sim	5 (38,5)	45 (45)	0,77	0,24-2,5	0,65*
Não	8 (61,5)	55 (55)			
TARV					
Sim	3 (23,1)	37 (37)	0,51	0,13-1,98	0,25**
Não	10 (76,9)	63 (63)			
Sexo					
Homens	9 (69,2)	67 (67)	1,11	0,32-3,87	0,57**
Mulheres	4 (30,8)	33 (33)			
Reinternação					
Sim	3 (23,1)	11 (11)	2,43	0,58-10,19	0,20**
Não	10 (76,9)	89 (89)			
Mudança de nível de complexidade					
Sim	3 (23,1)	12 (12)	2,2	0,53-9,14	0,24**
Não	10 (76,9)	88 (88)			
Tempo de hospitalização					
Mediana	19	9	-	-	0,02***
Intervalo	2-77	2-81	-	-	
Idade					
Mediana	36	41	-	-	0,17***
Intervalo	20-77	17-86	-	-	

RAM: reação adversa a medicamento; OR: *odds ratio*; IC: Intervalo de confiança.

*Teste qui-quadrado. **Teste exato de Fisher. ***Teste de Kruskal-Wallis.

Sexo, idade, presença de HIV/aids, uso de TARV, ocorrência de reinternações e mudança de nível de complexidade de tratamento não se revelaram como fatores significativamente predisponentes a RAM.

Apesar do tamanho muito pequeno da amostra, os pacientes que morreram apresentaram chance aproximadamente nove vezes maior de ter tido RAM (Tabela 8).

Tabela 8 – Análise estatística de RAM como fator predisponente de óbito em pacientes atendidos pela equipe de Infectologia do Hospital Universitário de Brasília no período de março de 2013 a março de 2014

Variável	Óbito		OR	IC 95%	p
	Sim: n (%)	Não: n (%)			
RAM					
Sim	2 (50)	11 (10,1)	8,91	1,14-69,67	0,06*
Não	2 (50)	98 (89,9)			

RAM: Reação adversa a medicamento; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança. *Teste exato de Fisher.

A análise estatística completa encontra-se no Apêndice A.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo focalizado em pacientes hospitalizados com doenças infecciosas, constatou-se incidência de 11,5% de suspeitas de RAM (13/113), com 1,7 reação por paciente acometido (22/13). As reações mais frequentes foram as dermatológicas, envolvendo principalmente agentes anti-infecciosos e medicamentos que atuam no sistema nervoso central. Na investigação de causalidade, as reações foram majoritariamente classificadas como possíveis e envolveram em média cinco medicamentos. Observou-se associação positiva entre tempo de hospitalização e RAM. Entre os pacientes que morreram, as chances de ocorrência de RAM foram cerca de nove vezes maiores.

As reações foram identificadas a partir das notificações (14, ou 64%) e da revisão das fichas de seguimento farmacoterapêutico e dos prontuários (8, ou 36%). De fato, este tipo de estudo permite estimar com maior precisão a frequência de eventos adversos relacionados a medicamentos, já que empreende busca específica do problema por meio do seguimento dos pacientes por pessoal treinado em farmacovigilância (35).

Em outro estudo que investigou suspeitas de RAM em um hospital universitário, empreendido por Nishiyama (21), a utilização de busca ativa em prontuários, além de notificação voluntária, permitiu identificar 82% das suspeitas de RAM. O mesmo método foi aplicado por Danza (14) para identificar RAM em pacientes hospitalizados. O monitoramento intensivo com revisão de prontuários foi também utilizado por Louro e cols. (12) e por Menezes e cols. (13). Outros autores utilizaram incentivos à notificação espontânea, além do monitoramento intensivo de prontuários e resultados laboratoriais para identificação das RAM (10, 11, 15, 36).

As características dos pacientes incluídos neste estudo revelam que os homens constituíram a maioria dos pacientes (67%), o que reflete um maior número de RAM nesses indivíduos. Do total de pacientes, 14% tinham mais de 60 anos. Outros estudos de RAM mostram, de forma semelhante, maior frequência em homens (15, 37, 38), embora outras pesquisas brasileiras descrevam ser maior a

frequência em mulheres (13, 39). A proporção de reações em pacientes idosos relatada por Louro e cols. (12) foi de 58,6% e a observada por Menezes e cols. (13) foi de 41%, distintas da encontrada no presente estudo. Outros autores relatam menor ocorrência de RAM em idosos, semelhantemente ao encontrado neste estudo (11, 15, 36).

O tempo de hospitalização variou de dois a 49 dias (média de 11,7 dias), assemelhando-se ao de dois a 39 dias encontrado por Louro e cols. (12) em um hospital universitário de Maringá. Fattinger e cols. (10) também observaram média de 10 dias de hospitalização. No presente estudo, no entanto, o tempo médio de hospitalização dos pacientes que desenvolveram RAM foi de 25 dias, semelhante ao de 26,5 dias constatado por Rozenfeld (41), mas diferindo dos 12,3 dias observados por Noblat e cols. (39).

No presente estudo observou-se diferença significativa quanto ao tempo de hospitalização entre pacientes que desenvolveram RAM e os que não a desenvolveram, sugerindo ser esse tempo um fator predisponente a RAM. No entanto, não foi possível determinar a direção temporal causa-evento. A associação encontrada poderia se dever ao prolongamento da estadia no hospital para manejo e recuperação da RAM ou ao fato de um maior tempo de hospitalização aumentar o tempo de exposição a medicamentos, elevando a probabilidade de surgimento de reação adversa.

A incidência de reações adversas foi de 11,5%, tendo sido encontradas 22 suspeitas de RAM em 13 pacientes (1,7 RAM/paciente). De acordo com a revisão sistemática de 29 estudos empreendida por Cano (20), a frequência de pacientes com EAM varia de 1,6% a 41,4% dos pacientes hospitalizados, com taxas de 1,7 a 51,8 eventos/100 hospitalizações. Uma parcela considerável desses eventos poderia ter sido evitada. Em estudo realizado em um hospital de clínicas do Uruguai, foi identificada frequência de 43,7% de RAM em pacientes hospitalizados (1,1 RAM/paciente) (14).

Esses achados são semelhantes aos obtidos em estudo realizado no Rio de Janeiro, em que se identificaram possíveis efeitos adversos de medicamentos em

15,6% dos prontuários (40). Fattinger e cols. (10) constataram 11% de reações adversas em estudo empreendido em dois hospitais da Suíça.

Em estudo utilizando dados secundários do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do Rio de Janeiro, a prevalência de agravos provocados por medicamentos foi de 1,8/1 000 hospitalizações. Os autores consideram que todas as hospitalizações no denominador desta razão correspondam a pessoas sob risco, já que o uso de medicamentos durante a hospitalização é generalizado (41).

Em 31% das suspeitas de RAM, o sistema afetado foi o dermatológico, seguido de reações que afetaram funções hepatobiliares (18%) e gastrintestinais (18%). Danza e cols. (14), em estudo realizado em hospital uruguaio, mostraram que os órgãos e sistemas mais afetados foram o digestivo, o cardiovascular e o hematológico. De forma semelhante, estudos brasileiros, tais como o de Menezes e cols. (13), apontaram como reações mais prevalentes o *rash* cutâneo (20%), o prurido (13%) e a hiperemia (12%). Rozenfeld e cols. (40), entretanto, relataram reações que afetaram o trato gastrintestinal (55%) e o sistema nervoso central (22%), diferentemente de Louro e cols. (12), que observaram somente reações adversas que afetaram o trato gastrintestinal.

Quanto à natureza das suspeitas de RAM encontradas, 95% foram do tipo A. Resultados semelhantes foram descritos por Noblat e cols. (39) e por Lobo e cols. (36). Danza e cols. (14) e Louro e cols. (12), por sua vez, relataram que todas as reações encontradas em seus estudos foram do tipo A.

Dos pacientes acometidos por suspeitas de RAM, 84% se recuperaram sem sequelas, mas dois morreram em decorrência de outras causas (16%). Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos de hospitais brasileiros. No de Noblat e cols. (39), os desfechos de casos de RAM incluíram 90,6% de recuperações, 6,1% de óbitos por outras causas, 2,8% de desfechos desconhecidos e 0,5% de óbitos em decorrência de RAM. Na pesquisa de Rozenfeld e cols. (41), 84,1% dos pacientes com RAM receberam alta. No estudo de Patidar (15), realizado em hospital da Índia, em 75% dos casos houve recuperação completa, em 12,5% os sintomas continuaram e em 9,3% o desfecho foi fatal. Arulmani e cols. (11), por sua vez, constataram que 72,6% dos pacientes tiveram recuperação completa e 36%

estavam em recuperação, ao passo que 9% dos casos tiveram desfecho desconhecido.

O presente estudo apontou que as suspeitas de RAM poderiam constituir fator predisponente a óbito. Os pacientes que morreram tiveram chance cerca de nove vezes maior de ter tido RAM. Na literatura consultada não encontramos outros estudos que investigassem essa associação.

O envolvimento de agentes anti-infecciosos na maioria das suspeitas de RAM investigadas no presente estudo era esperado, tendo-se em vista que todos os pacientes tinham diagnóstico de doenças infecciosas, com alta prevalência de imunossupressão. Achado semelhante foi obtido no estudo de Louro e cols. (12), em que 62 pacientes (71,3%) haviam recebido prescrição de antibióticos, com média de 1,6 antibiótico/paciente.

No entanto, o mesmo não ocorreu com medicamentos com ação sobre o sistema nervoso central, que foram pouco prescritos para os pacientes do presente estudo. De fato, diversos autores relatam o envolvimento de anti-infecciosos (10, 11, 13, 14, 15, 36, 39) e de medicamentos que atuam no sistema nervoso central (13, 15, 36). Encontramos também relatos de reação a medicamentos que atuam no sistema cardiovascular (11,14).

Avaliadas pelo algoritmo de Naranjo, as reações descritas no presente estudo foram majoritariamente classificadas como possíveis. Nishiyama e cols. (21) obtiveram escores de 5 a 8 (relação causal provável) em 56% dos casos e de 1 a 4 (relação causal possível) em 34%. Patidar e cols. (15) classificaram as RAM em prováveis (50%), possíveis (46%) e definidas (3%). Arulmani e cols. (11) obtiveram resultados semelhantes, com 62,2% de RAM prováveis, 31,7% de possíveis e 6,1% de definidas. Todas as RAM foram classificadas como prováveis de acordo com o algoritmo de Naranjo no estudo de Louro e cols. (12). Danza e cols.(14), que utilizaram o algoritmo de Karch e Lasagna para avaliação da causalidade, classificaram 20% das RAM como definidas e 80% como prováveis.

Danza e cols. (14) destacam que praticamente metade das RAM foram relacionadas com associações de medicamentos, o que potencializa o risco de efeitos adversos de tipo A. Em 10 casos, as reações foram atribuídas à combinação

de dois ou mais medicamentos. Também no presente estudo observou-se o uso de vários medicamentos concomitantes, sendo que, em média, cinco foram investigados quanto à causalidade.

Não foram encontrados outros estudos que aplicassem o algoritmo de Naranjo aos demais medicamentos em uso pelos pacientes, mas somente ao medicamento notificado, sem levar em conta a polifarmácia. Em sua maioria, as causalidades assim identificadas foram intermediárias, ou seja, relação provável ou possível no escore de Naranjo e 4% e 20% de relações causais definidas (11, 12, 15, 16, 21). Tais resultados são similares aos encontrados no presente estudo.

Observou-se no presente estudo que o algoritmo de Naranjo consegue estabelecer relação causal quando os critérios de causalidade são facilmente cumpridos – isto é, o algoritmo identifica corretamente tanto pacientes com escore alto (com RAM) quanto aqueles com escore muito baixo (sem RAM). O algoritmo de Naranjo permitiu distinguir pacientes que verdadeiramente desenvolveram RAM e os que não a desenvolveram, o que mostra a alta especificidade desse instrumento.

No entanto, nas situações em que os critérios não são facilmente atendidos ou em que há dúvidas quanto à melhor resposta, devido à presença de variáveis que não permitem distinção, o algoritmo apresenta baixa sensibilidade, não distinguindo claramente a relação causal entre a reação adversa e o medicamento suspeito.

De acordo com Noblat e cols. (39), as diferenças encontradas nas relações de causalidade podem ser explicadas por fatores como a diversidade das metodologias empregadas na condução dos estudos, na detecção de RAM e no estabelecimento dos nexos causais, além das características da população e dos hospitais investigados.

Assim como na maioria dos estudos brasileiros, o número das RAM identificadas em outros países é pouco expressivo: segundo Rozenfeld (41), esse número é 10 vezes superior ao obtido por meio do SIH/SUS, e as diferenças podem ser atribuídas em parte à adoção de técnicas como monitoramento intensivo ou programa computacional para vigilância dos eventos adversos. O estímulo aos profissionais de saúde para o registro de eventos iatrogênicos é decisivo para a

obtenção de dados válidos. Rozenfeld (41) aponta que esses problemas persistem mesmo em países com tradição no campo da farmacovigilância.

Quanto às limitações desta pesquisa, temos a considerar que, embora ele não seja do tipo caso-controle, os resultados foram analisados como tal, pelo fato de o objeto de estudo – reações adversas – ser evento raro, de baixa frequência. Neste caso, temos dois grupos comparáveis, compostos de indivíduos do mesmo cenário geográfico: pacientes do mesmo estabelecimento de saúde durante o mesmo período de análise e mutuamente excludentes como sujeitos de pesquisa – quais sejam, pacientes com RAM (considerados casos) e sem RAM (considerados controles). Ademais, contou-se com número satisfatório de pacientes com RAM em relação àqueles sem RAM (13 casos *versus* 100 controles). Os grupos, porém, se configuraram em razão das situações que vivenciaram (manifestação de RAM). Tais grupos não têm características semelhantes que permitam confronto direto de suas incidências.

Para evitar viés de seleção, o número de pacientes acompanhados no seguimento farmacoterapêutico foi por nós conferido semanalmente frente à lista de pacientes internados, disponível na secretaria da clínica médica do hospital e frente ao controle interno da equipe de Infectologia para identificar possíveis indivíduos perdidos e não monitorados durante a hospitalização.

Alguns cuidados foram tomados para diminuir o viés de aferição. Para identificação das suspeitas de RAM, ministrou-se inicialmente um treinamento em farmacovigilância à equipe de alunos de graduação. Além disso, visitamos semanalmente os pacientes hospitalizados para acompanhamento de sua evolução clínica e para participação nas visitas realizadas pela equipe multidisciplinar, o que aumentou a chance de identificação de RAM e permitiu que as variáveis fossem medidas de maneira homogênea. No entanto, não foi possível realizar treinamento da equipe multidisciplinar sobre identificação de eventos adversos e estabelecimento da causalidade, a fim de uniformizar conceitos.

Para garantir uma completa coleta das informações, foi revisado o registro do acompanhamento prospectivo diário dos pacientes, realizado para preenchimento da ficha de seguimento farmacoterapêutico. Além disso, revisou-se

retrospectivamente a documentação clínica dos pacientes. Para garantir fidelidade às informações sobre a TARV em uso pelos pacientes com HIV/aids, utilizou-se o relatório de dispensação de TARV obtido do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos Antirretrovirais (SICLOM) da farmácia-escola do HUB.

Os tempos de permanência de pacientes com várias hospitalizações durante o período de estudo foram somados para evidenciar possível complicação e agravamento do estado de saúde do paciente. Também foi incluída para análise a variável 'mudança de nível de complexidade de tratamento', como possível fator predisponente plausível, pois indicaria que uma RAM poderia haver piorado a condição do paciente.

Este estudo pode conter erro de interpretação na aplicação do algoritmo de Naranjo para definição da causalidade das reações adversas. Esse viés não foi minimizado por não haver sido possível realizar uma discussão específica com o corpo clínico sobre as suspeitas de RAM encontradas e avançar em sua detecção precoce. Tampouco foi possível discutir a presença de cofatores que pudessem explicar os eventos, tais como a relação com a doença de base, a plausibilidade e a evolução clínica, entre outros possíveis fatores de confundimento. Assim, outros motivos podem ter contribuído para as diferenças encontradas entre os pacientes com e sem RAM. Além disso, por ser um estudo observacional, esteve mais suscetível a confundimento. Quanto à variável significativa 'tempo de hospitalização', não foi possível explicá-la em termos de direção temporal (causa e efeito) em relação ao surgimento de RAM.

O pequeno tamanho da amostra investigada dificultou a identificação da razão causal, impedindo extrapolações para a população geral. Isso enfraquece a associação existente entre os eventos e mesmo pode torná-la estatisticamente não significativa. Não obstante, isso também constitui um resultado.

Avaliar a causalidade não é prática rotineira no serviço hospitalar investigado, e ações nesse sentido poderiam ser implementadas. O esclarecimento de dada associação entre reação e medicamentos requer a integração de informações de várias áreas de conhecimento e uma estreita colaboração entre os membros da equipe multidisciplinar. Como muitos estudos aceitam a categorização

de suspeitas de RAM, talvez a equipe simplesmente necessite entender como utilizar a escala de avaliação de RAM usando critérios amplamente aceitos.

É importante identificar os indivíduos em quem as RAM são mais frequentes. Eles incluem pacientes idosos, aqueles com disfunção hepática e/ou renal, os submetidos a polifarmácia e os que apresentam certas condições, como infecção por HIV. De fato, este estudo identificou casos de RAM em pacientes com HIV/aids. A farmacovigilância de antirretrovirais poderia resultar em melhor manejo terapêutico, com tratamentos mais aceitáveis e seguros. Recursos aplicados para garantir a TARV deveriam incluir essa demanda como um componente de prevenção e tratamento.

Não cabem mais dúvidas frente ao fato de que a adoção de ações de farmacovigilância compensa, por seus benefícios, os elevados esforços que sua aplicação requer. Pesquisas como esta permitem acumular dados sobre a influência dos fatores presentes nos pacientes. Pesquisas nacionais na rede de hospitais-sentinela, a análise e divulgação das informações do sistema Notivisa e um correspondente retorno ao serviço constituem estratégias que poderiam guiar novos estudos.

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos apontam incidência de RAM semelhante à revelada por outros estudos brasileiros. As reações adversas ocorridas em adultos hospitalizados com doenças infecciosas incluídos nesta pesquisa foram leves ou moderadas e de baixa letalidade, e majoritariamente classificadas como de tipo A.

As reações afetaram os sistemas fisiológicos dermatológico e gastrointestinal e alteraram as funções hepáticas, com envolvimento de medicamentos anti-infecciosos sistêmicos e dos que atuam no sistema nervoso central. Na maioria das situações, a conduta adotada foi a suspensão do medicamento e, para manejo de algumas reações, introduziu-se tratamento específico. Os pacientes se recuperaram sem sequelas, embora em dois casos tenham morrido em decorrência de outras causas.

Quanto à causalidade detectada pelo algoritmo de Naranjo, a relação causal entre exposição ao medicamento e surgimento da reação foi, na maioria das vezes, classificada como possível e, em menor proporção, como provável.

Houve associação positiva entre tempo de hospitalização e RAM. Não foi encontrada associação entre RAM e idade, sexo, presença de aids, uso de TARV, reinternação ou mudança de nível de complexidade de tratamento. Nenhum dos pacientes acometidos por RAM tinha histórico de alergia.

A busca intensiva e a consequente determinação da causalidade apresentam-se como elementos essenciais para identificar o problema e para melhorar a qualidade do cuidado em saúde.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Department of Essential Drugs and Medicines. The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products [Internet]. Mann RD, Andrews EB, editors. John Wiley & Sons, Ltd; 2002 [Citado em 2014 Jul 26]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/0470853093>
2. Dresch C. A farmacovigilância e a atenção primária à saúde: diálogo possível e necessário. *Rev APS* 2006;9(1):73–82.
3. Mota DM. Investigação em farmacoepidemiologia de campo: uma proposta para as ações de farmacovigilância no Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2011;14(4):565–79.
4. Organização Pan-americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde OPAS/OMS. Monitoração da segurança de medicamentos. Diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde; 2005.
5. Williams D. Monitoring medicines use: the role of the clinical pharmacologist. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(4):685-690.
6. Ministério da Saúde. Portaria GM 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. *Diário Oficial da União*.
7. Ministério da Saúde; Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.
8. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 36 de 25 de julho de 2013. Institui as ações para segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. *Diário Oficial da União*.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Implantação do Núcleo de Segurança do Paciente em serviços de saúde. *Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços e Saúde*. Brasília: Anvisa; 2014.
10. Fattinger K, Roos M, Vergères P, Holensteis C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and Adverse Drug Reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:158-167.
11. Arulmani R, Rajendran SD, Suresh B. Adverse Drug Reaction monitoring in a secondary care hospital in South India. *Br J Pharmacol* 2007;65(2):210-216.
12. Louro E, Romano-Lieber NS, Ribeiro E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. *Rev Saúde Pública* 2007;1-7.
13. Menezes FG, Nascimento JWL. Monitoramento de eventos adversos em ambiente hospitalar: relato de farmacovigilância, São Paulo. *ConScientiae Saúde* 2010;9(4):582-7.

14. Danza A, Cristiani F, Giachetto G. Reacciones adversas a los medicamentos en un servicio de medicina interna del Hospital Universitario. *Rev Med Urug* 2010;26(3):138-144.
15. Patidar D, Rajput MS, Nirmal NP, Savitri W. Implementation and evaluation of Adverse Drug Reaction monitoring system in a tertiary care teaching hospital in Mumbai, India. *Interdisc Tox* 2013;6(1):41-6.
16. Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of Adverse Drug Reactions. *Indian J Pharmacol* 2014 Jan-Feb;46(1):117-120.
17. Castro LLC (Org). *Fundamentos de Farmacoepidemiologia: Uma introdução ao estudo da Farmacoepidemiologia*. Rio de Janeiro: Vida & Consciência; 2001.
18. World Health Organization. *A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral medicines*. Geneve: WHO; 2009.
19. Miller V, Nwokike J, Stergachis A. Pharmacovigilance and global HIV/Aids. *Curr Opin HIV AIDS* 2012;7:299-304.
20. Cano FG, Rozenfeld S. Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cad Saúde Pública* 2009;RJ 25 Suppl 3:S360-S372.
21. Nishiyama P, Bonetti MFS, Bohm ACF, Margonato FB. Experiência de farmacovigilância no Hospital Universitário Regional de Maringá, Estado do Paraná. *Acta Scientiarum* 2002;24(3):749-55.
22. World Health Organization. *Adverse Reaction Terminology*. [Citado em 2014 mai]. Disponível em: portal.anvisa.gov.br.
23. Davies DM, Ferner RE, Glanville H (ed). *Davies Textbook of Adverse Drug Reactions*. Fifth ed. London: Chapman & Hall Medical; 1998.
24. Srinivasan R, Ramya G. Adverse Drug Reaction-causality assessment. *IJRPC* 2011;1(3):606-612.
25. Agbabiakan TB, Savovic J, Ernst E. Methods for causality assessment of Adverse Drug Reactions A systematic review. *Drug Saf* 2008;31(1):21-37.
26. Doherty MJ. Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. *Respiratory Medicine CME* 2009;2:63-67.
27. Koh Y, Yap CW, Li SC. A quantitative approach of using genetic algorithm in designing a probability scoring system of an Adverse Drug Reaction assessment system. *International J Med Informatics* 2008;77:421-430.
28. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:309-16.
29. Capellà D, Laporte JR. Mecanismos de produção e diagnóstico clínico dos efeitos indesejáveis produzidos pelos medicamentos. In: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld

- S. Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais. São Paulo: Hucitec-Abrasco;1989.
30. Naranjo CA, Busto U, Seliers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(2):239-245.
 31. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional 2010 Rename 2010. 2a ed Série B. Textos Básicos de Saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2010.
 32. Truven Health Analytics. Micromedex Solutions. [Citado em 2014 mai]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>.
 33. Aronson JK (editor). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions* (6 volume set). Fifteenth ed. Amsterdam: Elsevier; 2006.
 34. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. International language for drug utilization research ATC/DDD. [Citado em 2014 Jul] Disponível em: <http://www.whocc.no/> .
 35. Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld S. Epidemiologia do Medicamento: princípios gerais. São Paulo: Hucitec-Abrasco;1989.
 36. Lobo MGAA, Pinheiro SMB, Castro JGD, Momenté VG, Pranchevicius MCS. Adverse Drug Reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacol Tox* 2013;14:1-7.
 37. Lopes LC, Silveira MSN, Camargo MC, Camargo IA, Luz TCB, Osorio-de-Castro CGS, et al. Patient reports of the frequency and severity of adverse reactions associated with biological agents prescribed for psoriasis in Brazil. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1-9.
 38. Ruiz B, García M, Aguirre U, Aguirre C. Factors predicting hospital readmissions related to Adverse Drug Reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:715-722.
 39. Noblat ACB, Noblat LAC, Toledo LAK, Santos PM, Oliveira MGG, Tanajura GM, et al. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(1):42-45.
 40. Rozenfeld S, Chaves SMC, Reis LGC, Martins M, Travassos C, Mendes W, et al. Efeitos adversos a medicamentos em hospital público: estudo piloto. *Rev Saúde Pública* 2009;32(1):887-90.
 41. Rozenfeld S. Agravos provocados por medicamentos em hospitais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Saúde Pública* 2007; 1-8.

Apêndice A – Epi Info: resultados

Current View: C:\Epi_Info\RAM_
W.xls:RAM\$

Record Count: 113 Date: 10/17/2014 11:40:01 AM

TABLES HIV RAM

RAM

HIV	1	2	TOTAL
1	5	45	50
Row %	10.0	90.0	100.0
Col %	38.5	45.0	44.2
2	8	55	63
Row %	12.7	87.3	100.0
Col %	61.5	55.0	55.8
TOTAL	13	100	113
Row %	11.5	88.5	100.0
Col %	100.0	100.0	100.0

Single Table Analysis

	Point Estimate	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	0.7639	0.2336	2.4979 (T)
Odds Ratio (MLE)	0.7657	0.2143	2.5352 (M)
		0.1837	2.8727 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	0.7875	0.2745	2.2592 (T)
Risk Difference (RD%)	-2.6984	-14.3924	8.9955 (T)

(T=Taylor series; C=Cornfield; M=Mid-P; F=Fisher Exact)

STATISTICAL TESTS	Chi-square	1-tailed p	2-tailed p
Chi-square - uncorrected	0.1994		0.6552292904
Chi-square - Mantel-Haenszel	0.1976		0.6566599133
Chi-square - corrected (Yates)	0.0224		0.8809918389
Mid-p exact		0.3374762390	
Fisher exact		0.4443409559	

TABLES TARV RAM

RAM

TARV	1	2	TOTAL
1	3	37	40
Row %	7.5	92.5	100.0
Col %	23.1	37.0	35.4
2	10	63	73
Row %	13.7	86.3	100.0
Col %	76.9	63.0	64.6
TOTAL	13	100	113
Row %	11.5	88.5	100.0
Col %	100.0	100.0	100.0

Single Table Analysis

	Point Estimate	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	0.5108	0.1321	1.9755 (T)
Odds Ratio (MLE)	0.5136	0.1077	1.9014 (M)
		0.0854	2.1673 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	0.5475	0.1598	1.8755 (T)
Risk Difference (RD%)	-6.1986	-17.5495	5.1522 (T)

(T=Taylor series;
C=Cornfield;
M=Mid-P; F=Fisher
Exact)

STATISTICAL TESTS	Chi-square	1-tailed p	2-tailed p
Chi-square - uncorrected	0.9752		0.3233787758
Chi-square - Mantel-Haenszel	0.9666		0.3255291709
Chi-square - corrected (Yates)	0.4614		0.4969643803
Mid-p exact		0.1736423373	
Fisher exact		0.2535875781	

Warning: The expected value of a cell is <5. Fisher Exact Test should be used.

TABLES RAM Óbito __4__

ÓBITO (4)

RAM	1	2	TOTAL
1	2	11	13
Row %	15.4	84.6	100.0
Col %	50.0	10.1	11.5
2	2	98	100
Row %	2.0	98.0	100.0
Col %	50.0	89.9	88.5
TOTAL	4	109	113
Row %	3.5	96.5	100.0
Col %	100.0	100.0	100.0

Single Table Analysis

	Point Estimate	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	8.9091	1.1392	69.6705 (T)
Odds Ratio (MLE)	8.5882	0.8269	89.4041 (M)
		0.5711	129.5258 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	7.6923	1.1822	50.0539 (T)
Risk Difference (RD%)	13.3846	-6.4198	33.1890 (T)

(T=Taylor series;
C=Cornfield;
M=Mid-P; F=Fisher
Exact)

STATISTICAL TESTS	Chi-square	1-tailed p	2-tailed p
Chi-square - uncorrected	6.0360		0.0140183965
Chi-square - Mantel-Haenszel	5.9826		0.0144492118
Chi-square - corrected (Yates)	2.7525		0.0971047006
Mid-p exact		0.0345354837	
Fisher exact		0.0645180579	

Warning: The expected value of a cell is <5. Fisher Exact Test should be used.

TABLES sexo RAM**RAM**

sexo	1	2	TOTAL
1	9	67	76
Row %	11.8	88.2	100.0
Col %	69.2	67.0	67.3
2	4	33	37
Row %	10.8	89.2	100.0
Col %	30.8	33.0	32.7
TOTAL	13	100	113
Row %	11.5	88.5	100.0
Col %	100.0	100.0	100.0

Single Table Analysis

	Point Estimate	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	1.1082	0.3177	3.8657 (T)
Odds Ratio (MLE)	1.1072	0.3208	4.4081 (M)
		0.2826	5.2891 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	1.0954	0.3609	3.3250 (T)
Risk Difference (RD%)	1.0313	-11.3332	13.3958 (T)

(T=Taylor series;
C=Cornfield;
M=Mid-P; F=Fisher
Exact)

STATISTICAL TESTS	Chi-square	1-tailed p	2-tailed p
Chi-square - uncorrected	0.0260		0.8719088856
Chi-square - Mantel-Haenszel	0.0258		0.8724720470
Chi-square - corrected (Yates)	0.0234		0.8784814160
Mid-p exact		0.4489377621	
Fisher exact		0.5714755741	

Warning: The expected value of a cell is <5. Fisher Exact Test should be used.

TABLES Reinternações__22__RAM

RAM

Reinternações (22)	1	2	TOTAL
1	3	11	14
Row %	21.4	78.6	100.0
Col %	23.1	11.0	12.4
2	10	89	99
Row %	10.1	89.9	100.0
Col %	76.9	89.0	87.6
TOTAL	13	100	113
Row %	11.5	88.5	100.0
Col %	100.0	100.0	100.0

Single Table Analysis

	Point Estimate	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	2.4273	0.5784	10.1861 (T)
Odds Ratio (MLE)	2.4031	0.4699	9.8673 (M)
		0.3697	11.4783 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	2.1214	0.6634	6.7844 (T)
Risk Difference (RD%)	11.3276	-10.9712	33.6264 (T)

(T=Taylor series;
C=Cornfield;
M=Mid-P; F=Fisher
Exact)

STATISTICAL TESTS	Chi-square	1-tailed p	2-tailed p
Chi-square - uncorrected	1.5459		0.2137480482
Chi-square - Mantel-Haenszel	1.5322		0.2157859721
Chi-square - corrected (Yates)	0.6334		0.4260977699
Mid-p exact		0.1291823110	
Fisher exact		0.2030348806	

Warning: The expected value of a cell is <5. Fisher Exact Test should be used.

TABLES mudança_de_nível_de_complexidade__15_RAM

RAM

Mudança de nível de complexidade (15)	1	2	TOTAL
1	3	12	15
Row %	20.0	80.0	100.0
Col %	23.1	12.0	13.3
2	10	88	98
Row %	10.2	89.8	100.0
Col %	76.9	88.0	86.7
TOTAL	13	100	113
Row %	11.5	88.5	100.0
Col %	100.0	100.0	100.0

Single Table Analysis

	Point Estimate	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	2.2000	0.5295	9.1404 (T)
Odds Ratio (MLE)	2.1811	0.4301	8.8379 (M)
		0.3388	10.2530 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	1.9600	0.6082	6.3164 (T)
Risk Difference (RD%)	9.7959	-11.3154	30.9073 (T)

(T=Taylor series;
C=Cornfield;
M=Mid-P; F=Fisher
Exact)

STATISTICAL TESTS	Chi-square	1-tailed p	2-tailed p
Chi-square - uncorrected	1.2261		0.2681584109
Chi-square - Mantel-Haenszel	1.2153		0.2702865081
Chi-square - corrected (Yates)	0.4527		0.5010446145
Mid-p exact		0.1532403450	
Fisher exact		0.2362312376	

Warning: The expected value of a cell is <5. Fisher Exact Test should be used.

TABLES Alergia__11_ RAM

RAM

Alergia (11)	1	2	TOTAL
1	0	11	11
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	11.0	9.7
2	13	89	102
Row %	12.7	87.3	100.0
Col %	100.0	89.0	90.3
TOTAL	13	100	113
Row %	11.5	88.5	100.0
Col %	100.0	100.0	100.0

Single Table Analysis

	Point Estimate	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
PARAMETERS: Odds-based			
Odds Ratio (cross product)	0.0000	Undefined	Undefined (T)
Odds Ratio (MLE)	0.0000	0.0000	2.4108 (M)
		0.0000	3.1360 (F)
PARAMETERS: Risk-based			
Risk Ratio (RR)	0.0000	Undefined	Undefined (T)
Risk Difference (RD%)	-12.7451	-19.2169	-6.2733 (T)

(T=Taylor series;
C=Cornfield; M=Mid-
P; F=Fisher Exact)

STATISTICAL TESTS	Chi-square	1-tailed p	2-tailed p
Chi-square - uncorrected	1.5842		0.2081554275
Chi-square - Mantel-Haenszel	1.5702		0.2101794643
Chi-square - corrected (Yates)	0.5797		0.4464456837
Mid-p exact		0.1218059460	
Fisher exact		0.2436118919	

Warning: The expected value of a cell is <5. Fisher Exact Test should be used.

MEANS tempo_de_internação RAM**RAM**

tempo de internação	1	2	TOTAL
2	1	15	16
Row %	6.3	93.8	100.0
Col %	7.7	15.0	14.2
3	1	9	10
Row %	10.0	90.0	100.0
Col %	7.7	9.0	8.8
4	0	4	4
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	4.0	3.5
5	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.0	1.8
6	0	6	6
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	6.0	5.3
7	0	7	7
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	7.0	6.2
8	1	5	6
Row %	16.7	83.3	100.0
Col %	7.7	5.0	5.3
9	2	6	8
Row %	25.0	75.0	100.0
Col %	15.4	6.0	7.1
10	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.0	1.8
11	0	3	3
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	3.0	2.7
12	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.0	1.8
13	0	5	5
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	5.0	4.4
14	0	5	5
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	5.0	4.4
15	0	3	3
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	3.0	2.7
17	0	3	3
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	3.0	2.7
18	1	2	3
Row %	33.3	66.7	100.0
Col %	7.7	2.0	2.7
19	1	1	2
Row %	50.0	50.0	100.0

Col %	7.7	1.0	1.8
20	0	3	3
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	3.0	2.7
21	1	3	4
Row %	25.0	75.0	100.0
Col %	7.7	3.0	3.5
22	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.0	1.8
23	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.0	0.9
28	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.0	1.8
29	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.0	1.8
33	1	0	1
Row %	100.0	0.0	100.0
Col %	7.7	0.0	0.9
35	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.0	1.8
37	1	0	1
Row %	100.0	0.0	100.0
Col %	7.7	0.0	0.9
38	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.0	0.9
39	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.0	0.9
40	1	0	1
Row %	100.0	0.0	100.0
Col %	7.7	0.0	0.9
42	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.0	0.9
50	1	0	1
Row %	100.0	0.0	100.0
Col %	7.7	0.0	0.9
60	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.0	0.9
77	1	0	1
Row %	100.0	0.0	100.0
Col %	7.7	0.0	0.9
81	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.0	0.9
TOTAL	13	100	113
Row %	11.5	88.5	100.0
Col %	100.0	100.0	100.0

Descriptive Statistics for Each Value of Crosstab Variable

Obs	Total	Mean	Variance	Std Dev		
1	13	326.0000	25.0769	473.0769	21.7503	
2	100	1259.0000	12.5900	157.6383	12.5554	
	Minimum	25%	Median	75%	Maximum	Mode
1	2.0000	9.0000	19.0000	37.0000	77.0000	9.0000
2	2.0000	4.0000	9.0000	17.0000	81.0000	2.0000

ANOVA, a Parametric Test for Inequality of Population Means

(For normally distributed data only)

Variation	SS	df	MS	F statistic
Between	1793.8073	1	1793.8073	9.3554
Within	21283.1131	111	191.7398	
Total	23076.9204	112		

T Statistic = 3.0587

P-value = 0.0028

Bartlett's Test for Inequality of Population Variances

Bartlett's chi square= 8.3163 df=1 P value=0.0039

A small p-value (e.g., less than 0.05 suggests that the variances are not homogeneous and that the ANOVA may not be appropriate.

Mann-Whitney/Wilcoxon Two-Sample Test (Kruskal-Wallis test for two groups)

Kruskal-Wallis H (equivalent to Chi square) = 5.0241

Degrees of freedom = 1

P value = 0.0250

MEANS idade__20__RAM**RAM**

idade (20)	1	2	TOTAL
17	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
19	0	3	3
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	3.7	3.2
20	1	4	5
Row %	20.0	80.0	100.0
Col %	8.3	4.9	5.4
23	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.5	2.2
24	1	1	2
Row %	50.0	50.0	100.0
Col %	8.3	1.2	2.2
25	1	2	3
Row %	33.3	66.7	100.0
Col %	8.3	2.5	3.2
26	0	4	4
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	4.9	4.3
27	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
28	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.5	2.2
29	1	0	1
Row %	100.0	0.0	100.0
Col %	8.3	0.0	1.1
30	1	1	2
Row %	50.0	50.0	100.0
Col %	8.3	1.2	2.2
31	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
32	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
34	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
35	1	1	2
Row %	50.0	50.0	100.0
Col %	8.3	1.2	2.2
36	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.5	2.2
37	1	2	3
Row %	33.3	66.7	100.0

Col %	8.3	2.5	3.2
38	0	7	7
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	8.6	7.5
39	1	2	3
Row %	33.3	66.7	100.0
Col %	8.3	2.5	3.2
40	1	2	3
Row %	33.3	66.7	100.0
Col %	8.3	2.5	3.2
41	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
42	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
43	1	1	2
Row %	50.0	50.0	100.0
Col %	8.3	1.2	2.2
44	0	3	3
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	3.7	3.2
45	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.5	2.2
46	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
47	1	1	2
Row %	50.0	50.0	100.0
Col %	8.3	1.2	2.2
48	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.5	2.2
49	0	4	4
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	4.9	4.3
50	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.5	2.2
52	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
53	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
54	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
56	0	3	3
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	3.7	3.2
57	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1

58	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
60	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
61	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
62	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.5	2.2
66	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
69	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
74	0	2	2
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	2.5	2.2
76	0	3	3
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	3.7	3.2
77	1	2	3
Row %	33.3	66.7	100.0
Col %	8.3	2.5	3.2
80	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
86	0	1	1
Row %	0.0	100.0	100.0
Col %	0.0	1.2	1.1
TOTAL	12	81	93
Row %	12.9	87.1	100.0
Col %	100.0	100.0	100.0

Descriptive Statistics for Each Value of Crosstab Variable

	Obs	Total	Mean	Variance	Std Dev		
1	12	446.0000	37.1667	224.3333	14.9778		
2	81	3544.0000	43.7531	299.2633	17.2992		
		Minimum	25%	Median	75%	Maximum	Mode
1		20.0000	27.0000	36.0000	41.5000	77.0000	20.0000
2		17.0000	30.0000	41.0000	54.0000	86.0000	38.0000

ANOVA, a Parametric Test for Inequality of Population Means

(For normally distributed data only)

Variation	SS	df	MS	F statistic
Between	453.4006	1	453.4006	1.5623
Within	26408.7284	91	290.2058	
Total	26862.1290	92		

T Statistic = 1.2499

P-value = 0.2145

Bartlett's Test for Inequality of Population Variances

Bartlett's chi square= 0.3622 df=1 P value=0.5473

A small p-value (e.g., less than 0.05 suggests that the variances are not homogeneous and that the ANOVA may not be appropriate.

Mann-Whitney/Wilcoxon Two-Sample Test (Kruskal-Wallis test for two groups)

Kruskal-Wallis H (equivalent to Chi square) = 1.8463

Degrees of freedom = 1

P value = 0.1742

Anexo A – Ficha de notificação de suspeita de reação adversa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
GERÊNCIA DE RISCO SANITÁRIO HOSPITALAR
**FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA
E QUEIXA TÉCNICA A MEDICAMENTO**

CONFIDENCIAL

Não deixe de notificar por desconhecer uma parte da informação solicitada. Orientações sobre o preenchimento da ficha no verso desta folha.

Nome ou iniciais do paciente		Sexo:	Idade:	Peso:	Altura:
História Clínica: Gestante () _____ Semanas História de alergia () Disfunção Hepática () Disfunção renal () Outros (especificar): _____ N° do prontuário _____					
Descrição da reação adversa:				Data do início da reação	
				Duração da reação	
Medicamento(s) suspeito(s)	Dose Diária	Via de Administração	Período de Uso Início Fim		Motivo da Indicação
Outros Medicamentos Prescritos	Dose Diária	Via de Administração	Período de Uso Início Fim		Motivo da Indicação
Condutas <input type="checkbox"/> Medicamento suspenso sem melhora () Continuou com o medicação <input type="checkbox"/> Medicamento suspenso com melhora () Necessitou tratamento específico <input type="checkbox"/> Prolongou internação () Conduta desconhecida <input type="checkbox"/> Alterou posologia					
Evolução <input type="checkbox"/> Ainda não recuperado () Ameaça à vida <input type="checkbox"/> Recuperação sem sequelas () Anomalia congênita <input type="checkbox"/> Recuperação com sequelas Descrição da seqüela _____					
Reexposição <input type="checkbox"/> Reaparecimento dos sintomas () Reexposição não efetuada <input type="checkbox"/> Sem recorrência () Desconhecida					
É a primeira notificação do caso? () S/N O caso foi notificado para a indústria? () S/N					
Notificação de Queixa Técnica ou Suspeita de Desvio de Qualidade					
Medicamento (nome comercial): _____ Apresentação: _____ Fabricante: _____ Número do Lote: _____ Validade: _____ Descrição do desvio: _____ _____ _____					
Dados do Notificador					
Nome: _____		Telefone: _____			
Especialidade: _____		E-mail: _____			
Endereço: _____		Cidade: _____			

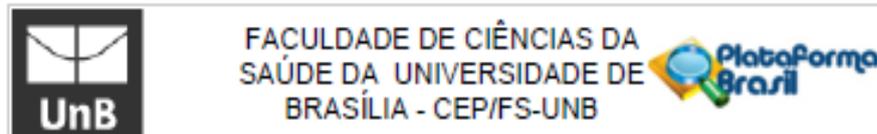
Anexo B – Algoritmo de Naranjo e cols.

ALGORITMO DE NARANJO (ver ref. 30)

Crítérios para a definição da relação causal	Sim	Não	Não sabe
Existem relatos conclusivos sobre esta relação?	+1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi descontinuado ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não o fármaco) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para o mesmo fármaco ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0

Faixa de valores obtidos a partir da aplicação dos critérios para definição da relação causal de Naranjo e col.	
Somatório	Categoria
Maior ou igual a 9	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
Menor ou igual a 0	Duvidosa

Anexo C – Parecer de aprovação do Comitê de Ética



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da atenção a saúde e seguimento farmacoterapêutico de pessoas vivendo com HIV-Aids atendidas no Hospital Universitário de Brasília

Pesquisador: MARIA INÊS DE TOLEDO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14211513.8.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Patrocinador Principal: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

DADOS DO PARECER

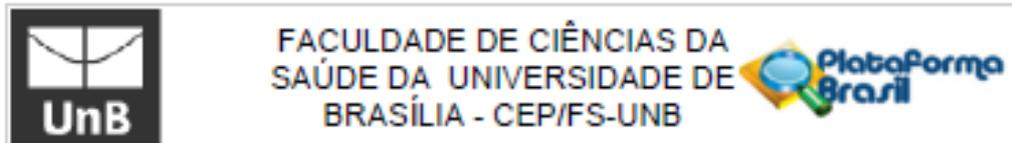
Número do Parecer: 278.787

Data da Relatoria: 05/05/2013

Apresentação do Projeto:

O uso da terapia antirretroviral (TARV) resultou na melhora dos indicadores de morbimortalidade e qualidade de vida dos brasileiros e contribuiu para o atual perfil crônico degenerativo da doença. Linha de cuidado (LC) expressa fluxos assistenciais capazes de garantir ao usuário do sistema de saúde o acesso às tecnologias necessárias à assistência e operam com base em um conjunto de ações assistenciais para resolver um problema de saúde. São escassos os dados sobre a organização do atendimento a pessoas vivendo com HIV ou Aids (PVHA) em redes de atenção e LC e, aliado ao seguimento farmacoterapêutico hospitalar e ambulatorial são contribuições desta proposta que tem como objetivos: descrever e propor medidas para a adequação da atenção à saúde de PVHA, descrever os tratamentos da Aids e doenças oportunistas quanto a efetividade e segurança e aplicar e avaliar seguimento farmacoterapêutico em PVHA durante a internação e no atendimento ambulatorial no Hospital Universitário de Brasília (HUB). Para a descrição da rede de atenção à saúde (RAS) de PVHA e LC no HUB, serão identificados e avaliados os pontos da RAS das PVHA através da aplicação de questionários quali-quantitativos padronizados. As PVHA atendidas no HUB serão acompanhadas para se obter dados da história clínica, adesão ao tratamento e reações adversas a medicamentos. Serão assegurados os direitos a privacidade e confidencialidade dos dados dos indivíduos da

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (81)3107-1947 Fax: (81)3307-3799 E-mail: cepfs@unb.br



Continuação do Parecer: 276.767

pesquisa e outros aspectos éticos.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os cuidados em saúde para PVHA quanto ao acesso, segurança e efetividade a fim de favorecer a adequação da Rede de Atenção à Saúde (RAS).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores relatam não há haver riscos para os sujeitos da pesquisa, uma vez que não haverá nenhum procedimento adicional além do previsto no atendimento no HUB, exceto a aplicação de entrevistas estruturadas e coleta de dados clínicos disponíveis no prontuário dos pacientes. Quanto aos benefícios, os resultados da pesquisa devem contribuir para a melhoria do atendimento e qualidade de vida de PVHA.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os pesquisadores ajustaram os objetivos adequando-os a metodologia e instrumentos propostos. O pesquisador refere que buscará alternativas e ajustes caso o financiamento principal não seja contemplado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi ajustado contemplando os itens necessários.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador cumpriu as pendências apontadas no parecer anterior e por isto sou de parecer favorável a sua aprovação.

Situação do Parecer:

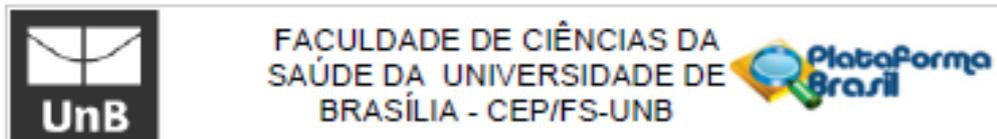
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-900
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3107-1947 Fax: (61)3307-3799 E-mail: cepfs@unb.br



Continuação do Parecer: 276.787

BRASÍLIA, 21 de Maio de 2013

Assinador por:
Natan Monsorees de Sá
(Coordenador)

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte CEP: 70.910-000
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 Fax: (61)3307-3799 E-mail: cepfs@unb.br