

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
FARMACOVIGILÂNCIA NA PRÁTICA CLÍNICA: IMPACTO
SOBRE REAÇÕES ADVERSAS E CUSTOS HOSPITALARES**

SIMONE DALLA POZZA MAHMUD

Orientador: Prof. Dr. CARISI ANNE POLANCZYK

Porto Alegre, setembro de 2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
FARMACOVIGILÂNCIA NA PRÁTICA CLÍNICA: IMPACTO
SOBRE REAÇÕES ADVERSAS E CUSTOS HOSPITALARES

SIMONE DALLA POZZA MAHMUD

Orientador: Prof.Dr. Carisi Anne Polanczyk

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Medicina: Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2006

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Sotero Serrate Mengue, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Isabela Heineck, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Leila Moreira Beltrami, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Ao meu filho e meu marido pelo companheirismo e carinho.

AGRADECIMENTOS

Meu especial agradecimento a todos que tornaram esse trabalho realidade:

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Colegas do Serviço de Farmácia

Marciel Longaray

Thalita Jacoby

Jacqueline Martinbiancho

Joice Zuckermann

Mery Rose Preuss

Mayde Torriani

Fernando Andreatta Torelly

Mariza Kluck

Ethel Torelly

Denise Severo

Otávio Bitencourt

Ilda Silveira

Renato Vacaro

Rogério Fossati

Carmen- Epidemio

Minha orientadora, Carisi Anne Polanczyk, inspiração pela competência

Minha família: Lenir, Caroline, Luciano

Meu filho Thales que, apesar da pouca idade, carinhosamente tentava entender minhas

horas de recolhimento aos estudos

Meu mestre em Epidemiologia e companheiro de algumas caminhadas pela vida

Mahmud, que merece mais do que um agradecimento e sim um reconhecimento pela competência e dedicação em tudo que faz.

**"O que prevemos raramente ocorre; o que
menos esperamos geralmente acontece."**

Benjamin Disraeli

ANEXOS e APÊNDICES

Anexo I - Algoritmo de Naranjo – Escala de probabilidade de reação adversa a medicamentos (RAM).....	85
Apêndice I - Resultados dos dados encontrados no estudo que avaliou a adequação do uso do medicamento vancomicina segundo critérios utilizados American Society of Health System Pharmacists, realizado em 2002 com 145 pacientes.....	86
Apêndice II - Ficha de Coleta de Dados.....	87

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	ix
Lista de Tabelas e Figuras.....	x
Apresentação.....	2
Introdução.....	3
Revisão de Literatura.....	6
1 Reações Adversas a Medicamentos.....	6
1.1 Magnitude do Problema.....	7
1.2 Origem das Reações Adversas a Medicamentos.....	9
1.3 Classificação das Reações Adversas a Medicamentos.....	11
1.3.1. Classificação Segundo a Gravidade.....	12
1.3.2. Classificação Segundo a Frequencia.....	13
1.3.3. Classificação Segundo a Causalidade.....	13
1.4. Fatores de Risco para o Desenvolvimento de RAM.....	15
1.4.11.3.1 Idade.....	15
1.4.21.3.2 Sexo.....	17
1.4.31.3.3 Polifarmácia.....	ou
Polimedicação.....	18
1.4.41.3.4 Patologia Associada.....	18
1.5.....	Custos
Relacionados.....	19
2 Farmacovigilância.....	20
2.1 Métodos de Busca de Reações Adversas a Medicamentos.....	24
3 Medicamentos Relacionados.....	27
3.1 Vancomicina.....	28
4 Custos Envolvidos na Atividade de Monitoramento de RAM.....	31
5 Referências.....	36
6 Objetivos.....	45
Artigo.....	46
Resumo.....	48
Abstract.....	49
Introdução.....	50
Métodos.....	51
Resultados.....	55
Discussão.....	58

Referências.....	69
Projeto de Pesquisa.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS- Organização Mundial da Saúde.

RAM- Reação Adversa a Medicamento.

EAM- Eventos Adversos a Medicamentos.

SNC- Sistema Nervoso Central.

FDA- Food and Drug Administration.

JCAHO- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization.

USA- Estados Unidos.

UMC- Uppsala Monitoring Centre.

Anvisa- Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

ISMP- Institute for Safe Medication Practices.

CSM- Committee on Safety of Medicines.

VRE- Enterococcus Resistentes a Vancomicina.

CDC- Centers for Disease Control and Prevention.

PVF- Programa de Farmacovigilância

EUM- Estudos de Utilização de Medicamentos

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

a) Tabela da Revisão Bibliográfica

Quadro 1 -Tipos de análises econômicas	32
---	----

b) Tabelas e Figura do Artigo

Tabela 1 - Características da população de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre estudados entre junho e setembro de 2002, antes do Programa de farmacovigilância (PFV), e entre abril e novembro de 2005, período após a implantação do Programa, que utilizaram vancomicina.....	64
---	----

Tabela 2 - Reações adversas antes e depois do Programa de Farmacovigilância (PFV).....	65
---	----

Tabela 3 - Fatores associados com a ocorrência de reação adversa a medicamentos (RAM), considerando os períodos antes e depois do Programa de Farmacovigilância (PFV).....	66
---	----

Tabela 4 - Risco de reação adversa a medicamentos (RAM) de acordo com o tempo de uso da vancomicina, comparando o período antes e após o Programa de Farmacovigilância.....	67
--	----

Figura 1 - Custo antes e depois do programa de farmacovigilância (PFV), considerando a ausência e presença de reação adversa a medicamentos (RAM).....	68
---	----

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Farmacovigilância na Prática Clínica: Impacto Sobre Reações Adversas e Custos Hospitalares”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 15 de setembro de 2006. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo(s)
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

INTRODUÇÃO

Inovações tecnológicas na área da saúde têm contribuído para o aumento da expectativa de vida da população. Entretanto, uma crescente atenção tem sido dada aos temas relacionados com a segurança dos pacientes frente a estas tecnologias, entre as quais estão os medicamentos [1]. Diversos países têm estudado o assunto na tentativa de definir estratégias que assegurem que os pacientes hospitalizados tenham diminuídas as chances de sofrerem iatrogenias consideradas potencialmente preveníveis. Um importante indicador no gerenciamento da qualidade da assistência é a taxa de reações adversas a medicamentos apresentada pelos pacientes [2]. Ao utilizar um medicamento, os pacientes podem estar expostos a estas reações, definidas pela Organização Mundial da Saúde como qualquer efeito nocivo e não intencional, que ocorre no homem em doses usuais do medicamento para profilaxia, diagnósticos e terapia [3].

O impacto negativo das reações adversas sobre os pacientes contribui para o aumento do tempo de internação e dos custos hospitalares [4]. Considerando o tempo de internação as RAM podem representar um aumento de 2,2 dias na internação de um paciente exposto. Em relação aos custos, uma RAM pode estar associada a um aumento de US\$2.200 por internação em hospitais americanos e, mais especificamente em hospitais de cuidados terciários, a estimativa anual de acréscimo chega a US \$ 5.6 milhões [5].

O monitoramento das reações adversas pode auxiliar na definição de estratégias que minimizam os possíveis efeitos negativos dos medicamentos aos pacientes [6].

A vigilância destas reações é de responsabilidade da Farmacovigilância, que se tornou conhecida após o episódio ocorrido com o uso da talidomida por mulheres grávidas em 1961. Os estudos de Farmacovigilância constituem-se em um conjunto de métodos, observações e registros obtidos durante o uso estendido do medicamento na etapa de comercialização, para detectar reações adversas e, ocasionalmente, efeitos farmacológicos benéficos não previstos nas etapas de controle e avaliação do medicamento. Cabe a este sistema registrar e avaliar sistematicamente informações a respeito de reações adversas dos medicamentos, quando utilizados nas etapas pós-comercialização por uma população em condições naturais [7].

Entre os métodos de vigilância no uso dos medicamentos está o de monitorização intensiva, que se constitui em monitoramento da prescrição e utilização de medicamentos de forma a identificar RAM [8]. Frequentemente esta forma de busca pode ser facilitada através de pistas, que podem ser definidas por alguns medicamentos com probabilidade aumentada de causar RAM [9].

Entre os medicamentos mais relacionados com o surgimento de RAM estão os antibióticos e, pertencendo a este grupo, a vancomicina, esta associada a efeitos adversos que podem ser leves, relacionados com a infusão, até mesmo perda de função renal [10, 11]. Neste estudo, a vancomicina foi utilizada como indicador da incidência de reações adversas em um hospital de cuidados terciários, onde se procurou estudar a

diferença na incidência antes e após a implementação de um programa de monitoramento de RAM, bem como os custos envolvidos.

REVISÃO DE LITERATURA

1. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reações orgânicas determinadas pelo uso de medicamentos têm produzido intercorrências na evolução clínica de pacientes, tornando-se necessário seu controle no que tange aspectos clínicos e econômicos. Estas reações são denominadas de adversas, cuja definição adotada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é de qualquer efeito nocivo e não intencional que ocorre após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas pelo homem, para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma enfermidade [3].

Contudo, a reação adversa a um medicamento (RAM) faz parte de um grupo de intercorrências da assistência médica chamado de evento adverso a medicamentos, (EAM). Eventos adversos são considerados como qualquer ocorrência médica nova e imprevista, sofrida por um paciente com produto farmacêutico e não apresenta, necessariamente, relação causal com o tratamento[12]. O evento pode ser devido a vários fatores: dose do medicamento incorreta, dose omitida, via de administração não especificada, horário de administração incorreto e outros [13].

Além das reações adversas a medicamentos, os EAM englobam também os erros relacionados com medicamentos em todas as etapas de sua prescrição, dispensação e administração [14]. Recentemente, a literatura passou a abordar reações adversas a medicamentos e eventos adversos a medicamentos conjuntamente. Para a OMS os dois termos são usados de forma intercambiáveis, porém, evento adverso é reservado para

fenômenos clínicos que ocorrem durante um tratamento com medicamento, onde não é possível estabelecer a relação causal [15]. Existem algumas iniciativas para definir especificamente estas terminologias. A primeira tentativa ocorreu em 1992 com a formulação de um painel pela Council for International Organizations of Medical Sciences [16].

O essencial é que, tanto um como outro, são causas freqüentes de complicações das internações hospitalares, configurando-se como uma intercorrência não prevista na internação, com aumento associado dos custos da assistência [17]. Esta razão tem justificado o envolvimento das autoridades sanitárias na tentativa de minimizar o problema, que muitas vezes é considerado preveníveis [18].

Considerando que muitos EAMs são potencialmente preveníveis e, que estudos apontam maior probabilidade de controlar os eventos sérios do que os menos sérios, faz-se necessário utilizar-se de uma ciência que tem como objetivo estudar o efeito dos medicamentos em populações definidas, chamada Farmacovigilância [5, 18, 19].

1.1. Magnitude do problema

Tamanho impacto do tema está diretamente relacionado com a magnitude do problema. Reações adversas a medicamentos são causa comum do aumento da morbidade dos pacientes. Johnson estima que problemas relacionados com medicamentos são responsáveis por 199.000 mortes, 8 milhões de internações, 17 milhões de atendimentos em emergências [20]. O estudo de Bates et al. mostrou uma taxa de 6.5 EAM para cada 100 admissões hospitalares e três em cada 1000 pacientes

admitidos morrem como resultado de um evento adverso [5]. Franceschi et al., relata que dados de oito estudos retrospectivos e quatro prospectivos, indicam que 28% de todas as internações nos serviços de emergências visitados eram relacionadas com medicamentos e que destas 24% resultaram em internação hospitalar [13].

Somente os antiinflamatórios não esteroidais são responsáveis, individualmente, por 12.000 internações hospitalares por ano em hospitais ingleses, em decorrência de sangramento gastrointestinal [21]. Aspinall et al. estima que o número de mortes relacionadas à questão é em torno de 218.000 anualmente, sendo considerada a terceira causa de morte nos Estados Unidos, precedida somente de óbitos por doenças cardíacas e câncer [22]. Para Valsecia, especificamente, reações adversas a medicamentos são a sexta causa de morte mundial, precedida de cardiopatias, câncer, acidentes cerebrovasculares, enfermidades respiratórias e acidentes [7]. No estudo conduzido por Patinen & Neuvonen, a taxa de mortalidade, relacionada com reação adversa a medicamentos no Helsinki University Central Hospital durante o ano de 2000, foi de 5% [23].

Uma metanálise de 39 estudos prospectivos de reação adversa em pacientes hospitalizados nos EUA, sugere que 106.000 mortes ocorreram por RAM em 1994, representando 4,6% das morte por todas as causas [24]. Para Pirmohamed et al., as reações adversas são responsáveis por 0,15% das causas de morte em hospitais ingleses e ocupam 4% da capacidade de leitos hospitalares [25].

Para a *Conference on Harmonisation*, um evento adverso sério é definido como qualquer intercorrência relacionada com medicamento capaz de resultar em morte, ameaça de vida, internação ou prolongamento da mesma em hospital, que possa causar incapacidade ou anomalia congênita [26].

The Harvard Medical Practice Study estimou que 3.7% do total de pacientes hospitalizados experimentaram pelo menos um evento adverso relacionado com sua terapia medicamentosa no estado de *New York* em 1984 [27]. O *Institute of Medicine* publicou, em seu relatório de 1999, dados que evidenciam que, pelo menos 44.000 pessoas a cada ano, morrem como resultado de um evento adverso [28].

Um estudo realizado em dois hospitais americanos de cuidados terciários, o *Brigham and Women's Hospital* e o *Massachusetts General Hospital*, dos 334 eventos adversos encontrados, 264 foram classificados como preveníveis ou potencialmente preveníveis [29].

1.2 Origem das reações adversas a medicamentos

É difícil classificar as reações adversas conforme o seu mecanismo de produção, uma vez que considerações relevantes sobre mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicas (do tipo de lesão anatômica, bioquímica, funcional, da localização da lesão, do subgrupo da população afetada) se sobrepõem. Uma classificação que auxilia o entendimento dos principais mecanismos de produção seria a que propõe seis diferentes tipos de reações indesejáveis [36]:

1. Superdosagem relativa – Quando um fármaco é administrado em doses terapêuticas mas apesar disso suas concentrações são superiores às habituais, fala-se em superdosagem relativa. Um exemplo seria a intoxicação digitalica em paciente com insuficiência cardíaca tratados com doses usuais de digoxina.
2. Efeitos colaterais – São os inerentes à própria ação farmacológica do medicamento, porém, o aparecimento é indesejável num momento determinado de sua aplicação. É considerado um prolongamento da ação farmacológica principal do medicamento e expressa um efeito farmacológico menos intenso em relação à ação principal de uma determinada substância. Um exemplo seria o broncoespasmo produzido pelos bloqueadores β -adrenérgicos.
3. Efeitos secundários – São os devidos não à ação farmacológica principal do medicamento, mas como consequência do efeito buscado. Por exemplo, a tetraciclina, um antimicrobiano de ação bacteriostática poderá depositar em dentes e ossos, quando utilizada na pediatria. Estas deposições podem descolorir o esmalte dos dentes decíduos assim como dos permanentes.
4. Idiosincrasia – Reações nocivas, às vezes fatais, que ocorrem em uma minoria dos indivíduos. Definida como uma sensibilidade peculiar a um determinado produto, motivada pela estrutura singular de algum sistema enzimático. Em geral considera-se que as respostas idiossincrásicas se devem ao polimorfismo genético.

5. Hipersensibilidade alérgica – Para sua produção é necessária a sensibilização prévia do indivíduo e a mediação de algum mecanismo imunitário. Trata-se de reação de intensidade claramente não relacionada com a dose administrada. Um exemplo seria a hipersensibilidade do tipo I- anafilaxia, uma resposta súbita e potencialmente letal, provocada pela liberação de histamina e de outros mediadores.

6. Tolerância – É fenômeno pelo qual as administrações repetidas, contínuas ou crônicas de um fármaco ou droga na mesma dose, diminui progressivamente a intensidade dos efeitos farmacológicos, sendo necessário aumentar gradualmente a dose para poder manter os efeitos na mesma intensidade.

1.3.Classificação das reações adversas a medicamentos

Apesar de ainda existir algum desconhecimento de todas as propriedades de um medicamento administrado, assim como, o mecanismo de produzir reações adversas, a classificação proposta por Rawlins & Thompson é a mais aceita na atualidade [7, 30, 31]. Segundo os autores as reações adversas se dividem em dois grupos:

RAM Tipo A

- Dose dependente: são efeitos farmacológicos aumentados ou exagerados de um medicamento administrado em doses habituais. Podem ser resultado de efeito colateral, interação farmacológica, efeito citotóxico ou simplesmente a extensão de um efeito farmacológico por sobredose. A gravidade destas reações é diretamente

proporcional às doses administradas e podem ser prevenidas ou tratadas mediante um ajuste da dose.

RAM Tipo B

- Dose Independente: são reações não esperadas, a partir das propriedades farmacológicas de um medicamento, administrado em doses habituais. Podem ter como origem as variantes farmacogénicas ou imunoalérgicas dos pacientes, por exemplo, hipertermia maligna por anestésicos. Quase sempre são imprevisíveis e difíceis de evitar.

Mais recentemente dois outros tipos de reações foram acrescentados [16]:

RAM Tipo C:

- São reações que estão relacionadas com o tempo e com a dose. Geralmente são doses cumulativas, como por exemplo, supressão adrenal por corticóides.

RAM Tipo D:

- São reações relacionadas com o tempo, ocorrendo geralmente após algum tempo do uso de um medicamento, como por exemplo, teratogêneses, carcinogêneses.

1.3.1 Classificação segundo a gravidade

Existem quatro categorias segundo a informação que se dispõe na notificação [7]:

- a) Letais: contribui direta ou indiretamente para a morte dos pacientes.
- b) Graves: a reação afeta diretamente a vida do paciente, podendo conduzir a uma internação ou prolongar a mesma, gerar uma incapacidade significativa ou

permanente, gerar uma anomalia congênita, requeira terapia de suporte, cause abuso ou dependência.

- c) Moderadas: a reação interfere nas atividades habituais do paciente, resultando em incapacidade transitória sem seqüelas, com a promoção da falta ao trabalho, atendimento em serviços de saúde ou serviços de emergência.
- d) Leves: com sintomas facilmente tolerados, não necessitando antídotos, geralmente de curta duração, não interfere substancialmente na vida do paciente, não causa prolongamento da internação.

1.3.2 Classificação segundo a frequência

A OMS procurou através de um grupo de trabalho, desenvolver uma estimativa padrão de categorias de frequências das RAMs, classificando-as em [15]:

- a) Muito comum: quando apresentam incidência maior ou igual a 10%
- b) Comum: quando apresentam incidência maior ou igual a 1% e menor que 10%
- c) Incomum ou pouco freqüente: a incidência é maior ou igual a 0.1% e menor que 1%
- d) Rara: incidência maior ou igual a 0,01% e menor do que 0,1%
- e) Muito rara: menor do que 0,01%.

1.3.3 Classificação segundo a causalidade

Para o estabelecimento da reação de causalidade, uma das formas que podem ser utilizadas é o uso de algoritmos, desenvolvidos para estabelecer uma relação entre a reação e o medicamento sob suspeita de ocasionar a mesma.

Um dos algoritmos utilizados por diferentes autores é o proposto por Naranjo, que contempla a seqüência temporal entre os fármacos suspeitos e o surgimento do quadro

clínico, a plausibilidade da relação de causalidade, levando em conta a descrição prévia da reação na literatura médica ou as propriedades farmacológicas conhecidas do medicamento. Considera também a evolução da reação após a retirada do medicamento, a eventual repetição do episódio clínico descrito com a readministração do medicamento e a possibilidade da reação ser uma manifestação da patologia de base do paciente [32-34].

A classificação da Organização Mundial de Saúde considera a relação causa-efeito, dividindo os seguintes sub-grupos: determinada ou definida, provável, possível, não relacionada ou duvidosa e condicional [14, 23]. A definição de cada sub-grupo corresponde:

- Determinada ou definida: relação temporal entre a administração do medicamento e o aparecimento do sintoma. O sintoma ou sinal desaparece ao suspender o medicamento e reaparece ao administrá-lo novamente. O sinal ou sintoma não pode ser explicado pela doença do paciente, enfermidades associadas ou outros medicamentos.
- Provável: igual a anterior, porém não há readministração do fármaco.
- Possível: Igual a anterior, porém o sintoma ou sinal pode explicar-se pela doença do paciente, enfermidades associadas ou por outros medicamentos ou tratamentos concomitantes.
- Não relacionada ou duvidosa: não cumpre com os critérios anteriores para estabelecer uma relação de causalidade.

- Condicional: a seqüência temporal é razoável e a reação não se explicaria pelo estado clínico do paciente, pois o quadro apresentado pelo paciente não é conhecido como efeito indesejável do fármaco implicado.

1.4 Fatores de risco para o desenvolvimento de RAM

Nem todas as pessoas apresentam a mesma predisposição para o desenvolvimento de uma reação adversa, entretanto, alguns fatores de risco podem estar associados.

1.4.1 Idade

Os pacientes idosos estão predispostos às reações adversas por diversas razões, dentre elas: dificuldade de obediência ao regime de tratamento, seja por esquecimento, por incompreensão do esquema terapêutico, terapia com múltiplas drogas, aumento das reações de hipersensibilidade [30]. Nestes pacientes os processos patológicos, em geral, são mais graves e a farmacocinética dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos estão modificados [36].

Nos pacientes idosos, a produção do suco gástrico é mais lenta e a irrigação intestinal esta diminuída, ocorrendo diminuição da absorção dos medicamentos que requerem transporte ativo. A distribuição encontra-se alterada com a diminuição da massa muscular, aumento do tecido adiposo e pode ocorrer redução na concentração de albumina [37]. Em relação ao metabolismo dos fármacos nestes pacientes, também está diminuído, pois há uma menor irrigação hepática, afetando, principalmente, os fármacos com efeito de primeira passagem. A idade também diminui a atividade das reações

enzimáticas da fase I. A excreção está igualmente diminuída, pois ocorre diminuição da irrigação, filtração, secreção tubular e reabsorção [38 - 40].

Considerando os recém-nascidos, o sistema hepático, neste grupo de pacientes, ainda está deficitário, sobre tudo os sistemas de oxidação, desaminação e sulfonação. A absorção em neonatos pode estar alterada devido a menor secreção de ácidos e redução da motilidade gastrointestinal. Os neonatos apresentam massa muscular e tecido adiposo desproporcionalmente reduzidos em relação aos adultos. A água corporal total é muito maior em neonatos, cerca de 75% do peso corporal, afetando diretamente a distribuição dos medicamentos [37]. Existe uma maior permeabilidade da barreira hematoencefálica, ocasionando que os fármacos acessem mais facilmente o SNC. O sistema renal também está imaturo, com alteração na excreção dos medicamentos [35].

As doses dos medicamentos utilizados em pacientes pediátricos necessitam ser cuidadosamente calculados, com concentrações ajustadas para o peso corporal exato da criança. A efetividade e segurança do medicamento prescrito devem ser avaliadas nesse grupo de pacientes para que diminua a chance de reações adversas [41].

Um estudo conduzido por Kimland et al. que analisou os relatos de reação adversa em crianças da Suécia entre 1987 e 2001, encontrou uma taxa de 13% de reações adversas sérias na população de crianças menores 16 anos de idade [42]. No estudo de Haffner et al., em um hospital alemão, a taxa de crianças que experimentaram uma RAM durante a internação foi de 14,1% e a taxa de crianças que foram admitidas como consequência de RAM foi de 2,7% [43].

Em recente publicação americana do Food and Drug Administration, mais de 7000 relatos de reações adversas envolvendo crianças foram identificadas. Estas reações estavam relacionadas com 1902 medicamentos, onde apenas 17 eram responsáveis por 54% das reações sérias ou fatais [44]. Em um período de trinta e oito meses do estudo, 769 mortes foram associadas com um único medicamento. Dos dezessete medicamentos mais relacionados com reações adversas sérias ou fatais, estavam 6 antibióticos e dois analgésicos [45]. Uma metanálise envolvendo dezessete hospitais em um estudo prospectivo, encontrou uma incidência de 9,5% de RAM em crianças hospitalizadas [21].

1.4.2 Sexo

A literatura aponta para uma tendência maior do surgimento de reações adversas entre as mulheres [35]. O sexo feminino está associado com 20 a 50% das reações adversas encontradas [21].

O fato da mulher ser mais suscetíveis às reações adversas talvez possa ser explicado, possivelmente, por uma associação de fatores como os episódios de dismenorréia que requerem o uso de medicamentos, às vezes por vários anos, o uso de contraceptivos, e uma maior concentração de tecido adiposo. É possível, ainda, que exista um determinante hormonal que possa afetar o metabolismo, predispondo ao aparecimento de reações adversas [37].

1.4.3 Polifarmácia ou Polimedicação

O uso simultâneo de vários medicamentos aumenta significativamente o risco de aparecimento de reação adversa, provavelmente por ocorrerem interações medicamentosas que podem desencadear alguma RAM [46].

A incidência de RAM aumenta exponencialmente com o número de medicamentos administrados simultaneamente. Pacientes que fazem uso de 10 a 13 medicamentos, estão mais sujeitos a interações medicamentosas [47]

1.4.4 Patologia Associada

A existência de uma patologia prévia a doença atual, pode modificar a resposta aos medicamentos. A presença de doenças crônicas, imunodeficiência e doenças malignas ou virais, são fatores de risco para o desenvolvimento de RAM. Pacientes, apresentando co-morbidades associadas, apresentaram 37% de RAM com uso de antiinflamatórios não esteroidais, quando comparado com 15% do grupo controle [32].

Pacientes com insuficiência renal necessitam de uma adequada seleção dos medicamentos e conseqüente ajuste de doses. Na insuficiência renal ocorre expansão do volume total de água corporal em decorrência da retenção de sódio, o que vai refletir no aumento do volume de distribuição dos medicamentos hidrossolúveis. O acúmulo de fármaco pode levar à saturação dos sistemas enzimáticos e ao limiar de toxicidade [48].

Igualmente os pacientes com insuficiência hepática necessitam ajuste de doses dos medicamentos que são metabolizados no fígado. Geralmente testes rotineiros de

função hepática como determinação de transaminases, fosfatase alcalina e níveis de bilirrubina não têm correlação com a farmacocinética dos medicamentos [49].

1.5 Custos relacionados

A detecção e prevenção de reações adversas são fundamentais para diminuir mortalidade e morbidade dos pacientes. No entanto, além destes ganhos para a assistência do paciente, um outro objetivo pode ser atingido: a diminuição dos custos hospitalares. Por esta razão, organizações internacionais como a OMS, FDA e a Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) têm alertado sobre a necessidade dos hospitais assumirem mais ativamente o monitoramento sobre as RAMs [2].

Reações adversas a medicamentos causam aumento das despesas hospitalares, por representarem custos adicionais como resultados de tratamentos específicos ou investigação e prolongamento do tempo de internação. No estudo de Classen et al., em análise multivariada, a ocorrência de RAM esteve associada com aumento nos custos de US \$2200 por internação [4]. O estudo de Bates et al. estimou um custo global anual de US \$ 5.6 milhões associados com eventos adversos ocorridos em dois hospitais de cuidados terciários [5].

No estudo de Evans et al., usando dados entre 1990 e 1992, o custo adicional é de US \$1939 para cada internação de pacientes que experimentaram um evento adverso, bem como um aumento de 1,9 dias no tempo de internação [50]. Já no estudo de Bates et al., os autores encontraram uma associação entre evento adverso e o aumento de 2,2

dias de internação hospitalar e um acréscimo de US \$3244 nos custos médios de cada internação [5]. Para Classen et al., o tempo médio de internação passa de 4,5 dias para 7,7 dias nos pacientes com RAM [4].

Um estudo francês que analisou durante 18 meses um total de 16.916 pacientes, encontrou um aumento nos custos relacionados com RAM de US \$ 3800, principalmente por que pacientes foram transferidos para unidades de cuidados intensivos devido a reações adversas cardiovasculares ou hemorrágicas. Estes mesmos autores relatam uma maior probabilidade de reações mais severas e onerosas em hospitais escolas, do que em outros tipos de instituições hospitalares [2].

2. FARMACOVIGILÂNCIA

Os estudos de Farmacovigilância, também chamados de pós-comercialização, constituem um conjunto de métodos, observações e registros obtidos durante o uso estendido do medicamento na etapa de comercialização para detectar reações adversas e ocasionalmente efeitos farmacológicos benéficos não previstos nas etapas de controle e avaliação do medicamento. Cabe a este sistema registrar e avaliar sistematicamente informações a respeito de reações adversas dos medicamentos, quando utilizados nas etapas pós-comercialização por uma população em condições naturais [7].

A Farmacovigilância é um ramo da farmacologia em evolução. O primeiro episódio descrito de morte, em função do uso de um agente terapêutico, ocorreu em meados de 1848, durante um procedimento anestésico com clorofórmio que resultou em um evento

não esperado de fibrilação ventricular. A segurança da anestesia passa então a merecer atenção, e, em 1893, o jornal *The Lancet* inicia a publicar relatos de morte decorrente do procedimento anestésico, resultando em uma iniciativa precursora do sistema de relato de suspeita de reação adversa [51].

Desde então, avanços na regulação dos medicamentos começaram a ocorrer e, em 1906, os US Federal Food and Drugs Act determinou que os fármacos deveriam ser puros e livres de contaminantes. Em 1937, nos Estados Unidos (USA), foram relatados 107 mortes provenientes da toxicidade do dietileno glicol, utilizado como solvente para a sulfanilamida [51].

No entanto, o episódio central da farmacovigilância ocorreu em 1961, quando foi observado um aumento de 20% de malformações fetais e o aparecimento de uma malformação rara até o momento: a focomegalia, associada ao uso da talidomida em mulheres grávidas. Este episódio foi determinante para a implantação de uma emenda em 1962, que exigia dados de segurança e eficácia quando um novo medicamento fosse submetido ao FDA. O desastre da talidomida estimulou ainda o desenvolvimento de um sistema de notificação espontânea de reação adversa e a implantação do sistema de vigilância através do *yellow card* em 1964, bem como uma legislação para regulamentar medicamentos no Reino Unido em 1968. Em 1971, cria-se o Dunlop Committee, precursor do UK Committee on Safety of Medicines, fornecendo avaliação independente sobre segurança dos medicamentos [52].

Em 1968 a Organização Mundial da Saúde propõe a criação de um centro internacional de farmacovigilância que atualmente está localizado em Uppsala na Suécia, o chamado *The Uppsala Monitoring Centre* [51, 53]. O Brasil, em 2001, passa a fazer parte como 62º país a compor a rede de países notificadores de RAM ao centro de Uppsala, através do *The Uppsala Monitoring Centre (UMC) - WHO Programme for International Drug Monitoring*, que até julho de 2005 contava com a participação de 76 países [15]. Este programa armazena em um banco de dados 3,4 milhões de casos relatados.

Para que um país componha o programa é preciso criar um centro nacional de farmacovigilância. E foi assim que, em 3 de agosto de 2001, o Brasil criou o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos, coordenado pela Unidade de Farmacovigilância, que consiste de uma rede informatizada, integrada e interligada das instâncias de farmacovigilância local, dos profissionais de saúde, dos órgãos não governamentais, dos centros de pesquisas, contribuindo para o uso racional e seguro dos medicamentos no país [53]. Cria-se, então, através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) o projeto de hospitais sentinelas que tem como objetivo organizar uma rede de hospitais, inicialmente composta de 20 hospitais de referência, que monitoram e relatam reações adversas [54]. Atualmente compõe a rede de sentinelas 120 hospitais distribuídos em todo o país [53].

Muitos são os artigos que tratam do tema relacionado com vigilância farmacológica na etapa de pesquisa clínica [55 – 58]. No entanto, quando um novo medicamento passa a ser comercializado, somente parte da atividade biológica, terapêutica e tóxica do

fármaco são conhecidas. Geralmente, os efeitos colaterais relacionados com a atividade farmacológica de um novo medicamento são conhecidos antes da comercialização, entretanto, algumas reações adversas de menor incidência ou aqueles não esperados são dificilmente detectados nas fases de pesquisa clínica, devido ao número de pacientes incluídos nos estudos.

O processo de desenvolvimento clínico de um medicamento envolve um número crescente de pacientes em quatro etapas. Na primeira etapa, são envolvidos de 20 a 50 voluntários sadios com objetivo de reunir dados preliminares. A segunda etapa, que define recomendações sobre segurança e posologia, envolve de 150 a 350 enfermos. A próxima etapa, tem como finalidade determinar a segurança e eficácia em curto prazo e envolve de 250 a 4000 pacientes e, a última contempla estudos posteriores a aprovação dos medicamentos para comercialização [59]. Portanto, a detecção de algumas reações adversas somente é possível na fase de comercialização, onde um grande número de pacientes passam a ser exposto ao novo fármaco. Para que seja possível identificar uma reação adversa com incidência de 1 em 10.000 indivíduos expostos, são necessárias 30.000 pessoas tratadas com o medicamento [60 - 62].

Apesar do valor atribuído a vigilância farmacológica em etapas de pesquisa clínica, as reações adversas decorrentes da utilização dos medicamentos, e a preocupação em aumentar a segurança dos pacientes justificam a manutenção da farmacovigilância durante todo o período em que o fármaco se encontra disponível no mercado. Em recente publicação, o *Food and Drug Administration* apresentou a análise do seu banco de dados com relatos de suspeitas de eventos adversos entre os anos de 1969 até 2002 .

Os dados foram coletados através do sistema de notificação de eventos adversos denominado The Adverse Event Reporting System. O banco de dados continha 2.3 milhões de casos relatados para um número cumulativo de 6000 medicamentos comercializados, sendo que destes, 75 medicamentos foram retirados do comércio por problemas de segurança e 11 foram restritos a alguns programas de dispensação [63]. Recentemente, reações adversas cardiovasculares envolvendo o medicamento rofecoxib da classe de antiinflamatórios seletivos foi mais um exemplo da situação descrita [64].

A partir da década de 90, os EAMs passam a merecer uma série de estudos, principalmente após a publicação de um relatório pelo *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) que apresenta um estudo desenvolvido durante os anos de 1995 a 1996, que contribuiu para alertar a comunidade da saúde para o tema. Com objetivo de conhecer os medicamentos e situações que eram mais prováveis de originarem acontecimentos adversos nos pacientes, 161 hospitais americanos participaram do estudo e os resultados demonstraram que, problemas relacionados com medicamentos podem causar danos graves e morte em pacientes [65, 66].

2.1. Métodos de busca de reações adversas a medicamentos

A farmacovigilância hospitalar pode ser desenvolvida por diferentes métodos de detecção de RAM [6]. O método mais simples e difundido para detectar reações adversas é o de notificação espontânea de RAM que se baseia em relatos das reações por profissionais da saúde aos centros de farmacovigilância, que avaliam sistematicamente, a possível relação entre o evento adverso e o medicamento [58]. No

entanto, a literatura aponta uma baixa taxa de relato, menor que 10% das reações, constituindo-se a principal limitação do método. Os fatores que conduzem a esta subnotificação não são conhecidos, porém, uma das possíveis causas está no fato da não percepção da importância individual de cada contribuição para a segurança dos medicamentos comercializados [60].

Os centros de farmacovigilância esforçam-se em demonstrar a importância da notificação espontânea para enfermeiras, médicos e farmacêuticos [18]. Na Inglaterra, o *Committee on Safety of Medicines* (CSM) solicita que médicos, dentistas e farmacêuticos relatem toda a reação suspeita que poderia ser atribuída a uma RAM relacionada a um novo medicamento. Já para medicamentos bem estabelecidos, a CSM solicita que somente suspeitas graves ou não usuais, sejam relatadas [26].

Muitos hospitais adotam o sistema de notificação espontânea como metodologia de monitoramento das reações adversas. O Hospital del Area Sanitaria Suboccidental de Asturias, na Espanha, recebeu, no período de janeiro de 1993 a abril de 1995, um número de 55 notificações de RAM [66].

Desde a década de 90, hospitais têm adotado medida de complementar às notificações espontâneas através da monitorização intensiva como forma de quantificar reações adversas a medicamentos e constituir um sistema de vigilância [8]. Além de determinar a incidência das reações adversas, a monitorização intensiva é capaz de estabelecer uma relação com os fatores que às predisõem [68], bem como, constituir-se como um importante método educativo que pode se desenvolver durante a execução da

busca, sensibilizando a equipe de saúde para a importância da notificação espontânea de RAM [35].

O método de vigilância intensiva é desenvolvido através da busca de RAM por técnicos treinados, em registros de prontuários médicos dos pacientes [19]. Geralmente os profissionais envolvidos no diagnóstico e análise das RAMs são médicos, enfermeiras ou farmacêuticos. Porém, muitos são os hospitais que possuem um comitê multidisciplinar específico para análise e definição de mecanismos para a prevenção de reações adversas [18].

Um outro mecanismo de busca de RAM são alertas gerados através do sistema informatizado [69]. A detecção de uma suspeita de RAM pode ser gerada através da prescrição de um medicamento antídoto, o resultado alterado de um exame ou ainda a combinação de ambos [70]. Classen et al. desenvolveu metodologia informatizada para o monitoramento de eventos adversos, através de relatórios de prescrição de alguns medicamentos, a interrupção abrupta de outros, valores alterados de testes laboratoriais ou prescrição de alguns antídotos, que são indicativos de eventos chamados sentinelas [4]. A partir desta sinalização, uma auditoria é realizada no prontuário do paciente, permitindo uma rápida identificação dos eventos [9].

Quando comparado aos métodos de monitorização intensiva ou de alertas informatizados, o sistema de vigilância intensiva parece ser o mais efetivo. No estudo de Haffner et al., este sistema detectou 67,2% das 101 RAM observadas, comparado com 44,8% das 45 RAM dos alertas informatizados [43]. No entanto, o autor alerta que

o sistema de monitorização intensiva requer profissionais treinados e experientes o que pode significar um custo importante do método. Também Bates et al. relata que o sistema de detecção através de alertas informatizados pode ser mais econômico, porém menos sensível que os sistemas manuais [71].

Um estudo conduzido por Ashish et al., comparou a capacidade de três métodos em detectar RAM: a estratégia computadorizada, a revisão de prontuários e a notificação espontânea. A estratégia computadorizada foi capaz de identificar 9,6 eventos por 1000 pacientes/dia; as notificações espontâneas, 0,7 eventos por 1000 pacientes/dia e a revisão de prontuários, 13,3 eventos por 1000 pacientes/dia. Portanto, o sistema de revisão de prontuários foi considerado pelos autores o mais efetivo para detectar eventos, principalmente aqueles manifestados primariamente por sintomas, quando comparado a outros métodos [70].

3. MEDICAMENTOS RELACIONADOS

Quanto aos medicamentos mais relacionados com reações adversas, o estudo de Coelho et al. mostrou que 38,3% das RAM notificadas estão associadas com os anti-infecciosos de uso sistêmico, seguido dos medicamentos que atuam no SNC (22,2%) e medicamentos de ação sobre o sistema cardiovascular (17,3%) [72].

Franceschi et al. analisaram a frequência de RAM e a classe de medicamentos implicados, encontrando maior relação quando as terapias envolviam medicamentos cardiovasculares, antibióticos e medicamentos com atuação no SNC [13].

No estudo de Kidon & See, foram avaliadas crianças internadas em um hospital e que apresentaram RAM. Dos 222 casos de RAM, 68% estavam associados com antibióticos e 19% com antiinflamatórios não esteroidais [32]. Também o estudo de Kimland et al., avaliou crianças com RAM. O estudo analisou um banco de dados que armazena registros de RAM encaminhados ao *Swedish Medical Products Agency* com relatos entre os anos de 1987 e 2001, e as vacinas foram a classe de medicamentos mais relacionadas, seguidas dos antibióticos de uso sistêmico [42].

Analisando os relatos de eventos adversos registrados na base de dados americana MEDMARX, os autores verificaram que dos 5562 eventos notificados em 1999, a insulina contribuiu com 4%, warfarina com 3%, heparina com 3% e vancomicina com 2% de todos os eventos. Em 2001 o número de eventos analisados foi de 89.906 e a relação envolvendo estes medicamentos manteve-se a mesma, com exceção da warfarina que passou de 3% para 2% [73].

3.1 Vancomicina

Entre os medicamentos citados como prováveis causa de eventos indesejáveis em pacientes, os antibióticos, enquanto classe farmacológica, estão entre os medicamentos mais frequentemente prescritos em hospitais e são representados 25% das RAM em pacientes internados. Dentre os antibióticos a vancomicina apresenta alta prevalência de RAM variando de 1,8%, como no estudo de Marcellino & Kelly a 91,4% como no estudo de Nagarajan [46,79]. .

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico que foi desenvolvido nos anos 50 como um antimicrobiano ativo frente a gram positivos e, sobre tudo, frente aos estafilococos produtores de β - lactamases [74]. Trinta anos após a introdução clínica da vancomicina, surgem as primeiras cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (VRE).

O aparecimento de infecções hospitalares devidas a bactérias resistentes aos antimicrobianos, tais como os VRE, tornou-se uma preocupação universal. Nos hospitais americanos, o VRE disseminou-se rapidamente e atualmente é responsável por 10% das infecções enterocócicas adquiridas em hospitais e notificadas para o Programa Nacional de Vigilância das Infecções Nosocomiais do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) [75].

Em 1995 o CDC publicou recomendações para a prevenção e controle dos organismos resistentes a vancomicina [76]. No entanto, protocolos de uso deste medicamento não estão relacionados somente com a tentativa de evitar a resistência bacteriana, mas também prevenir reações adversas nos pacientes [77, 78].

Pacientes apresentam incidência descrita de RAM à vancomicina maior que 10% para eventos tais como os cardiovasculares, flebites, dermatites, rash cutâneos, síndrome do homem do pescoço vermelho. Já os efeitos sobre o sistema nervoso central e os hematológicos, estão entre 1 a 10% e os efeitos renais e otológicos, apresentam uma incidência menor do que 1% [11].

Hing et al., estudando o uso de vancomicina em 96 crianças, encontrou como RAM de maior frequência flebite e dor, acometendo 11,5% dos pacientes [11]. Publicações estimam que a incidência de flebite varia entre 13 a 91,4% [79]. No estudo de Hing et al., trombocitopenia foi a segunda RAM afetando 5,2% pacientes [11].

A nefrotoxicidade é outra importante reação adversa relacionada com este medicamento, principalmente quando administrada em altas doses [10]. A literatura aponta para uma tendência em que o uso concomitante de vancomicina e outros medicamentos, como os aminoglicosídeos, podem aumentar a chance de ocorrência de nefrotoxicidade [11, 80, 81]. Entretanto, a taxa de ocorrência de nefrotoxicidade com a co-administração destes medicamentos comparada com a administração isoladamente, não está claramente definida. Alguns estudos encontraram taxas entre 15 a 18% de nefrotoxicidade quando os medicamentos eram administrados isoladamente ou quando administrados em combinação. Um aumento na incidência de nefrotoxicidade, porém, foi encontrada em pacientes que receberam altas doses de vancomicina (10 mcg/ml ou mais) ou altas doses de aminoglicosídeos (2 mcg/ml ou mais). Por esta razão, o monitoramento contínuo dos níveis séricos de vancomicina auxiliam a minimizar o risco deste evento [82].

4. CUSTOS ENVOLVIDOS NA ATIVIDADE DE MONITORAMENTO DE RAM

Como descrito anteriormente, existem basicamente três métodos de monitoramento de reações adversas a medicamentos: notificação espontânea, alerta via sistema informatizado e monitorização intensiva em prontuários médicos. A literatura descreve as vantagens e limitações de cada um dos métodos acerca da capacidade de melhor detectar RAM. No entanto, além de avaliarmos a acurácia dos métodos é preciso analisar os custos envolvidos na atividade de monitoramento.

Por ser considerado um método simples, a monitorização intensiva de RAM em prontuários médicos é utilizada em instituições hospitalares, requerendo que profissional farmacêutico, médico ou enfermeiro revise o prontuário médico do paciente em busca de resultados alterados nos exames laboratoriais, descrição de RAM observada pelo médico assistente, interações medicamentosas que possam resultar em RAM. Porém, o fator limitante do método é o número e o tempo do profissional envolvidos neste processo. Apesar de ser o método mais acurado de busca de RAM [43], alguns autores têm alertado para a importância de medir o custo envolvido nos diferentes métodos de detecção de reações adversas [70, 83], permitindo dessa forma que gestores possam, através das análises econômicas, decidir na implantação ou extensão de uma intervenção.

Os custos podem ser avaliados através de análises completas ou incompletas. As análises completas, são aquelas que comparam duas alternativas e examinam os custos e os benefícios de cada uma delas. São consideradas completas as avaliações econômicas

que utilizam as análises de custo mínimo, efetividade, benefício e utilidade. As demais análises, definidas como incompletas, compreendem as descrições de custos ou resultados, sem que haja uma comparação entre as alternativas [84]. No quadro 1 é feito um breve resumo de cada um dos métodos de análises econômicas completas.

Quadro 1 Tipos de análises econômicas

Tipo de Avaliação Econômica	Medida/Avaliação dos Custos	Conseqüências	Medidas/Avaliação de Resultados
Custo-Minimização	Reais/Dólares	Deve ser igual em todos os aspectos relevantes	Não avalia resultados
Custo-Efetividade	Reais/Dólares	Interessa apenas um resultado que seja comum entre as alternativas comparadas e que sejam alcançados em diferentes graus por cada uma delas	Unidades Naturais: -anos de vida ganho; -dias de doença evitados; -unidades de pressão arterial reduzidas.
Custo-Benefício	Reais/Dólares	Interessa um ou mais resultados que não são, necessariamente, comuns às alternativas comparadas. Resultados comuns são alcançados em diferentes graus.	Reais/Dólares
Custo-Utilidade	Reais/Dólares	Interessa um ou mais resultados que não são, necessariamente, comuns às duas alternativas comparadas. Resultados comuns são alcançados em diferentes graus.	Custo por dia saudável; Custo por ano de vida ajustado pela qualidade.

Fonte: Castro JD. A avaliação econômica em saúde. *Revistas Humanas (IFCH/UFRGS)* 2001; 24:130-141 [84].

Para qualquer tipo de avaliação, é preciso definir primariamente o custo de um serviço/produto/atividade. O processo de elaboração de custos engloba a definição de custos diretos e indiretos. Os custos diretos são aqueles diretamente apropriados a um objeto-serviço de custo, bastando haver uma medida objetiva de consumo [85]. Os mais comuns são o material utilizado e mão-de-obra direta. Os custos indiretos não podem ser diretamente apropriados a um objeto/serviço, senão por meio de rateios estimados e arbitrários. Tais custos englobam atividades de suporte como manutenção, lavanderia, higiene [86].

A avaliação econômica é um excelente instrumento para auxiliar o gestor na tomada de decisões, comparando determinados programas/projetos/intervenções, para utilizar de forma mais racional os recursos disponíveis. No Brasil, a realização de avaliações econômicas nos serviços de saúde é muito incipiente. Mesmo os relatos de custos incompletos com descrições de custos ou resultados, são praticamente inexistentes [84].

No contexto mundial, em relação as atividades farmacêuticas, a primeira publicação encontrada, cujo objetivo era avaliar economicamente a implantação de uma atividade de monitoramento clínico de farmácia, data de 1979. O estudo tinha como foco central realizar uma análise de custo benefício da implantação de um serviço de farmácia clínica, a fim de aumentar a aceitabilidade desse tipo de serviço pela equipe médica [87]. Schumock et al. conduziram uma revisão sistemática para observar como estava a evolução do assunto na literatura, tendo como base o período entre os anos de 1996 a 2000. A revisão considerou todos os tipos de análises econômicas e suas sub-

divisões, ou seja, análise de custo minimização, análise de custo-benefício, análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade, encontrando um total de 1521 publicações. Todas essas publicações estavam relacionadas com atividades clínicas dos serviços de farmácia, sendo os tipos mais comumente encontrados os programas de gerenciamento de terapias específicas, o monitoramento de interações farmacológicas, o monitoramento de reações adversas e monitoramento farmacoterapêutico geral [87].

Ainda em relação a custos, um fator importante de ser analisado são os custos relacionados com os diferentes métodos de análise. Demonstrando essa diferença Flynn et al. procuraram traçar uma relação entre os custos de dois métodos de detecção de erros envolvendo medicamentos: Os métodos analisados foram a revisão de prontuário médico e observação direta, onde cada dose administrada foi comparada com a dose prescrita do medicamento. O custo médio de um erro detectado foi de \$ 4,82 pelo método de observação direta e \$ 0.63 pelo método de revisão em prontuário médico [88].

A ocorrência de reações adversas conseqüentes ao uso de medicamentos é um problema de saúde pública que tem recebido maior importância com o passar dos anos. Estas reações podem aumentar o tempo de internação de pacientes hospitalizados, agregar uma nova patologia ao paciente e levar ao uso de terapêutica alternativa. Todos estes fatores contribuem para o aumento dos custos com conseqüências não somente aos hospitais mas principalmente à vida destes pacientes.

No entanto, além da ênfase no manejo de reações adversas a medicamentos a fim de evitá-las, a implantação de programas custo-efetivos para o monitoramento de RAM, analisando tanto as consequências econômicas como os benefícios advindos com a sua implantação, são variáveis de extrema importância ao sistema de saúde público. Desta forma, o presente estudo se propõe a produzir informações locais em relação ao tema reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados, cuja magnitude e a transcendência são relevantes tanto no que tange ao paciente como ao gestor público.

REFERÊNCIAS

- [1] Antoñanzas FV. Tratamiento de las enfermedades: ¿ una decisión económica? Revista economía de la salud 2002; 1:7-16.
- [2] Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. European Journal Clinical Pharmacology 2001; 56:935-941.
- [3] World Health Organization - WHO. Pharmacovigilance: the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problems. WHO 2002. [acessado em 28 de julho de 2005]. Disponível: <http://www.who-umc.org/defs.html>.
- [4] Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. Journal American Medical Association 1997; 277:301-306.
- [5] Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Samall SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. Journal American Medical Association 1997; 277:307-311.
- [6] Loannidis JPA, Lau J. Evidence on interventions to reduce medical errors: an overview and recommendations for future research. Journal General Internal Medical 2001; 16:325-334.
- [7] Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. [acessado em 28 de julho de 2005]. Disponível em: http://www.kinesio.med.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volume5/13_farmacovigi.pdf.
- [8] Navarro-Calderón E, Navarro MJ, muelas J, Escoms V, Rodriguez R, Salazar A. Importancia de la búsqueda activa en la detección de reacciones adversas medicamentosas. Seguimiento Farmacoterapeutico 2004; 2:24-28.
- [9] Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. Quality Safe Health Care 2003; 12:194-200.

[10] Darko W, Medicis JJ, Smith A, Guharoy R, Lehmann DF. Mississippi mud no more: cost-effectiveness of pharmacokinetic dosage adjustment of vancomycin to prevent nephrotoxicity. *Pharmacotherapy* 2003; 23:643-650.

[11] Hing WC, Bek SJ, Lin RTP, Li SC. A retrospective drug utilization evaluation of vancomycin usage in paediatric patients. *Journal Clinical Pharmacy and Therapy* 2004; 29:359-365.

[12] World Health Organization - WHO – World Alliance for Patient Safety – Project to Develop the International Patient Safety Event Taxonomy: Update Review of the Literature 2003-2005. [acessado em 25 de outubro de 2006] Disponível : http://www.who.int/patientsafety/taxonomy/IPSET_Sept05_FINAL.pdf

[13] Franceschi A, Tuccori M, Bocci G, et al. Drug therapeutic failures in emergency department patients: a university hospital experience. *Pharmacological Research* 2004; 49:85-91.

[14] Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Annal Internal Medical* 2004; 140:795-801.

[15] World Health Organization - WHO program for international drug monitoring [acessado em 28 de julho de 2005] Disponível: <http://www.who-umc.org/whoprogram.html>.

[16] Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet* 2000; 356:1255-1259.

[17] Bond CA, Raehl CL. Interrelationships among mortality rates, drug costs, total cost of care, and length of stay in United States hospitals: summary and recommendations for clinical pharmacy services and staffing.. *Pharmacotherapy* 2001; 21:129-141.

[18] Lata PF, Mainhardt M, Johnson CA. Impact of nurse case manager-pharmacist collaboration on adverse-drug-event reporting. *American Journal Health-System Pharmacy* 2004; 61:483-487.

[19] Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, et al. Systems analysis of adverse drug events. *Journal American Medical Association* 1995; 274:35-43.

[20] Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality: a cost of illness model. *Archives internal Medical* 1995; 155:1949-1956.

[21] Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A Adverse Drug reactions in hospital patients. *Bandolier-evidence-based Health Care* 2002.[acessado em 23 de novembro de 2005]. Disponível na pág.: <http://www.ebandolier.com>.

[22] Aspinall MB, Whittle J, Aspinall SL, Maher RL, Good CB. Improving adverse-drug-reaction reporting in ambulatory care clinics at a veterans affairs hospital. *American Journal Health-System Pharmacy* 2002; 59:841-845.

[23] Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *European Journal Clinical Pharmacy* 2002; 58:479-482.

[24] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Journal American Medical Association* 1998; 279(15):1200-1205.

[25] Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *British Medical Journal* 2004; 329(3):15-19

[26] Heeley E, Riley J, Layton D, Wilton LV, Shakir SAW. Prescription-event monitoring and reporting of adverse drug reactions. *The Lacet* 2001; 358:1872-1873.

[27] Kaushall R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, et al. Medication Errors and Adverse Drug Events in pediatric Inpatients. *Journal American Medical Association* 2001; 285(16):2114-2120.

[28] Institute for Safe Medication Practices –Preventing Medication Errors 1999. [acessado em 16 de novembro de 2005]. Disponível na pág. <http://www.ismp.org/MSAarticles/WhitepaperBarCoding.htm>.

[29] Silverman JB, Stapinski CD, Churchill WW, Neppel C, Bates DW, Gandhi TK. Multifaceted approach to reducing preventable adverse drug events. *American Journal Health-system Pharmacy* 2003; 60:582-586.

[30] Romano-Lieber NS, Teixeira JJV, Farhat FCLG, et al. A literature review on pharmacists' interventions in the use of medication by elderly patients. *Cadernos de Saúde Pública* 2002; 18(6): 1499-1507. [acessado em 1º de novembro de 2006]. Disponível na pág. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-

[311X2002000600002&Ing=es&nrm=iso>.ISSN](https://doi.org/10.1590/S0102-311X2002000600002)
311X2002000600002.

0102-301X.doi:10.1590/S0102-

[31] Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davis DM (eds). Textbook of adverse drug reactions. 4th ed. Oxford University press. 1991 pp. 16-38.

[32] Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in singaporean children. Singapore Medical Journal 2004; 45:574-577.

[33] Mohr JF, Wanger A, Rex JH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. Diagnostic Microbiology and Infectious disease 2004; 48:125-130.

[34] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of a adverse drug reactions. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1981; 30:239-245.

[35] Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G .Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. Revista da Associação Medica Brasileira 2002; 48:237-241.

[36] Hanlon JT, Ruby CM, Shelton PS and Pulliam CC. Geriatrics In: Joseph T. Dipiro; Robert L. Talbert; Gary C. Yee; Gary R. Matzke; Barbara G. Wells; L. Michael Posey. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 4th edition. New Jersey, USA: Appleton & Lange, 1999; Cap.5 pp 52- 61.

[37] Gomes MJVM, Reis AMM. Ciências farmacêuticas - Uma abordagem hospitalar, 1 edição. São Paulo. Editora Atheneu, 2001, cap.7, pp. 125-146.

[38] Hanlon JT, Schmader KE. Age-related changes in pharmacokinetics. American Journal of Geriatric Pharmacotherapy 2004; 2(4) Editorial Comment.

[39] Cusack BJ. Pharmacokinetics in older persons. American Journal of Geriatric Pharmacotherapy 2004; 2:274-302.

[40] Merle L, Laroche ML, Dantoine T, Charmes JP. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. Drugs Aging 2005; 22:375-392.

[41] Drawdy S. Problems for paediatric patients: what are we doing to prevent medication errors? *Drugs & Therapy Bulletin* 2006; 20(3):1-2

[42] Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions report in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005; 14:493-499.

[43] Haffner S, von Laue N, Wirth S, Thurmann PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerized screening of laboratory values. *Drug Safety* 2005; 28:453-464.

[44] Grenier D, Doherty J, Medaglia A. Paediatric adverse drug reactions can be fatal. *Paediatrics & Children Health* 2003; 8(4):Commentaries.

[45] Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Adverse drug reactions in infants and children under 2 years of age [acessado em 22 de março de 2004] Disponível na pág.: http://www.coloradohealthsite.org/CHNReports/drugs_infants.html?printit.

[46] Marcellino K, Kelly WN. Potential risks and prevention, part 3: drug-induced threats to life. *American Journal Health-System Pharmacy* 2001; 58:1399-1405.

[47] Sellers EM. Farmacologia Clínica Geriátrica. In: Kalant,H,Roschlau,WHE. Princípios de farmacologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1991; pp. 567-574.

[48] Maher JF. Alterações Farmacocinéticas na Insuficiência Renal e na diálise. In: Chernow B. Farmacologia em Terapia Intensiva. Rio de Janeiro: Revinter, 1993 pp. 29-50.

[49] Nahatan MC. Pediatrics. In: Joseph T. Dipiro; Robert L. Talbert; Gary C. Yee; Gary R. Matzke; Barbara G. Wells; L. Michael Posey. Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach, 4th edition. New Jersey, USA: Appleton & Lange, 1999; Cap.4 pp 44- 51

[50] Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, et al. Prevention of adverse drug events trough computerized surveillance. *Proceedings Annual Symposium on Computer Application in Medical Care* 1993;161-165.

- [51] Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet* 1998; 351:1200-1201.
- [52] Jordan S, Knight J, Pointon D. Monitoring adverse drug reactions: scales, profiles, and checklists. *International Nursing Review* 2004; 51:208-221.
- [53] Brasil, Ministério da Saúde, ANVISA. Rede sentinela: histórico. [Acessado em 23 de novembro de 2005]. Disponível na pág.: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/hsentinela/historico.htm>.
- [54] Rosa MB, Perini E. Erros de medicação: quem foi? *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2003; 49(3):335-341.
- [55] Simon LS. Pharmacovigilance: towards a better understanding of the benefit to risk ratio. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002; 61(suppl II):ii88-ii89.
- [56] Grand A, Hogerzeil HV, Haaijer-Ruskamp FM. Intervention research in rational use of drugs: a review. *Health Policy and Planning* 1999; 14:89-102.
- [57] Puijenbroek EP, Grootheest K, Diemont WL, Leufkens HGM, Egberts ACG. Determinants of signal selection in a spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *British Journal Clinical Pharmacology* 2001; 52:579-586.
- [58] Keech AC, Wonders S, Cook DI, Gebiski VJ. Balancing the outcomes: reporting adverse events. *Medical Journal Association* 2004; 181(4):215-218.
- [59] Organización Mundial de la Salud - OMS. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos in: *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos*. Ginebra:OMS; Outubro 2004.
- [60] Figueiras A, Tato F, Fontañás J, Takkouche B, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes towards voluntary reporting of adverse drug events. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2001; 7:347-354.
- [61] Stricker B HCh, Psaty BM. Detection, verification, and qualification of adverse drug reactions. *British Medical Journal* 2004; 329:44-47.

[62] Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde. A importância da Farmacovigilância. Brasília, 2005

[63] Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Archives Internal Medicine* 2005; 165:1363-1369.

[64] Fontanarosa PB, Rennie D, DeAngelis CD. Postmarketing surveillance-lack of vigilance. lack of trust. *Journal American Medical Association* 2004; 292:2647-2650.

[65] Benjamin DM, Pendrak RF. Medication errors: an analysis comparing PHICO's closed claims data and PHICO's event reporting trending system (PERTS). *Journal Clinical Pharmacology* 2003; 43:754-759.

[66] Salazar MEG, Hurlé AD, Álvarez PJM. Seguridad de medicamentos: Prevención de errores de medicación. *Farmacia Hospitalaria (Madrid)* 2002; 26:66-72.

[67] Fernández MLG, Brbón SR, Zorroza BB. Reacciones adversas a fármacos detectadas a través del sistema de notificación voluntaria durante el período 1993-1995. *Farmacia Hospitalaria* 1995; 19:362-363.

[68] Bermudez JAZ, Oliveira MA, Souza ACM. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada?. *Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro* 1999; 15:99-112.

[69] Kimmel KC, Sensmeier J. A Technological Approach to Enhancing Patient Safety. *J Healthc Inf Manag* 2003, 17(2). [acessado em junho de 2003]. Disponível na pág.: http://www.medscape.com/viewarticle/451956_print.

[70] Ashish KJHA, Keperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Bittenberg E, Burdick E. et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *Journal of the American Medical Informatics Association* 1998; 5(3):305-314.

[71] Bates DW, O'Neil AC, Boyle D, Teich J, Chertow GM, Komaroff AL, Brennan TA. Potential identifiability and preventability of adverse events using information systems. *Journal American Medical Informatics Association* 1994; 1:404-411.

[72] Coelho HL, Arrais PSD, Gomes AP. Ceará state pharmacovigilance system: a year of experience. *Cadernos de Saúde Pública* 1999; 15:631-640.

[73] Santell JP, Hicks RW, McMeekin J, Cousins DD. Medication errors: experience of the United States Pharmacopeia (USP) MEDMARX reporting system. *Journal Clinical Pharmacology* 2003; 43:760-767.

[74] Goeckner BJ, Hendershot E, Scott K, Drake M. A Vancomycin Monitoring Program at a Community Hospital. *The Joint Commission Journal on Quality Improvement* 1998; 24(7):379-385.

[75] Goldman DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24 (suppl 1): S139-145.

[76] You JHS, Lyon DJ, Lee BSC, Kwan SM, Tang HY. Vancomycin utilization at a teaching hospital in Hong Kong. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2001; 58(22):2167-2169.

[77] Lee VWY, Lyon DJ, Fung KSC, Leung TPY, Ng JKY, You JHS. Impact of guidelines on vancomycin use at a hong kong teaching hospital. *American Journal Health System Pharmacy* 2003; 60:949-950.

[78] Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38:1651-1672.

[79] Nagarajan R. Structure-activity relationships of vancomycin antibiotics. In: Nagarajan R (ed.). *Glycopeptide antibiotics*. New York, N.Y.: Marcel Dekker, Inc. 1994; pp 195-218.

[80] Tobin CM, Darville JM, Thomson AH, Sweeney G, Wilson JF, MacGowan AP, White LO. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is there a consensus view? the result of a UK national external quality assessment scheme (UK NEQAS) for antibiotic assays questionnaire. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002; 50:713-718.

[81] Karam CM, McKinnon PS, Neuhauser MM, Rybak MJ. Outcome assessment of minimizing vancomycin monitoring and dosing adjustments. *Pharmacotherapy* 1999; 19:257-266.

[82] Tatro D. Drug interaction Monographs facts. In: Tatro D. Drug interactions facts. The authority on drug interactions. Facts & Comparisons, 2006;cap. L, p.51.

[83] Hope C, Overhage JM, Seger A, et al. A tiered approach is more cost effective than traditional pharmacist-based review for classifying computer-detect signals as adverse drug events. Journal of Biomedical Informatics 2003; 36:92-98.

[84] Castro JD. A avaliação econômica em saúde. Revistas Humanas (IFCH/UFRGS) 2001; 24:130-141.

[85] Secoli SR, Padilha KG, Litvoc J, Maeda ST. Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo da tomada de decisão. Saúde Coletiva 2005; 10:287-296.

[86] Ching HY. Fundamentos de custos e métodos de custeio. In: Ching HY. Manual de custos de instituições de saúde – sistemas tradicionais de custos e sistema de custeio baseado em atividades (ABC), São Paulo. Editora Atlas, 2001, cap.1, pp.13-38.

[87] Schumock GT, Butler MG, Meek PD, et al. Evidence of economic benefit of clinical pharmacy service 1996 – 2000. Pharmacotherapy 2003; 23:113-32.

[88] Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. Comparison of methods for detection medication errors in 36 hospitals nursing facilities. American Journal Health-System Pharmacy 2002; 59:436-446.

6-OBJETIVOS:

6.1- Objetivo Geral:

Avaliar o impacto da implantação do Programa de Farmacovigilância na incidência de reações adversas a medicamentos dos pacientes internados em um hospital universitário de grande porte, considerando como medicamento indicador a vancomicina.

6.2- Objetivos Específicos:

- Estimar o custo de uma atividade de monitoramento de reações adversas.
- Avaliar as reações adversas oriundas de falha no processo de medicação, tomando-se a vancomicina como indicador.
- Analisar os benefícios advindos de implantação do Programa de Farmacovigilância para os pacientes hospitalizados.
- Analisar o custo das reações adversas em pacientes hospitalizados.

ARTIGO

**Farmacovigilância na prática clínica:
impacto sobre reações adversas e custos hospitalares**

Simone Dalla Pozza Mahmud, Pharm

Thalita Jacoby, Pharm

Carisi Anne Polanczyk, MD,ScD

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Epidemiologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Título resumido: Farmacovigilância, reações adversas e custos.

Endereço para correspondência:

Simone Dalla Pozza Mahmud
Rua Veador Porto, 540/301-B.
Porto Alegre, RS-Brasil
906100-200
e-mail: spozza@hcpa.ufrgs.br

RESUMO

Objetivo: A segurança no uso de medicamentos tem constituído importante indicador na assistência prestada em nível hospitalar. Para tanto, este estudo propõe avaliar o impacto clínico e econômico da implantação de um programa de farmacovigilância (PFV) intensiva em um hospital geral, através do monitoramento de reações adversas à vancomicina.

Delineamento: Coorte.

Amostra: 689 pacientes constituíram a amostra, sendo 151 acompanhados antes do PFV e 538 depois PFV.

Principais Medidas: Ocorrência de reação adversa a medicamento (RAM) baseado no algoritmo de Naranjo e estimativa de custos hospitalares.

Resultados: Houve redução na ocorrência de RAM após a implementação do PFV (19,9% vs. 13,4%; $P < 0,05$). O PFV foi um fator independente relacionado a uma diminuição da RAM, especialmente naqueles pacientes em uso de vancomicina inferior a 12 dias e em pacientes pediátricos, com um NNT de 15. Não houve diferença nos custos antes e após o programa, entretanto aqueles pacientes com RAM apresentaram um custo adicional de R\$ 12.676,47, sendo que a atividade de vigilância representou um custo estimado de R\$ 19,23 por caso acompanhado.

Conclusão: Um PFV implementado ativamente, com busca e monitoramento de RAM, e com estratégias pró-ativas para minimizá-las, tem impacto positivo nos resultados clínicos e econômicos hospitalares.

Palavras Chaves: Farmacovigilância, Reações Adversas a Medicamentos, Custo.

ABSTRACT

Proper drug safety monitoring is a central aspect and an important quality indicator of hospital care. This study was carried to evaluate the clinical and economic impact of the implementation of an Intensive Pharmacovigilance Program (IPP) in a general hospital. We selected the occurrence of Adverse Drug Reactions (ADR) related to the antimicrobial drug vancomycin to evaluate the program.

Study design: Cohort.

Methods: 689 patients were included, 151 of them were followed before the implementation of the IPP and 538 patients were followed after this.

Main determinants: The occurrence of ADR was measured and classified based in the 'Naranjo' algorithm. All the hospital costs were estimated using the register of the financial department of the hospital.

Results: There was a significant reduction in the ADR rates after the implementation of the IPP (19.9% versus 13.4%; P-value<0.05). The IPP was an independent factor for the reduction of the ADR rates; it was more important in those that used vancomycin for a period of time ≤ 12 days, and in pediatric patients, in this case the number needed to treat (NNT) estimated was 15. There was no difference between the costs comparing the period before and after the IPP implementation, but those patients that has ADR represented an additional cost of R\$ 12,676.47. The cost of the IPP program was R\$ 19.23 per individual case followed.

Conclusion: The implementation of an IPP that monitored ADR and the strategies that were simultaneously developed to minimize them, had a positive impact in the clinical and economic aspects analyzed.

Key words: Adverse drug reaction, Cost, Pharmacovigilance.

INTRODUÇÃO

A alta incidência de reações adversas a medicamentos (RAM), definidas pela Organização Mundial da Saúde como efeito nocivo e não intencional, que ocorre no homem em doses usuais do medicamento para profilaxia, diagnóstico e terapia, tem sido objeto de estudo em diferentes instituições [1 - 3]. Pesquisas em hospitais americanos demonstram uma incidência de RAM consideradas graves de 6,7% e fatais de 0,32% [4]. O *Harvard Medical Practice Study*, identificou que 3,7% dos pacientes hospitalizados experimentaram pelo menos um evento adverso durante sua internação. Este problema não se restringe somente à pacientes adultos, mas também afeta pacientes pediátricos [5]. Além destes eventos estarem relacionados com o aumento na morbimortalidade, o efeito negativo das reações adversas reflete diretamente nos custos hospitalares, podendo ter um custo médio adicional de US\$ 3.244 por internação [6].

A prevenção das reações adversas é fundamental, de modo que a farmacovigilância tem crescido em importância como elemento chave para o monitoramento de tais reações. A vigilância prospectiva, utilizada em hospitais, tem sido empregada com o objetivo de reduzir o risco e a severidade das RAMs. Esta metodologia pode identificar características patológicas, pacientes em risco; gerando informações que podem ser utilizadas na construção de diretrizes padronizadas [6 - 7]. Entretanto, até o presente momento são escassos os estudos que avaliaram e quantificaram o impacto de tais práticas em hospitais gerais.

Neste contexto, este estudo foi conduzido buscando avaliar o impacto da implantação de um programa de monitoramento intensivo de RAM, através do acompanhamento destas reações em pacientes expostos ao uso do antibiótico

vancomicina em um hospital de cuidados terciários. Foram acompanhados pacientes hospitalizados antes e após a implantação do programa de farmacovigilância (PFV) para comparar a ocorrência de RAM e avaliar os custos hospitalares relacionados com a atividade de monitoramento destes eventos.

MÉTODOS

O estudo comparou duas coortes de pacientes que fizeram uso do medicamento vancomicina internados em um hospital geral no Sul do país entre os períodos de junho a setembro de 2002 e abril a novembro de 2005. O hospital tem 749 leitos e realiza em média 2.200 internações por mês. A instituição conta com um sistema informatizado pleno de prescrição médica e disponibiliza de forma on-line o prontuário do paciente, permitindo a rastreabilidade dos pacientes em uso do medicamento sob análise. Foi considerada suspeita de reação adversa qualquer efeito nocivo e não intencional que ocorresse com o uso do medicamento vancomicina. O método utilizado para a identificação das suspeitas de RAM foi o de monitorização intensiva em todos os prontuários médicos de pacientes que faziam uso do medicamento, acompanhados durante todo período de sua internação. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Amostra

Foram considerados elegíveis, para as duas coortes, pacientes internados no hospital durante o período descrito e para os quais estivesse prescrito vancomicina para profilaxia ou tratamento. Foram excluídos do estudo, independente do período, pacientes com múltiplas internações, pacientes com idade inferior a dois meses e os

pacientes atendidos no setor de emergência do hospital, com internação inferior a 24 horas. A amostra final foi constituída de 151 pacientes antes do PFV e 538 pacientes após a efetiva implementação do programa.

Os dados foram coletados por um pesquisador previamente treinado, utilizando ficha específica com informações demográficas dos pacientes, dados relacionados com suspeita de RAM, evolução clínica e conduta tomada pela equipe médica em caso de suspeita de RAM. Um segundo pesquisador era responsável por realizar o controle de qualidade das informações coletadas, diminuindo desta forma a possibilidade de perda de dados.

Os pacientes em uso de vancomicina eram localizados através do sistema informatizado de prescrições médicas. Para a identificação de suspeita de RAM, foram analisados prontuários médicos em busca de registros de intercorrências durante o período de uso do medicamento e até a alta hospitalar.

O tamanho da amostra foi calculado considerando o número de indivíduos incluídos da primeira coorte, que arrolou 151 pacientes com taxa de RAM a vancomicina de 15%. Para comparar a incidência de reações adversas a vancomicina antes e após o PFV, com um poder de 70% e uma redução relativa esperada de 50% com o programa, a amostra necessária para a segunda coorte foi de 594 pacientes.

Método de Classificação de RAM

Para o estabelecimento da relação de causalidade entre o medicamento e a suspeita de reação adversa, utilizou-se o Algoritmo de Naranjo [8], que considera a descrição prévia da reação na literatura, as propriedades farmacológicas do fármaco, o desfecho da reação após a retirada do medicamento suspeito, a repetição do evento após

nova exposição e a possibilidade de que a reação seja uma manifestação da patologia de base. O algoritmo foi aplicado para classificar as suspeitas de RAM em definida, provável, possível ou duvidosa. Para fins de análise as reações classificadas como duvidosas foram desconsideradas.

Custos Hospitalares

Para coleta de dados relacionados com os custos diretos, utilizou-se busca no sistema informatizado de prescrição médica de todos os medicamentos utilizados pelos pacientes, bem como os exames realizados. Para o cálculo do custo de cada medicamento utilizou-se o valor médio de compra do medicamento pelo hospital nos últimos seis meses. Também foram considerados o tempo de internação em dias e o custo médio da diária hospitalar.

Para estimativas do custo do PFV foi registrado o tempo dos farmacêuticos envolvidos na atividade de farmacovigilância que compreendia a coleta das informações, análise da causalidade das suspeitas de RAM, orientações e condutas. A análise considerou o tempo do profissional envolvido no processo e valorizou a hora de trabalho fornecida pelo departamento de Gestão de Pessoas da instituição. Os dados relacionados com o custo do PFV foram inseridos nas análises para avaliar o custo total por paciente.

Intervenção: Programa de Farmacovigilância

O programa de farmacovigilância (PFV) foi implantado em outubro de 2002, após a inserção do hospital no Projeto de Hospitais Sentinelas da Agência Nacional de

Vigilância Sanitária do Brasil. O objetivo principal do programa é conhecer, detectar e prevenir reações adversas envolvendo medicamentos em pacientes hospitalizados.

Para aumentar a segurança no uso de medicamentos relacionados com alta incidência de RAM, foram desenvolvidos, juntamente com a Comissão de Medicamentos da instituição, protocolos visando adequar o uso dos medicamentos e reduzir o risco de RAM. Para a vancomicina, as recomendações de uso foram elaboradas em 2004 e disponibilizadas no formato de documentos eletrônicos na intranet do hospital, bem como, impressos nas unidades de internação. Além destas estratégias, foram realizados treinamentos com as equipes de enfermagem quanto ao manuseio adequado do medicamento. Adicionalmente, farmacêuticos foram contratados para desenvolver atividade clínica junto às equipes médicas e de enfermagem. Este trabalho está centrado, principalmente, nas unidades que internam pacientes criticamente enfermos, como Centro de Terapia Intensiva adulta e pediátrica, Unidades de Internação Pediátricas, Unidade de Transplante de Medula Óssea e consiste em acompanhar as prescrições médicas para identificar potenciais interações farmacológicas, incompatibilidades medicamentosas e RAM.

Análise dos Dados

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados no programa Epi-Info versão 2000. Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS versão 12.0. As variáveis categóricas são apresentadas por porcentagens com um intervalo de confiança de 95%, e as variáveis contínuas com distribuição normal são apresentadas por médias e desvio padrão, aquelas sem distribuição normal como mediana e variação interquartil (IQ).

Para avaliar as características demográficas dos pacientes acompanhados e para comparação entre os grupos, utilizou-se Teste T de Student para as variáveis contínuas e o Teste Qui-quadrado para as variáveis categóricas. Para demonstrar associação entre fatores relacionados com o desfecho RAM, utilizou-se análise univariada e considerou-se para o modelo multivariado variáveis com $P < 0,20$.

O resultado do PFV e o efeito dos períodos foram avaliados por regressão logística multivariada, controlando para potenciais fatores de confusão. Para definir preditores dos custos das reações adversas foi utilizado o modelo de regressão linear múltipla. As variáveis não paramétricas foram submetidas à transformação logarítmica.

Nas análises de associação e regressão, variáveis de tempo de uso da vancomicina, número de medicamentos utilizados pelo paciente no período de internação e idade foram dicotomizados. Considerou-se como ponto de corte a média dos dias de uso da vancomicina e do número de medicamentos prescritos, sendo, respectivamente, 12 dias e 13 medicamentos. Para a idade considerou-se o ponto de corte institucional, 12 anos, para a definição de pacientes pediátricos e adultos.

Em todas as análises um valor $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Características da amostra

A amostra foi constituída de 689 pacientes internados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre que fizeram uso de vancomicina, sendo que destes, 151 pacientes utilizaram o medicamento entre os períodos de junho a setembro de 2002 e 538 pacientes de abril a novembro de 2005. A média de idade foi de 33 ± 27 anos, sendo

29% de pacientes pediátricos e 56,6% do sexo masculino. O tempo de internação médio desses pacientes foi de 38 ± 38 dias e o tempo de utilização de vancomicina foi em média de $12,5 \pm 9$ dias. Características gerais da amostra os períodos de coleta são apresentadas na Tabela 1.

Reações Adversas

A ocorrência de reação adversa foi observada em 102 pacientes (14,8%), sendo 30 (19,9%) no período antes do PFV e 72 (13,4%) após a implementação do programa (NNT 15; $P = 0,04$). Os principais sistemas afetados foram o dermatológico, com frequência de 64% e o sistema renal, com 22%. Dentre as reações do sistema dermatológico, rash cutâneo e prurido foram os mais encontrados. Considerando-se o sistema renal, perda de função renal foi observada pelas alterações no valor do exame de creatinina sérica variou de 0,90 a 4,70 (média $2,23 \pm 1,09$ mg/dl). Em relação ao número de medicamentos, os pacientes que apresentaram reação adversa tinham, em média, a prescrição de 15 ± 6 medicamentos e os pacientes que não apresentaram RAM, 13 ± 5 medicamentos prescritos ($P=0,03$). Características gerais das RAMs nos períodos observados estão apresentadas na Tabela 2.

Considerando-se as seguintes variáveis dicotomizadas: sexo, número de medicamentos, tempo de uso da vancomicina e idade, a ocorrência de RAM esteve associada com a duração de uso de vancomicina. Aqueles que usaram por período superior a 12 dias apresentaram mais reações (25,5% vs 8,1%; $P = 0,01$). Associação também foi encontrada quanto ao número de medicamentos utilizados pelos pacientes, sendo 20,6% naqueles que receberam mais de 13 medicamentos e 10,1% naqueles com 13 ou menos medicamentos prescritos ($P < 0,01$).

A intervenção farmacêutica teve impacto na redução de RAM, especialmente naqueles indivíduos com uso da vancomicina inferior a 12 dias e no grupo de pacientes pediátricos (Tabela 3).

Na análise univariada, no grupo de pacientes hospitalizados após a implantação do PFV houve uma redução de risco de 38% de apresentar RAM, comparado ao período antes do PFV (razão de chances (RC) 0,62; IC de 95% 0,39 – 0,99). Após análise multivariada com ajuste para sexo, tempo de uso de vancomicina, grupo etário: adulto ou pediátrico e número de medicamentos, o período avaliado perdeu a significância (RC 0,74 (0,46 – 1,21). Entretanto, foi observado uma interação com tempo de uso de vancomicina, sendo o efeito do PFV expressivo naqueles pacientes que usaram a medicação por período inferior a 12 dias (Tabela 4).

Permanência Hospitalar e Custos

O tempo de internação foi a variável que mais contribuiu no custo dos pacientes. Analisando o extrato de pacientes pós PFV, com e sem RAM, os pacientes sem RAM ficaram internados em média 34 ± 27 dias e os pacientes com RAM, por 50 ± 32 dias ($P < 0,01$). Ainda em relação ao tempo de internação, os pacientes do estudo internados no período prévio ao PFV tiveram uma média de 45 ± 50 dias internados e os pacientes do grupo posterior de 36 ± 28 dias.

Ao analisar os custos gastos durante a internação hospitalar, o valor mediano foi de R\$ 26.154 (IQ = 15.044 - 51.507). Quando analisado os custos relacionados com o PFV, não houve diferença significativa ($P = 0,17$) entre os pacientes acompanhados antes do PFV (R\$ 27.699; IQ 17.116 - 49.195) e os pacientes acompanhados depois (R\$ 25.606; IQ 13.877 - 53.019). Porém a presença de RAM foi relacionada com um custo

significativamente maior nos pacientes que apresentaram RAM (R\$ 36.998; IQ 23.881 - 65.801) em relação aos pacientes que não apresentaram RAM (R\$ 24.322; IQ 13.630 - 46.678). Dados apresentados na Figura 1.

Para avaliar os preditores dos custos das reações adversas apresentadas pelos pacientes, análise de regressão linear múltipla foi aplicada, chegando-se a um valor de $r^2 = 0,75$. Os resultados demonstram diferença estatisticamente significativa para predição custo nas variáveis: presença de RAM ($P=0,02$), número de medicamentos ($P<0,01$), tempo de utilização de vancomicina ($P<0,01$), tempo de internação ($P<0,01$) e local de internação ($P<0,01$). O efeito do período não foi significativo na composição dos custos ($P=0,325$). Em relação ao custo total do programa, foram gastos R\$ 10.345,85 na atividade de acompanhamento dos pacientes durante todo o período do estudo, com um custo médio estimado de R\$19,23 por paciente acompanhado. Considerando-se o NNT obtido pelo PFV, equivaleria a um custo de R\$ 288,45 para prevenção de uma RAM.

DISCUSSÃO

Reações adversas ao uso de medicamentos estão relacionadas com o aumento da morbi-mortalidade de pacientes e tem motivado hospitais a desenvolverem estratégias para preveni-las, resultando em impactos clínicos e econômicos [9]. Utilizando a estratégia de implantação de um protocolo de utilização do medicamento vancomicina e a atuação de farmacêuticos clínicos nas unidades de internação de pacientes criticamente enfermos, realizando monitorização intensiva de RAM, encontramos uma diminuição na taxa de RAM. A diminuição na frequência absoluta de RAM a vancomicina de 6,5% é similar à descrição de autores que avaliaram o impacto de

serviços de gerenciamento de RAM [10] e outros que demonstram que as reações consideradas preveníveis podem ser interceptadas pela presença de farmacêuticos clínicos. Maior diminuição na ocorrência de RAM pós-PFV nas unidades de internação pediátricas, pode ser atribuída à presença mais constante do profissional farmacêutico nestas áreas.

Embora os fatores de risco para o desenvolvimento de RAM não estejam claramente definidos em pacientes hospitalizados, alguns estudos sugerem a idade como variável relacionada [11]. Em nosso estudo não houve diferença estatística na presença de RAM entre pacientes adultos e pediátricos. As crianças apresentaram uma taxa de 17,2%, enquanto os adultos, 13,8% de ocorrência de RAM. Também em outros estudos como o de Camargo e col.(2006), realizado no mesmo hospital, a idade também não foi considerada como preditor de RAM [12].

Considerando a possibilidade que o uso concomitante de medicamentos possa estar relacionado com RAM, nosso estudo, encontrou uma associação entre presença de RAM e o número de medicamentos. O uso simultâneo de 13 medicamentos ou mais foi preditor de RAM a vancomicina quando comparado com o uso de menos de 13 medicamentos. Dados similares foram descritos por Marcellino e col, 2001 [13], que identificaram o aumento nas chances de interações farmacológicas com uso de 13 medicamentos ou mais, contribuindo para o surgimento de RAM. De fato, interações farmacológicas têm sido objeto de preocupação em pacientes hospitalizados, freqüentemente polimedicados, propiciando aumento ou diminuição do efeito dos medicamentos, bem como o surgimento de RAM, como observado em nosso estudo.

A gravidade das reações não mudou, havendo distribuição similar das reações dos tipos leve e moderada, quando considerados os períodos avaliados. Estas têm sido

os tipos de reações mais comumente encontradas na literatura, sendo que os relatos de reações consideradas como graves têm sido na ordem de 6,7% [4, 14]. Somente é possível classificar uma reação como grave quando o paciente apresentar, em decorrência da RAM, uma incapacidade significativa, gerar uma anomalia congênita, ter que receber terapia de suporte, ou quando a RAM for a responsável por dependência, sendo que nenhuma RAM foi possível de classificar nessas categorias. Dentre nossos achados, as reações adversas classificadas como moderadas foram essencialmente às reações que resultaram em perda ou piora da função renal. Observamos com isso o potencial de toxicidade renal descrito para a vancomicina e que em nosso estudo não foi possível controlar com o PFV. Também é interessante destacarmos que havia uma expectativa, não confirmada, de que as reações do tipo leves fossem reduzidas com a implantação do PFV, pois estão mais relacionadas com as reações infusionais, a priori devendo ser controladas pelo protocolo.

Em nosso estudo, predominaram as reações classificadas como prováveis. A baixa incidência de reações classificadas como definidas é semelhante aos achados de outros autores que demonstram proporção similar; este fato se dá principalmente pela dificuldade de readministrar o agente causal da reação, condição necessária para classificar a reação como definida [15].

Entre os resultados encontrados, observamos que não houve diferença, antes e após a implementação da farmacovigilância, na taxa de RAM para os pacientes expostos a 12 dias ou mais de tratamento com vancomicina. Através da análise de regressão logística multivariada, observamos que, independente de outras variáveis, a intervenção foi efetiva quando os pacientes utilizaram vancomicina por até 12 dias de tratamento e que com 13 dias ou mais de uso de vancomicina, a intervenção não

apresentou diminuição na incidência de reação adversa. A intensidade de tratamento parece estar explicando os dados encontrados, porém nenhuma variável explicativa foi evidenciada.

Permanência Hospitalar e Custos

Em relação aos dias de hospitalização, os pacientes que apresentaram RAM tiveram, em média, 12 dias acrescidos em suas internações em relação aos pacientes que não apresentaram RAM. Estes achados apresentam uma concordância na mesma proporção com os dados encontrados por outros autores, que observaram uma média de 8 a 12 dias a mais na internação de pacientes com RAM [11]. De fato complicações decorrentes de RAM tendem a manter por mais tempo o paciente internado, gerando um acréscimo não previsto nos dias de internação hospitalar.

Considerando o custo da internação hospitalar, houve diferença estatisticamente significativa nos custos dos pacientes com e sem RAM ($P=0,001$). A diferença da mediana foi de R\$ 12.676,47, que transformados em dólares, resulta em U\$ 5,174 gastos a mais para cada paciente com RAM a vancomicina. Nossos achados apresentam uma concordância com os de outros autores que também encontraram um aumento no custo de pacientes com RAM, representando, em média, um aumento de U\$ 5,857 por evento adverso apresentado [6]. No entanto, não podemos atribuir o custo adicional somente as RAMs, outras variáveis como comorbidades e diagnósticos, que não foram avaliadas, restringem a extrapolação dos dados. Lagnaoui et al. citam as limitações encontradas em seu estudo devido à dificuldade de relacionar diretamente o custo adicional com RAM [16]. Destacamos, porém, que os custos podem variar largamente de uma instituição para outra, alterando a composição dos custos [17].

O presente estudo avaliou ainda o custo relacionado com a atividade de monitoramento de RAM pelos farmacêuticos clínicos, considerando o método de vigilância intensiva. Poucos hospitais optam por este método na detecção de RAM em função do custo associado e o tempo envolvido pelos profissionais [18]. No entanto, fazendo uma relação com o NNT encontrado, nosso estudo demonstrou um resultado favorável com o método de vigilância intensiva, onde para cada RAM evitada, o hospital deixou de gastar R\$ 12.388,02. Apesar dos nossos resultados terem sido favoráveis, cada instituição deve avaliar a relação custo-efetividade na definição da forma de detectar RAM. A vigilância intensiva tem sido o método mais rigoroso descrito para detectar RAM, porém alguns autores sugerem uma combinação entre os métodos de vigilância intensiva e sistemas automatizados de controle de doses, resultados de exames e prescrição de antídotos, para diminuir o custo relacionado com o monitoramento [17].

Limitações

Destacamos que o estudo utilizou um método observacional, não havendo a presença de um grupo controle em paralelo, devendo ser considerados as limitações do desenho do estudo. O fato dos pacientes terem sido avaliados em momentos diferentes, sem considerar a gravidade das patologias envolvidas, pode explicar parcialmente os achados encontrados, entretanto, a semelhança na taxa de mortalidade hospitalar sugere que o perfil de risco dos pacientes não foi diferente entre os períodos analisados.

Conclusão

A OMS vem atuando para aumentar a consciência de profissionais da saúde sobre a magnitude do problema relacionado com a segurança dos medicamentos, fazendo com que haja uma redução nas taxas de morbi-mortalidade, principalmente através de mecanismos de detecção precoce de RAM. Neste estudo demonstramos que a estratégia de monitorar e prevenir RAM, através da criação de um protocolo de uso desse medicamento e o monitoramento dos prontuários médicos por farmacêuticos, parece estar sendo efetiva e eficiente em alcançar estes objetivos. Destacamos que o programa de farmacovigilância foi mais efetivo em pacientes que utilizaram vancomicina um período mais curto de tratamento e que possibilitou uma diminuição significativa nas taxas de RAM entre os pacientes pediátricos.

Um programa de farmacovigilância, que atue, não só passivamente recebendo os relatos de RAM, mas que seja capaz de desenvolver estratégias para minimizá-las, tem impacto positivo nos resultados clínicos e econômicos no manejo de pacientes hospitalizados.

Tabela 1. Características da população de pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre estudados entre junho e setembro de 2002, antes do Programa de Farmacovigilância (PFV), e entre abril e novembro de 2005, período após a implantação do Programa, que utilizaram vancomicina.

Características	Antes PFV n= 151	Depois PFV n= 538	Valor P
Idade, anos			
Pediátricos	4 ± 4	3,6 ± 4	0,55
Adultos	48 ± 21	51 ± 19	0,17
Sexo			
Masculino	82 (54)	308 (57)	0,51
Feminino	69 (46)	230 (43)	
Diagnóstico Principal			
Doenças respiratórias	26 (17)	47 (9)	0,01
Doenças infecciosas agudas	40 (26)	125 (23)	
Doenças oncológicas	34 (22)	139 (26)	
Doenças cardiovasculares	3 (2)	62 (11)	
Outros	48 (32)	128 (31)	
Tipo de Internação			
Clínica médica	44 (29)	201 (37)	0,08
Clínica cirúrgica	28 (18)	76 (14)	
Pediatria	48 (32)	133 (25)	
Terapia intensiva de adultos	106 (15)	106 (20)	
Outros	9 (6)	22 (4)	
Tempo de uso de vancomicina, dias	13 ±9	12 ±10	0,48
Número de medicamentos	16 ±6	13 ±4	0,01
Mortalidade	38(25)	113(21)	0,320
Tempo de internação, dias	45±49	36±27	0,03

Dados em n (%), média ± DP quando indicado.

Tabela 2. Reações adversas antes e depois do Programa de Farmacovigilância (PFV)

Características	Antes PFV n(%)	Depois PFV n(%)	Valor P
Total de reações adversas	30 (20)	72 (13)	0,04
Gravidade da reação			
Leve	21 (70)	49 (68)	0,85
Moderada	9 (30)	23 (32)	
Conduta			
Medicamento suspenso sem melhora	1 (3)	7 (10)	< 0,01
Medicamento suspenso com melhora	5 (17)	4 (5)	
Alterou posologia	1 (3)	3 (4)	
Continuou medicação	11 (37)	51 (71)	
Necessitou tratamento específico	12 (40)	7 (10)	
Classificação de Najanro			
Definida	2 (7)	3 (4)	0,41
Provável	18 (60)	35 (49)	
Possível	10 (33)	34 (47)	

Tabela 3. Fatores associados com a ocorrência de reação adversa a medicamentos (RAM), considerando os períodos antes e depois do Programa de Farmacovigilância (PFV).

	Antes PFV		Depois PFV		Valor P ‡	Breslow teste
	Nº / total *	(%) †	Nº / total *	(%) †		
Sexo						0,70
Feminino	15 / 69	22	37 / 230	16	0,27	
Masculino	15 / 82	18	35 / 308	11	0,09	
Nº de medicamentos						0,39
≤ 13	9 / 58	15	29 / 320	9	0,13	
> 13	21 / 93	23	43 / 218	20	0,56	
Tempo de uso da vancomicina, dias						<0,01
≤ 12	16 / 87	18	18 / 335	5	0,01	
> 12	14 / 64	22	54 / 203	27	0,44	
Idade, anos						0,02
≤ 12	16 / 52	31	18 / 146	12	<0,01	
> 12	14 / 99	14	54 / 392	14	0,92	

*Valor pode não ser igual ao total da amostra devido a valores *missing*.

† % de RAM encontrada

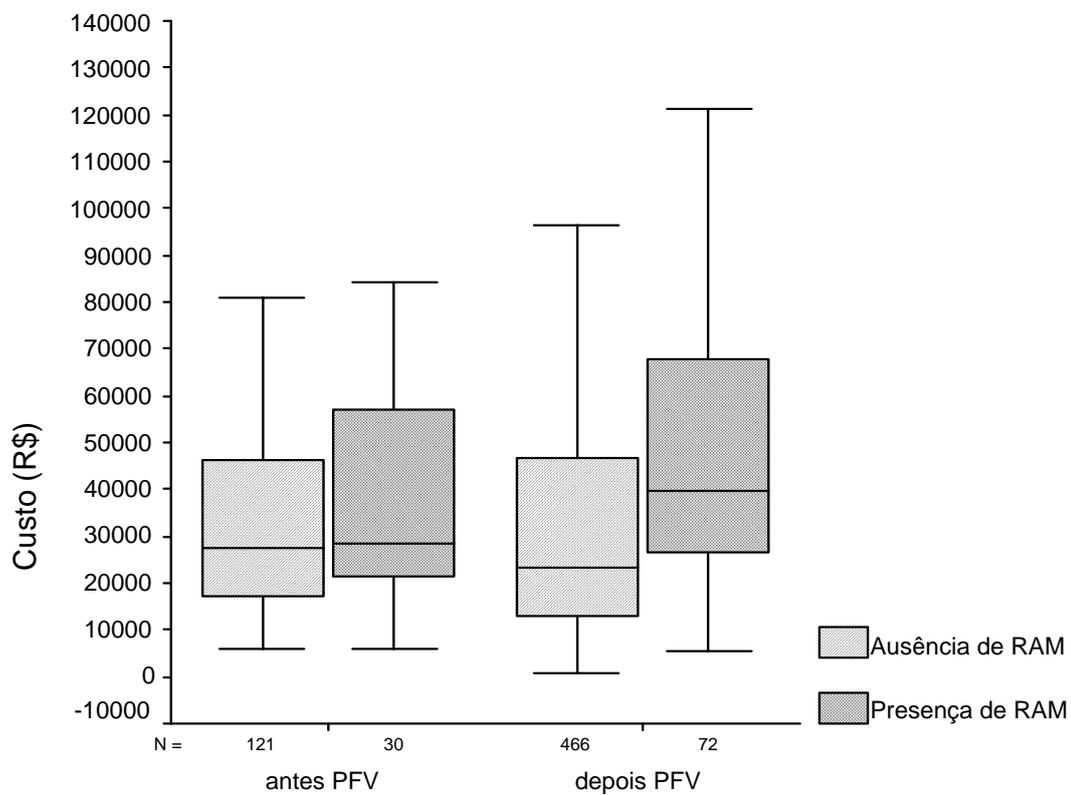
‡ Valor P de associação dos extratos entre os períodos

Tabela 4. Risco de reação adversa a medicamentos (RAM) de acordo com o tempo de uso da vancomicina, comparando o período antes e após o Programa de Farmacovigilância.

	Uso de vancomicina \leq 12 dias			Uso de vancomicina $>$ 12 dias		
	OR	IC 95%	Valor P	OR	IC 95%	Valor P
Modelo não ajustado	0,25	0,12 – 0,52	<0,001	1,29	0,66 – 2,53	0,45
Ajustamento para variáveis demográficas*	0,30	0,14 – 0,62	<0,001	1,42	0,72 – 2,81	0,31

* idade (\leq 12, $>$ 12), sexo, número de medicamentos (\leq 13, $>$ 13)

Figura 1. Custo antes e depois do programa de farmacovigilância (PFV), considerando a ausência e presença de reação adversa a medicamentos (RAM).



REFERÊNCIAS

- [1] Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. [acessado em 28 de julho de 2005]. Disponível em: http://www.kinesio.med.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volume5/13_farmacovigi.pdf.
- [2] World Health Organization - WHO. Pharmacovigilance: the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problems. WHO 2002. [acessado em 28 de julho de 2005]. Disponível: <http://www.who-umc.org/defs.html>.
- [3] White TJ, Arakelian A, Rho JP. Counting the Costs of Drug-Related Adverse Events. *PharmacoEconomics* 1999; 15:445-458.
- [4] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279(15):1200-1205.
- [5] Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, et al. Medication Errors and Adverse Drug Events in pediatric Inpatients. *Journal of the American Medical Association* 2001; 285(16):2114-2120.
- [6] Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Samal SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. *Journal of the American Medical Association* 1997; 277:307-311.
- [7] Lata PF, Mainhardt M, Johnson CA. Impact of nurse case manager-pharmacist collaboration on adverse-drug-event reporting. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2004; 61:483-487.
- [8] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of a adverse drug reactions. *Journal of Clinical Pharmacology Therapeutics* 1981; 30:239-245.
- [9] Polanczyk CA, Biolo A, Imhof BV, et al. Improvement in Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes After the Implementation of a Critical Pathway. *Critical Pathways in Cardiology*, 2003;2(4):222-230.

- [10] Lee VWY, Lyon DJ, Fung KSC, Leung TPY, Ng JKY, You JHS. Impact of guidelines on vancomycin use at a hong kong teaching hospital. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2003; 60:949-950.
- [11] Agency for Healthcare Research and Quality. Reducing and Preventing Adverse Drug Events to Decrease Hospital Costs. *Research in Action*, Issue 1. AHRQ Publication. 2001 Number 01-0020 [acessado em 28 de julho de 2005]. Disponível na pág. www.ahrq.gov/qual/aderia/aderia.htm
- [12] Camargo AL, Ferreira MBC, Heineek I. Adverse Drug Reactions: A Cohort Study in Internal Medicine Units at a University Hospital. *European Journal Pharmacology* 2006; 62:143-149
- [13] Sellers EM. Farmacologia Clínica Geriátrica. In: Kalant,H,Roschlau,WHE. Princípios de farmacologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,1991; pp. 567-574.
- [14] Ricci M, Goldman AP, de Leval MR, Cohen GA, Devaney F, Carthey J. Pitfalls of Adverse Event Reporting in Paediatric cardiac Intensive Care. *Archives Diseases Children* 2004; 89:856-859.
- [15] Dartnell GJA, Anderson RP, Chorán V et al. Hospitalization for adverse events related to drug therapy: incidents, avoidability and cost. *Journal of the American Medical Association* 1996; 164:659-662.
- [16] Lagnaoui, R.; Moore,N.; Fach J.; Longy-Boursier, M.; Bégau, B. Adverse Drug Reactions in a Department of Systemic Diseases-oriented Internal Medicine: Prevalence,Incidence, Direct Costs and Avoidability. *European Journal Clinical Pharmacology* 2000; 55:181-186.
- [17] Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. *European Journal Clinical Pharmacology* 2001; 56:935-941.
- [18] Ashish KJHA, Keperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Bittenberg E, Burdick E. et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *Journal of the American Medical Informatics Association* 1998; 5(3):305-314.

PROJETO DE PESQUISA

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia
Projeto de Dissertação de Mestrado**

**Avaliação do Impacto de um Programa de Farmacovigilância em
Hospital Público no Brasil**

Projeto de Pesquisa

Mestranda: Simone Dalla Pozza Mahmud
Orientadora: Prof. Dra. Carisi Polanczyk

Introdução

Organizações de saúde têm, recentemente, focado sua atenção na segurança dos pacientes, desde a publicação pelo Instituto of Medicine (IOM), em 1999, de um relatório que evidencia que o sistema de saúde americano não é tão seguro quanto deveria. O relatório conclui que, pelo menos, 44.000 pessoas a cada ano, morrem como resultado de falhas no sistema de saúde que poderiam ter sido prevenidas, definidas como eventos adversos preveníveis [1,2]. Eventos adversos prolongam a permanência dos pacientes no hospital e ocorrem, segundo dados americanos, em 37% das internações; além de estarem associados com o acréscimo substancial nos custos hospitalares.

A partir do relatório do IOM, diferentes organizações publicaram estratégias orientadas para a prevenção dos eventos adversos e minimização dos riscos aos pacientes. Particularmente, a *Joint Commission Accreditation of Healthare Organizations* (JCAHO), divulga, desde 2001, orientações de práticas seguras através do relatório *Patient Safety Standards*. Comumente as falhas no processo de assistência estão relacionadas a eventos adversos envolvendo transfusões, cirurgias, quedas; entretanto 25% dos eventos estão associados ao processo de medicação [3].

Falhas no processo de atendimento aumentam com a complexidade do mesmo. O sistema de medicamentos é um exemplo de sistema complexo que inclui um extensivo conhecimento e informações que são necessárias para a correta prescrição de um regime terapêutico, o envolvimento de farmácia na correta dispensação dos fármacos e as múltiplas tarefas de enfermagem em preparar e administrar os medicamentos. Estudos que acompanham as falhas deste processo demonstram que de todos os eventos envolvendo medicamentos, 1% foi fatal, 12% colocaram a vida dos pacientes em risco e 30% foram classificados como sérios [4].

Entre os eventos adversos envolvendo medicamentos, está a reação adversa a medicamentos (RAM), que segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é definida como efeito nocivo e não intencional, que ocorre no homem em doses usuais do medicamento para profilaxia, diagnósticos e terapia [5]. As RAMs não estão relacionadas como resultado de um sistema falho, entretanto, muitas reações adversas são consideradas preveníveis [6].

Estudos recentes têm focado para a prevenção de reações adversas através da educação e monitorização, utilizando desenhos retrospectivos de falhas anteriores, como base das informações [7].

Entendendo este cenário, o Hospital de clínicas de Porto Alegre, implantou em maio de 2002, Programa de Farmacovigilância, com o objetivo de diagnosticar, monitorar e prevenir reações adversas à medicamentos. Entretanto, estudos para avaliar e relação custo-benefício desta atividade inexistem.

As conseqüências econômicas de uma intervenção e os benefícios advindos com a sua implantação são variáveis de extrema importância em sistemas de saúde. Atualmente, benefícios de uma intervenção em termos de saúde, devem identificar e mensurar o custo que a mesma assume. No entanto, no Brasil, as análises econômicas das intervenções em saúde são escassas.

Neste contexto, o interesse pelo tema está em avaliar os benefícios e os custos advindos do Programa de Farmacovigilância instituído no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2 - Justificativa:

Magnitude:

Recentes estudos publicam a magnitude do problema no âmbito mundial. As taxas de incidência de eventos adversos variam de 2 a 7 a cada 100 internações

hospitalares americanas, porém uma taxa precisa é de difícil obtenção devido aos diferentes critérios para detectar e identificar eventos adversos a medicamentos (EAM).

Uma revisão da literatura realizada por Kanjaranat et al. entre 10 estudos publicados nos anos de 1994 a 2001, demonstra que a frequência da EAM foi de 1,8% e destas 35,2% poderiam ter sido prevenidas. Dentre os medicamentos mais relacionados com EAM, os fármacos cardiovasculares estavam associados a 17,9%, seguidos dos medicamentos psicoativos, analgésicos e antibióticos [4].

Num estudo de caso controle conduzido por Bates et al. por um período de seis meses em dois hospitais americanos de cuidados terciários, encontrou uma associação entre EAM e aumento de 2,2 dias de internação hospitalar e um acréscimo de U\$ 3244 nos custos médios de cada internação [8]. Dependendo do tamanho do hospital, os custos anuais resultantes de EAM são estimados em \$ 5,6 milhões por hospital [9].

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi realizado em 2002 um estudo para avaliar a adequação do uso de vancomicina. O estudo acompanhou 145 prescrições e mostrou uma prevalência de 12,41% de reações adversas à vancomicina, entre outros resultados (Apêndice I).

A vancomicina é um antibiótico do grupo dos glicopeptídeos cujo uso pode resultar em eventos leves relacionados com a infusão até mesmo perda de função renal. Em vários estudos, como no conduzido por Clasen et al. a vancomicina foi um dos medicamentos associados a reação adversa. No estudo aqui proposto, a vancomicina será utilizada como indicador de RAM para avaliar incidência antes e após a implantação de medidas para prevenir reações adversas [10].

Transcendência:

Eventos adversos resultam em diferentes conseqüências aos pacientes, desde reação alérgica até morte. No estudo conduzido de Thomas EJ et al., os autores estimaram que 9,7% dos EAM causam incapacidade permanente [11]. Outros estudos

estimaram que o risco de morrer em pacientes expostos a EAM é duas vezes maior do que os pacientes não expostos [10].

No estudo de Bates et al., a análise quantitativa dos resultados, demonstrou que, de todos os EAM, 30% foram julgados como sérios 12% colocaram a vida em risco e 1% foram fatais. Analgésicos (28%) e sedativos (10%) estavam mais associados a eventos preveníveis. Complicações neurológicas como confusão, delírio, sedação excessiva, constituíram-se de 18% dos EAM. Hipertensão foi à complicação cardiovascular mais freqüente entre todos relacionados ao sistema cardiovascular (18%) [8].

Vulnerabilidade:

Novas e efetivas terapias médicas estão constantemente sendo desenvolvidas. Entretanto, este desenvolvimento impacta diretamente nos custos da assistência à saúde.

Promover a melhor qualidade da assistência a custos menores é um desafio atualmente. Eventos adversos representam um importante aspecto da qualidade do cuidado e estes eventos são freqüentes e onerosos. O potencial impacto negativo que os eventos adversos trazem aos pacientes também são motivos de estudos. Um estudo conduzido no *Department of Veteram Affairs*, associou este impacto negativo com maior tempo de hospitalização, mais visitas médicas e maior número de medicamentos prescritos e maiores custos [2].

A vigilância dos efeitos dos fármacos, visando fomentar a utilização segura dos medicamentos pode fundamentar-se em métodos epidemiológicos como os utilizados na Farmacoepidemiologia. A Farmacoepidemiologia aplica os conhecimentos e raciocínio epidemiológico para o estudo dos efeitos, positivos ou negativos, do uso de fármacos em grupos de populações.

Neste estudo será avaliado o impacto da implantação do monitoramento de RAM, para os pacientes, considerando o custo desta atividade, a economia gerada pelos eventos evitados e variação das taxas de incidência de RAM.

3 - Questão de Pesquisa:

Qual a incidência de reação adversa em pacientes internados no HCPA antes e após a implantação do Programa de Farmacovigilância?

Quanto custa à instituição uma reação adversa?

As medidas implantadas foram efetivas em prevenir RAM?

4 - Objetivo Geral:

Objetivo geral deste estudo consiste em avaliar o impacto da implantação do Programa de Farmacovigilância na incidência de RAM dos pacientes internados no HCPA, tendo como objetivos específicos:

-avaliar o custo de uma atividade de monitoramento de reações adversas.

-avaliar as reações adversas oriundas de falha no processo de medicação, tomando-se a vancomicina como indicador.

-analisar os benefícios advindos de implantação do Programa de Farmacovigilância para os pacientes hospitalizados.

5 – Hipóteses:

Hipótese nula:

Não existe diferença na incidência de reações adversas a medicação antes e após a implantação do Programa de Farmacovigilância.

Hipótese alternativa:

- Existe uma diminuição na incidência de RAM após a implantação do Programa
- RAM estão relacionados com o aumento dos custos de interação e na média de permanência dos pacientes internados.

6 – Material e Método:

✓ Delineamento:

O modelo investigacional a ser aplicado é o de um estudo de coorte. Serão considerados dois tempos de observação: uma coorte que avaliou a incidência de RAM antes da implantação do programa e outra que avaliará a incidência após a implantação do programa.

✓ População alvo:

Pacientes em tratamento com o medicamento vancomicina internados no HCPA

✓ Local de Pesquisa:

Será utilizado como local do estudo o Hospital Clínicas de Porto Alegre que implantou em 2002 o Programa de Farmacovigilância com o objetivo de detectar, avaliar, monitorar e prevenir eventos adversos, promovendo o uso seguro de medicamentos. O HCPA possui 735 leitos, quatro farmacêuticos envolvidos na atividade de vigilância farmacológica nas áreas de atendimento a pacientes definidos pelo Programa como críticos. A definição de pacientes críticos neste contexto compreende os pacientes internados no Centro de Terapia Intensiva, adulto e pediátrico, bem como as alas de internação pediátricas.

✓ Tamanho da amostra:

Para comparar a incidência de reações adversas a vancomicina antes e após o programa, considerando que no estudo anterior encontrou-se uma taxa em torno de 15% de reações adversas envolvendo o uso de vancomicina, o número de pacientes necessários será de 148 pacientes antes e 594 pacientes após a implantação do Programa de Farmacovigilância. Para estabelecer este tamanho da amostra foi considerado o

número de indivíduos já coletados em 2002, espera-se uma redução de 50% no efeito do programa, aceitou-se um poder de 70% e com uma relação maior de indivíduos a serem coletados em 2005 (1:4)

✓ Amostra:

Para comparar a incidência de reação adversa com o uso da vancomicina-medimento indicador serão considerados dois tempos de seguimento: um antes e outro após a implantação das medidas a serem avaliadas.

Os dados a cerca da incidência de reação adversa a vancomicina antes da implantação do Programa de Farmacovigilância serão provenientes de um estudo realizado na mesma instituição que acompanhou 145 pacientes em uso de vancomicina no período de junho a setembro de 2002.

Para observar a incidência de reação adversa a vancomicina após a implantação do Programa de Farmacovigilância, serão incluídas no estudo todas as prescrições de vancomicina de pacientes internados com os mesmos critérios de arrolamento do estudo inicial.

✓ Medidas:

Variável preditora:

- presença e ausência do monitoramento dos farmacêuticos do Programa de Farmacovigilância

Variável de desfecho:

- Reação Adversa a Vancomicina

✓ Instrumento de coleta de dados:

Apêndice II

✓ Método de avaliação das Reações Adversas:

Para avaliação das reações adversas a medicamentos será utilizado o Algoritmo de Naranjo para classificar a causalidade das RAMs (Anexo I).

✓ Avaliação de custos:

Os custos dos eventos adversos serão calculados através da metodologia disponível na Seção de Custos do hospital e os custos do Programa de Farmacovigilância através da metodologia ABC de análise de custos.

✓ Análise de dados:

A análise de dados será realizada no software SPSS versão 10.0.

Tabelas univariadas serão utilizadas para descrever o perfil da população e a frequência das categorias nas variáveis independentes.

Tabelas bivariadas serão utilizadas para verificar associação entre desfecho e fator. O teste de qui-quadrado será utilizado ao nível de 5% de significância.

A medida de associação será o risco relativo, expressando a razão entre a incidência das reações antes e após a implantação da Farmacovigilância. Os custos serão considerados por testes não-paramétricos para variáveis contínuas. Os resultados também serão expressos como o valor em R\$ por reação adversa evitada.

✓ Critérios de Exclusão:

Serão excluídos da amostra pacientes menores de dois meses de idade.

✓ Logística:

A equipe de trabalho será treinada para a coleta dos dados, sendo que o pesquisador responsável fará auditoria aleatória para garantir a qualidade das informações.

A equipe de trabalho acompanhará os pacientes em uso de vancomicina, fazendo os devidos registros na ficha de coleta de dados. Os dados coletados serão digitados no

✓ Orçamento:

<u>Material</u>	<u>Custos R\$</u>
<u>Papel 1000 folhas</u>	<u>24,00</u>
<u>Tinta para impressora</u>	<u>160,00</u>
<u>Disquete</u>	<u>20,00</u>
<u>Cópia xerox</u>	<u>10,00</u>
<u>Movimentação de prontuário</u>	<u>78,00</u>

Fonte de financiamento: será solicitado ao FIPE

✓ Referências bibliográficas:

[1] Institute for Safe Medication Practices –Preventing Medication Errors 1999.
Disponível na pág. <http://www.ismp.org/MSAarticles/WhitepaperBarCoding.htm>.

[2] Lamb R, David M. Studdert et all. Hospital Disclosure Practices: Results of a National Survey. Health Affairs 2002; 22: 73-83

[3] Bordet R, Gautier S, Le Louet H, Dupuis B, Caron J. Analysis of the direct cost of adverse drug reactions in hospitalised patients. European Journal Clinical Pharmacology 2001; 56:935-941.

[4] Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE et al. Nateru of preventable drug events in hospital: a literature review, American Journal Health-System Pharmacy 2003; 60:1750-1759.

[5] World Health Organization - WHO. Pharmacovigilance: the science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problems. WHO 2002. [acessado em 28 de julho de 2005].
Disponível: <http://www.who-umc.org/defs.html>.

[6] Leape LL. Error in Medicine. Journal American Medical Association 1994; 272: 1851-1857.

[7] -Behrns KE. Patient Safety: Methods to Assess Risk and Improve Outcomes. American College of Surgeons 88 th Clinical Congress. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewprogram/2076>.

[8] Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, Samal SD, Sweitzer BJ, Leape LL. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. Journal American Medical Association 1997; 277:307-311.

[9] Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, Laffel G, Sweitzer BJ, Shea BF, Hallisey R et al. Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events. Implications for Prevention. ADE Prevention Study Group. Journal American Medical Association 1995; 274: 29.

[10] Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. Journal American Medical Association 1997; 277:301-306.

[11] Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR, et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. Medical Care 2000; 38: 261-71.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO I

Algoritmo de Naranjo – Escala de probabilidade de reação adversa a medicamentos (RAM)

Condições para definição de relação causal	Sim	Não	Não sab e
Existem relatos prévios sobre esta reação?	1	0	0
A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	2	-1	0
A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	1	0	0
A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	2	-1	0
Existem causas alternativas que poderiam ter causado esta reação?	-1	2	0

(até mesmo outros fármacos)			
A reação reapareceu com introdução de placebo?	-1	1	0
O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	1	0	0
A reação aumentou com dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	1	0	0
A RAM foi confirmada mediante alguma evidência objetiva	1	0	0
RESULTADO			

Tipo de relação de causalidade segundo a pontuação do algoritmo de Naranjo:

Somatório	Categoria
Maior ou igual a 9	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou menos	Duvidosa

APÊNDICE I

Resultados dos dados encontrados no estudo que avaliou a adequação do uso do medicamento vancomicina segundo critérios utilizados American Society of Health System Pharmacists, realizado em 2002 com 145 pacientes.

Tabela 1- Distribuição das variáveis na população do estudo e nos pacientes que apresentaram
RAM

Variáveis	Pacientes com RAM N=18		Pacientes sem RAM N=116	
Idade md (AIQ)	11 (6 – 41,6)		38 (14 – 61)	
Especialidade mais frequentes (%)*	Pediatria –	4 (36,4)	Oncologia Pediátrica	13 (15,7)
	Oncologia Pediátrica	3 (27,3)	Nefrologia	9 (10,8)
	Pneumologia	3 (27,3)	Hematologia	8 (9,6)
Medicamentos consumidos Média (DP)	13,36 (4,33)		15,79 (5,97)	
Sexo (%)	Masculino	8 (44,4)	Masculino	67 (57,8)
	Feminino	10 (55,6)	Feminino	49 (42,2)

* Três principais especialidades

APÊNDICE II

Ficha de Coleta de Dados

I. Dados do Paciente:

Nome do Paciente:	
Prontuário do Paciente:	
Sexo: () Feminino () Masculino	
Equipe Médica:	Unidade de Internação:
Diagnóstico principal:	Data Internação: ___/___/___
	Data Alta: ___/___/___
	Data início de tratamento: ___/___/___

II – Dados relacionados com a RAM:

Data início da RAM: ___/___/___	Tempo de duração: _____ dias
Medicamentos relacionados com a RAM:	
Classe de medicamentos envolvida:	
Sistema afetado:	
Tipo de RAM apresentada:	

III. Evolução:

1. ainda não recuperado Sim Não
2. recuperado sem seqüela Sim Não
3. recuperado com seqüela Sim Não
4. óbito Sim Não
5. evolução desconhecida Sim Não

IV. Conduta:

1. medicamento suspenso com melhora Sim Não
2. medicamento suspenso sem melhora Sim Não
3. alteração da posologia Sim Não
4. continuou a medicação Sim Não
5. necessitou tratamento específico Sim Não
 - Se sim qual? _____

V. Demais dados da prescrição:

Número de medicamentos prescritos aos pacientes: _____

Medicamentos prescritos e dose:

Medicamento	Dose	Início	Término	Custo

VI. Causalidade da RAM:

1. possível
2. provável
3. duvidosa
4. definida