



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Beatriz Barbosa Vilar

**Análise temporal do indicador de segurança do paciente:** farmacovigilância de reações adversas a medicamentos potencialmente perigosos de um Hospital Universitário.

Florianópolis

2023

Beatriz Barbosa Vilar

**Análise temporal do indicador de segurança do paciente:** farmacovigilância de reações adversas a medicamentos potencialmente perigosos de um Hospital Universitário.

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Filipe Carvalho Matheus.  
Coorientadora: Ms. Isabel Machado Canabarro.

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra. [Elemento obrigatório.]

[Insira neste espaço a ficha de identificação da obra.]

[A ficha é elaborada pelo(a) autor(a) no seguinte link:  
<http://portalbu.ufsc.br/ficha>]

Beatriz Barbosa Vilar

**Análise temporal do indicador de segurança do paciente:** farmacovigilância de reações adversas a medicamentos potencialmente perigosos de um Hospital Universitário.

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 29 de junho de 2023.

Insira neste espaço  
a assinatura

Coordenação do Curso

**Banca examinadora**

Insira neste espaço  
a assinatura

Prof. Dr. Filipe Carvalho Matheus  
Orientador(a)

Insira neste espaço  
a assinatura

Prof. Dr. Norberto Rech Bonetti  
UFSC

Insira neste espaço  
a assinatura

Prof.(a) Dr.(a) Marina Raijche Mattozo Rover  
UFSC

Florianópolis, 2023.

Dedico este trabalho às pessoas que sempre apoiaram minhas decisões e que de alguma forma contribuíram com a realização dos meus sonhos. Minha mãe Maria, meu pai Paulo e meu irmão Edson.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais, Maria Barbosa e Paulo Edson por sempre me apoiarem, da forma que possível, e por me incentivaram a cursar o ensino superior, a realização do sonho é minha e de vocês também. Ao meu irmão, Edson Vilar, que de todas as formas possíveis me incentivou a resistir e permanecer mesmo quando achei que não conseguiria e à minha avó materna, Elita Maria, que sempre demonstrou empatia e preocupação ao longo desses anos longe de casa, a vocês o meu muito obrigada.

Agradeço aos meus amigos do curso de Farmácia UFSC, em especial, à Gláucia Ramos, Julia Acioli, Elizabeth Soethe, Geovana Daniel, Julia Ramos, Natalia Koehler e ao Douglas, por serem meu ombro amigo ao longo desse tempo, e por auxiliarem nos momentos de desânimo, no apoio às provas, nas atividades, na idas ao RU, conversas, vocês tornaram a faculdade mais leve. E a minha companheira de casa de longos anos, Leticia Lis, obrigada pelas conversas, risadas e companheirismo. Ao meu companheiro Guilherme Felipe, que esteve ao meu lado quase em todo tempo da graduação, que me acalmou e tranquilizou nos momentos de estresse e mostrou que tudo era possível.

Aos profissionais de saúde, médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, farmacêuticos e fisioterapeutas, que conheci ao longo da graduação, nos estágios, nos projetos de extensão e afins os quais eu aprendi a admirar e que me repassaram seus conhecimentos, meu muito obrigada.

Ao meu orientador, Professor Filipe Carvalho Matheus, primeiramente, pela oportunidade de ser aluna de Iniciação científica em um projeto que adorei realizar, pelas aulas inspiradoras e por todo auxílio na escrita e desenvolvimento do projeto, muito obrigada.

A minha coorientadora, Isabel Machado Canabarro, por todos ensinamentos, e ajuda ao longo desse ano, que é um exemplo e inspiração de profissional, e que se tornou uma amiga ao longo do caminho, muito obrigada.

E por fim, a Universidade Federal de Santa Catarina, que possui excelência de ensino e que sempre seja pública, gratuita e de qualidade.

## RESUMO

O tema segurança do paciente ganhou relevância mundial a partir de relatórios que divulgaram a quantidade de pacientes que morrem a cada ano vítimas de eventos adversos assistenciais (EAs). A farmacovigilância é a ciência que detecta, avalia e previne esses eventos adversos ou outros possíveis problemas relacionados ao uso de medicamentos (PRMs), baseado na notificação espontânea. Nesse contexto, os medicamentos potencialmente perigosos (MPPs) são aqueles que possuem um risco aumentado de causar algum dano ao paciente em decorrência do seu processo de utilização e as reações adversas medicamentosas (RAMs) são respostas danosas não intencionais causadas ao paciente em decorrência do uso do medicamento em doses normalmente utilizadas para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças. Tendo em vista o risco aumentado dos MPPs causarem dano ao paciente é pertinente monitorar e identificar as RAMs causadas pelos mesmos visto seu impacto na assistência hospitalar. O presente estudo possui como objetivo analisar temporalmente o indicador de segurança do paciente relacionado a farmacovigilância de reações adversas aos medicamentos potencialmente perigosos. É um estudo transversal, observacional, de abordagem descritiva e quantitativa, realizado mediante a análise dos dados secundários das notificações espontâneas relacionados à reações adversas aos medicamentos potencialmente perigosos padronizados, registradas no aplicativo Vigihosp do Hospital Universitário Ernani Polydoro São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina HU-UFSC/Ebserh, no município de Florianópolis, no período de 01 de maio de 2022 à 01 de abril de 2023. Foram recebidas pela Unidade de Gestão da Qualidade e Segurança do Paciente (UGQSP) 18 notificações relacionadas às reações adversas aos MPPs. O mês com maior número de notificações foi o mês de outubro (n=5), os meses de junho, agosto, setembro e dezembro não houve registros de notificações. O medicamento mais associado às RAMs foi o Rituximabe (n=8), seguido pelo Docetaxel e Morfina (n=3 em cada). 66,7% dos medicamentos potencialmente perigosos envolvidos em RAMs são classificados como antineoplásicos e imunomoduladores e 33,3% correspondiam aos opióides. Quanto ao mecanismo das reações, de acordo com os critérios de Rawlins e Thompson, dos 50 sinais/sintomas contabilizados dos medicamentos, apenas 4 foram classificados em tipo B “reação idiossincrática”, e os outros sinais e sintomas como tipo A “efeito exagerado” e quanto a avaliação da relação causal das reações, conforme o algoritmo de Naranjo 77,8% (n=14) das notificações foram classificadas com provável causa, 16,7% (n=3) com possível causa e 5,5% (n=1) com causa definida e conforme a análise da OMS pelo retorno do Vigimed foram classificadas como provável causa em 83,4% (n=15), 5,5% (n=1) como definida causa e 11,1% das notificações registradas (n=2) não foram localizadas no Sistema. Na análise das notificações foram elencados os principais medicamentos envolvidos nas RAMs e foi verificada uma boa concordância entre os critérios de avaliação de causalidade entre o algoritmo de Naranjo e o utilizado pela OMS.

**Palavras-chave:** Segurança do paciente, Medicamentos potencialmente perigosos, Reações adversas a medicamentos.

## ABSTRACT

The topic of patient safety gained worldwide relevance from reports that disclosed the number of patients who die each year as a result of adverse healthcare events (AEs). Pharmacovigilance is the science that detects, evaluates and prevents these adverse events or other possible problems related to the use of drugs, based on spontaneous reporting. In this context, potentially dangerous drugs (MPPs) are those that have an increased risk of causing harm to the patient as a result of their use process, and adverse drug reactions (ADRs) are unintentional harmful responses caused to the patient as a result of their use. of the medicine in doses normally used for prophylaxis, diagnosis and treatment of diseases. In view of the increased risk of MPPs causing harm to the patient, it is pertinent to monitor and identify the ADRs caused by them, given their impact on hospital care. The present study aims to analyze temporally the patient safety indicator related to pharmacovigilance of adverse reactions to potentially dangerous drugs. It is a cross-sectional, observational study, with a descriptive and quantitative approach, carried out through the analysis of secondary data from spontaneous reports related to adverse reactions to standardized potentially dangerous drugs, registered in the Vigihosp application of the University Hospital Ernani Polydoro São Thiago of the Federal University of Santa Catarina HU-UFSC/Ebserh, in the city of Florianópolis, from May 1, 2022 to April 1, 2023. The Quality Management and Patient Safety Unit (UGQSP) received 18 notifications related to adverse reactions to MPPs. The month with the highest number of notifications was the month of October (n=5), the months of June, August, September and December there were no records of notifications. The drug most associated with ADRs was Rituximab (n=8), followed by Docetaxel and Morphine (n=3 in each). 66.7% of potentially dangerous drugs involved in RAMS are classified as antineoplastics and immunomodulators and 33.3% corresponded to opioids. As for the mechanism of reactions, according to the criteria of Rawlins and Thompson, of the 50 signs/symptoms recorded for the drugs, only 4 were classified as type B "idiosyncratic reaction", and the other signs and symptoms as type A "exaggerated effect". and regarding the evaluation of the causal relationship of the reactions, according to the Naranjo algorithm, 77.8% (n=14) of the notifications were classified with a probable cause, 16.7% (n=3) with a possible cause and 5.5% (n=1) with defined cause and according to the WHO analysis by the return of Vigimed were classified as probable cause in 83.4% (n=15), 5.5% (n=1) as definite cause and 11.1% of the registered notifications (n=2) were not found in the System. In the analysis of the notifications, the main drugs involved in the ADRs were listed and good agreement was verified between the causality assessment criteria between the Naranjo algorithm and the one used by the WHO.

**Keywords:** Patient safety, Potentially dangerous drugs, Adverse drug reactions.

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1</b> - Linha do tempo da Rede Sentinela  | 18 |
| <b>Figura 2</b> - Homepage sistema Vigimed - ANVISA   | 20 |
| <b>Figura 3</b> -Campanha relacionada ao Dia Mundial da Segurança do Paciente promovida pela UGQSP 2022   | 35 |
| <b>Figura 4</b> - Distribuição absoluta dos medicamentos potencialmente perigosos notificados envolvidos em reações adversas, no período de maio/2022 a maio/2023, por meio do Aplicativo Vigihosp. | 37 |

## LISTA DE QUADROS

|   |    |
|---|----|
| <b>Quadro 1</b> - Lista de Medicamentos Potencialmente Perigosos de Uso no HU-UFSC/Ebserh (2023)  | 23 |
| <b>Quadro 2</b> - Classificação ATC dos medicamentos potencialmente perigosos notificados envolvidos em reações adversas, no período de maio/2022 a maio/2023, por meio do Aplicativo Vigihosp. | 38 |
| <b>Quadro 3</b> - Sinais/sintomas apresentados pelos pacientes, medicamentos e classificação quanto ao mecanismo das RAMs.  | 41 |
| <b>Quadro 4</b> - Classificação da causalidade das reações, variáveis não respondidas e análise da causalidade do VIGIMED.  | 44 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|          |  |
|----------|--|
| ANVISA   | Agência Nacional de Vigilância Sanitária Sanitária           |
| AC-T     | Adriamicina/Doxorrubicina Ciclofosfamida e Taxano            |
| AMB      | Associação Médica Brasileira                                 |
| ATC      | Classificação anatômica terapêutica                          |
| CD20     |  |
| CFT      | Comissão de Farmácia e Terapêutica                           |
| EA       | Evento adverso   |
| EAM      | Evento adverso ao medicamento                                |
| EBSERH   | Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares                  |
| EUA      | Estados Unidos da América                                    |
| HU       | Hospital Universitário                                       |
| IOM      | Instituto de medicina  |
| ISMP     | Instituto de práticas segura de medicação                    |
| JCI      | Comissão conjunta internacional                              |
| LDGCB    | Linfoma Difuso de Grandes Células B                          |
| LF       | Linfoma Folicular  |
| LLC      | Leucemia Linfocítica Crônica                                 |
| MISP     | Metas Internacionais de Segurança do Paciente                |
| MPP      | Medicamentos potencialmente perigosos                        |
| MS       | Ministério da Saúde  |
| NOTIVISA | Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária |
| OMS      | Organização Mundial da Saúde                                 |
| PNSP     | Programa Nacional de Segurança do Paciente                   |
| PRM      | Problemas relacionados ao uso de medicamentos                |
| RAM      | Reação adversa medicamentosa                                 |
| RDC      | Resolução da Diretoria Colegiada                             |
| RTX      | Rituximabe   |
| UFSC     | Universidade Federal de Santa Catarina                       |
| UGQSP    | Unidade de Gestão da Qualidade e Segurança do Paciente       |
| UGRA     | Unidade de Gestão de Riscos Assistenciais                    |

|          |  |
|----------|--|
| UMC      | <i>Uppsala Monitoring Centre</i>   |
| UTI      | Unidade de Terapia Intensiva   |
| VIGIHOSP | Aplicativo de Gestão de Riscos Assistenciais   |
| VIGIMED  | Sistema de notificação de eventos adversos no uso de medicamentos e vacinas utilizados pela Anvisa |
| VIGIPOS  | Vigilância Sanitária Pós-Comercialização   |

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b>                       | <b>14</b> |
| 1.1 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS | 20        |
| 1.2 REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS         | 23        |
| <b>2. JUSTIFICATIVA</b>                   | <b>28</b> |
| <b>3. OBJETIVOS</b>                       | <b>29</b> |
| 3.1 OBJETIVO GERAL                        | 29        |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS                 | 29        |
| <b>4. METODOLOGIA</b>                     | <b>30</b> |
| 4.1 DELINEAMENTO DE ESTUDO                | 30        |
| 4.2 LOCAL DE ESTUDO                       | 30        |
| 4.3 OBTENÇÃO DE DADOS                     | 31        |
| 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO      | 32        |
| 4.5 ASPECTOS ÉTICOS                       | 32        |
| <b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>          | <b>33</b> |
| <b>6. CONCLUSÃO</b>                       | <b>48</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                        | <b>50</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

O tema segurança do paciente ganhou relevância mundial a partir da divulgação do relatório *To Err is Human*, do *American Institute of Medicine* (IOM), o qual descreve erros relacionados à assistência à saúde. O relatório informa que cerca de 100.000 pessoas nos Estados Unidos (EUA) morrem a cada ano vítimas de eventos adversos (EAs) assistenciais, observando que a ocorrência desses eventos também apresenta uma séria perda econômica para as unidades de saúde, tornando - se assim, um marco histórico em relação à gravidade dos eventos adversos associados aos cuidados de saúde (BRASIL, 2014a).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece que os eventos adversos assistenciais constituem um problema de saúde pública e que são motivo de preocupação há muitos anos (OMS, 2011). A gravidade e o impacto social alarmantes desses eventos relacionados à assistência à saúde são de tamanha grandeza que alertou os sistemas de saúde em todo o mundo, provocando uma ampla mobilização dos órgãos governamentais e não governamentais para o controle e prevenção dessas ocorrências, inclusive no Brasil. (COUTO *et al.*, 2017; OMS, 2011).

No âmbito global, preocupada com a situação, em 2004 a OMS juntamente com a *Joint Commission International* (JCI) criou a Aliança Mundial para a Segurança do Paciente, com o objetivo de organizar as definições e conceitos sobre segurança do paciente, e na busca por medidas de redução dos riscos e de mitigar os eventos adversos (BRASIL, 2014a). A partir de análises, buscou-se soluções para a promoção de melhorias específicas, e então foi lançada às seis Metas Internacionais de Segurança do Paciente (MISP) (EBSERH, 2021).

As metas procuram reunir estratégias para situações com riscos mais elevados que podem levar a danos ao paciente, sendo elas:

- 1 – Identificar o paciente corretamente;
- 2- Melhorar a eficácia da comunicação;
- 3 – Melhorar a segurança dos medicamentos de alta vigilância;
- 4 – Assegurar cirurgias com local de intervenção correto, procedimento correto e paciente correto;
- 5 – Reduzir o risco de infecções associadas a cuidados de saúde e
- 6 – Reduzir o risco de danos aos pacientes resultantes de quedas (EBSERH, 2021).

Segundo Viana (2011) o objetivo das MISPs é obter padrões elevados de qualidade na assistência, por meio de iniciativas que propiciem o seu desenvolvimento, como aquelas que são direcionadas a competências profissionais, mudanças comportamentais, mobilização gerencial, inovações estruturais e tecnológicas, além da melhoria permanente e contínua do atendimento (VIANA *et al.*, 2011).

Neste contexto, o Ministério da Saúde desenvolveu o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP) por meio da Portaria MS/GM nº529, de 1º de abril de 2013 com o objetivo geral de promover a elegibilidade dos cuidados de saúde em todos os estabelecimentos de saúde no território nacional (BRASIL, 2014a; FURINI; NUNES; DALLORA, 2019). E institui ações para a promoção da Segurança do Paciente e para melhoria da qualidade nos serviços de saúde através da publicação da Resolução da Diretoria Colegiada nº36, de 25 de julho de 2013 (RDC 36/2013).

De acordo com as diretrizes do PNSP a assistência em saúde tem como objetivo a prevenção e a intervenção em caso de evento adverso ou algum dano que seja resultado do processo de cuidado, a precaução e intervenção são realizadas através da identificação, análise e gestão de riscos de incidentes que estão relacionados com o paciente. É prioridade do programa a melhoria da segurança, que depende dos profissionais de saúde e seu entendimento de como a segurança está relacionada à interação de vários componentes, na qual não reside num indivíduo, dispositivo ou departamento (OMS, 2011; FURINI, 2019).

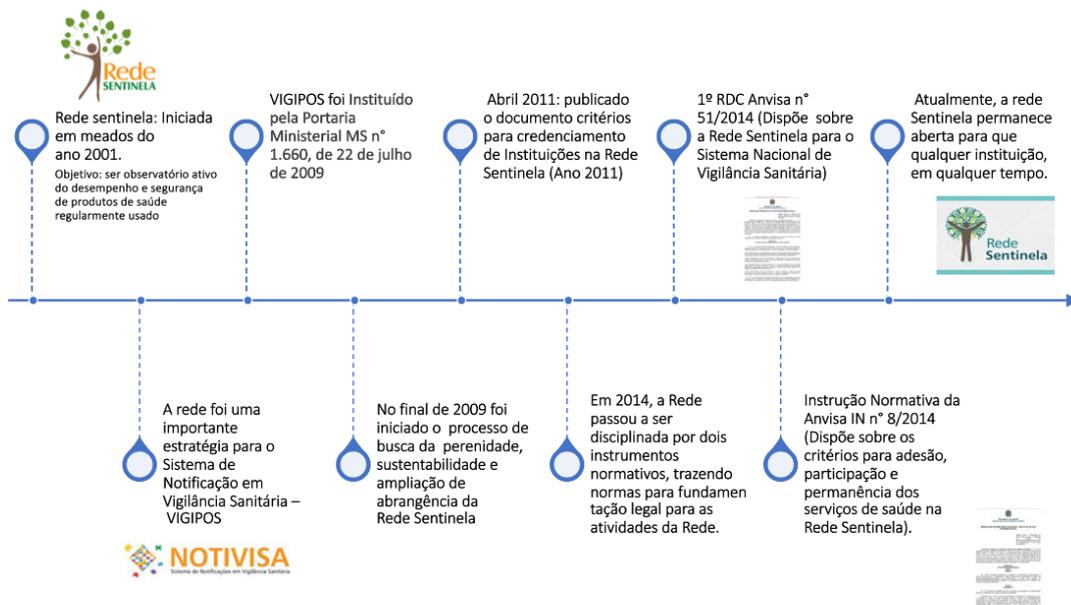
A OMS definiu o conceito de erro baseado nos trabalhos de James Reason, em que o autor afirma “Errar é humano, mas há mecanismos para evitar o erro e mitigar os eventos adversos” partindo do princípio que anular falhas humanas e técnicas é impossível, mas que é possível reduzir ao mínimo possível, esses eventos indesejáveis (BRASIL, 2014a, p.17). Baseado nesse conceito, o PNSP pode contribuir com a informação, organização e articulação desses mecanismos, mas relata que é necessário um ambiente favorável e disponível à mudanças. (BRASIL, 2014a).

É atribuição das instituições de saúde implementar sistemas operacionais e processos que possam reduzir a probabilidade de erros, construindo barreiras e evitando assim que a falha atinja o paciente e cause danos (OMS, 2011). Entre as estratégias específicas no campo da segurança do paciente, uma delas é a Rede

Sentinela, que foi criada em 2001, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e implantada em 2002, a qual se constitui de instituições que trabalham com gerenciamento de risco, sobre três pilares: busca ativa de eventos adversos, notificação de eventos adversos e uso racional das tecnologias utilizadas na atenção à saúde, cujo objetivo é identificar, avaliar, tratar, monitorar e comunicar os riscos decorrentes do uso desses produtos (BRASIL, 2008; BRASIL, 2014b).

A Rede Sentinela tornou-se uma estratégia importante para o Sistema de Investigação em Vigilância Sanitária Pós-Comercialização (VIGIPOS), instituído pela Portaria Ministerial MS nº 1660, de 22 de julho de 2009, com o objetivo de ser um observatório ativo do desempenho e segurança de produtos de saúde regularmente usados. Tem como propósito, que a Rede continue a se aprimorar e se consolidar como uma referência para o VIGIPOS e, ganhar qualidade e revisão nos processos de trabalho de vigilância e gestão de risco (ANVISA, 2020).

Figura 1 - Linha do tempo da Rede Sentinela



Fonte: elaborado pela autora a partir dos dados da Anvisa, 2023.

A farmacovigilância é definida como a ciência com atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros possíveis PRMs (OMS, 2011). O objetivo da farmacovigilância é a garantia de que os benefícios relacionados ao uso dos produtos registrados sejam maiores do que os riscos por eles causados, sendo competência da mesma, à identificação,

avaliação, e monitoramento da ocorrência de eventos adversos relacionados à medicamentos utilizados pela população após o registro (ANVISA, 2022).

O farmacêutico é o profissional associado às responsabilidades da farmacovigilância, e tem como objetivo alcançar resultados definidos, buscando a melhoria da qualidade de vida do usuário, devido ao maior conhecimento em relação aos medicamentos e melhor comunicação entre a equipe de saúde, contribuindo para a identificação e avaliação dos efeitos, sendo eles, agudos ou crônicos, do risco do uso dos tratamentos farmacológicos, tanto em conjunto na população ou em grupos de pacientes expostos a tratamentos específicos, de forma sistemática, contínua e documentada (GOMES; LIMA; REIS, 2019; BRASIL, 2002).

Em relação aos eventos adversos associados a medicamentos, a Anvisa considera que o termo refere-se aos casos em que existe uma suspeita de que o dano sofrido pelo paciente ou usuário tenha ocorrido após a utilização de um medicamento (ANVISA, 2007a).

De acordo a Anvisa, (p.2, 2007a)

Tal termo é utilizado de uma maneira mais ampla em relação ao consenso adotado pela literatura internacional sobre farmacovigilância, devido à variedade de produtos, motivos a serem notificados e à necessidade de se estabelecer um padrão a todos esses tipos de produto. Assim, para a Organização Mundial de Saúde (OMS), o EA é qualquer ocorrência médica indesejável que ocorra com um paciente que tenha recebido um produto farmacêutico e que não necessariamente tenha relação causal estabelecida com este tratamento. Um evento adverso inclui qualquer sinal desfavorável e não intencional (achados laboratoriais anormais, por exemplo), sintomas, ou doença temporariamente associada com o uso do medicamento, relacionado ou não a este produto.

A notificação dos eventos adversos é imprescindível para a segurança do paciente, pois é uma forma dos profissionais relatarem os incidentes, e/ou eventos adversos em saúde. A análise dessas notificações permite a aprendizagem organizacional, possibilitando que as causas sejam identificadas e evitadas ao mínimo possível, a partir da revisão e melhoria dos processos de trabalho e assistências (DOHERTY, STAVROPOULOU, TOSEY, 2015; GOTTEMS *et al.*, 2016).

De acordo com a RDC nº 36 de 25 de julho de 2013, às informações provenientes das notificações que são encaminhadas à Anvisa, são realizadas por meio do Notivisa, que é um Sistema de Informações em Vigilância Sanitária (BRASIL, 2013b). Desde 2020 o Notivisa está sendo gradualmente substituído pelo VigiMed, que é um sistema de notificação de eventos adversos relacionados a medicamentos e a vacinas (BRASIL, 2020). O Programa Notivisa 1.0 disponível nesta denominação na Internet continua ativo, é um sistema informatizado, previsto pela Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009, do Ministério da Saúde, para recebimento de notificação de suspeitas de desvios da qualidade de medicamentos, entre outros produtos para a saúde, que pode ser notificado por profissionais de saúde cadastrados no sistema (ANVISA, 2020).

Existe também o Sistema *Vigiflow*, onde, por meio do VigiMed, este sistema é utilizado OMS para recebimento de notificações de RAMs e que visa organizar melhor o fluxo das notificações, possibilitando a criação de relatórios mais precisos sobre RAMs, assim contribuindo para o monitoramento da segurança de medicamentos em nível mundial (MORAES, 2003). Em dezembro de 2018 esse sistema foi implementado no Brasil para o recebimento de notificações provenientes de eventos adversos aos medicamentos e às vacinas. (ANVISA, 2020).

Figura 2 - *Homepage* sistema Vigimed - ANVISA



Fonte: ANVISA, 2023.

A implementação do 'VigiMed Empresas' faz parte da implementação do novo marco regulatório da farmacovigilância. Após a publicação pela Anvisa do Edital de Chamamento 13/20 no Diário Oficial da Federação em 09 de novembro de 2020, que visa coletar dados da indústria farmacêutica para registro no 'VigiMed Empresas', as autoridades de farmacovigilância entram em contato com os titulares para confirmar, esclarecer ou complementar informações decorrentes de EAs relacionados a medicamentos e vacinas (BRASIL, 2020).

Outra ferramenta importante na gestão de riscos é o aplicativo Vigi Hosp, uma ferramenta voltada para qualidade e segurança do paciente, que centraliza as notificações sobre incidentes ou queixas sobre fatos ocorridos nas dependências internas dos Hospitais Universitários, gerenciados pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh). O objetivo do aplicativo Vigi Hosp é agilizar ao Serviço de Qualidade Hospitalar, a ciência de problemas e ou situações ocorridas nos hospitais, dessa forma, auxiliando e agilizando a tomada de decisões e ações para a melhoria da qualidade dos serviços prestados aos pacientes (EBSERH, 2021).

O Vigi Hosp é disponível para qualquer pessoa e profissional que deseja fazer uma notificação relacionada a problemas em artigos médico-hospitalares, cirurgias, doenças e agravos de notificação compulsória, equipamentos médico-hospitalares, extubação acidental, flebite, identificação do paciente, infecções relacionadas à assistência à saúde, kits e reagentes para diagnóstico, lesões de pele, medicamentos, perda de cateter, queda, entre outras, o sigilo do notificador pode ser resguardado (EBSERH, 2016).

Conforme organograma Ebserh, a Unidade de gestão da Qualidade e Segurança do Paciente (UGQSP) é a responsável pelas investigações das notificações registradas no aplicativo Vigi Hosp, no caso da análise de notificações referentes à RAMs, os analisadores da Unidade realizam a busca de informações e a investigação dos dados, interfaceando e registrando os dados da notificação para o sistema VigiMed, o qual posteriormente trará uma devolutiva à cerca das avaliações de causalidade da reação adversa, como também fornecerá ao notificador o retorno da notificação registrada, após consideração de entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, com o observações como: reação esperada, descrita em bula, entre outras (ANVISA, 2019; EBSEH, 2016).

## 1.1 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS

Os medicamentos potencialmente perigosos (MPP), ou também chamados de alto risco ou alta vigilância (ISMP, 2019; FREITAS, 2020), são “aqueles que possuem risco aumentado de provocar danos significativos ao paciente em decorrência de uma falha no processo de utilização”. Os medicamentos de alta vigilância apresentam riscos elevados, que podem resultar em eventos adversos aos pacientes, e levá-los a óbito, quando administrados de forma incorreta ou a partir de algum erro de medicação (BOHOMOL, 2014).

“Medicamentos de alto risco tiveram origem a partir de erros de medicação” (ZAPAROLLI, 2010). Esses erros de medicação podem estar relacionados a diversos fatores, como a falta de identificação adequada de medicamentos com nomes semelhantes, armazenamento, rotulagem, advertências nas prescrições médicas e, principalmente, a falta de conhecimento dos farmacêuticos e auxiliares de farmácia (que realizam a dispensação desses medicamentos), bem como enfermeiros e técnicos de enfermagem (que administram medicamentos aos pacientes), não excluindo médicos, dentistas e outros profissionais de saúde, que também devem compreender a importância de tais medicamentos (BOHOMOL *et al.*, 2009).

Situações como a falta de conhecimento em relação à medicação a ser administrada, informações básicas sobre o próprio paciente, ou até mesmo condições em que os profissionais atuam, acabam sendo mais susceptíveis ao erro (SANTOS *et al.*, 2007). Em um estudo realizado no Rio Grande do Sul, em que avaliava o conhecimento dos profissionais de enfermagem sobre os medicamentos de alta vigilância trouxe informações alarmantes, foi concluído que apenas um em cada 10 profissionais apresentaram score acima de 90 pontos sobre o conhecimento referente aos MPPs, o que sugere uma situação de vulnerabilidade na prática assistencial na UTI envolvendo os medicamentos de alta vigilância (PEREIRA *et al.*, 2021).

Os medicamentos de alto risco, e os outros medicamentos das instituições são estabelecidos a partir de um processo de padronização, em que cada hospital possui uma comissão de padronização de medicamentos, responsável pela avaliação e definição de quais medicamentos serão utilizados na instituição, de

acordo com os critérios de efetividade, segurança e custo (GONÇALVES, 2006). A Comissão de padronização de medicamentos, conhecida também como CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica, é um órgão colegiado, consultivo e deliberativo criado para auxiliar o processo de assistência à saúde no esforço de conter o aumento da resistência antimicrobiana e adequar o uso de medicamentos para reduzir o número de RAMs.

A comissão pode também ser classificada como um recurso essencial para a eficiência na utilização dos recursos da saúde (CIPRIANO, 2011). Os comitês de padronização geralmente são compostos por profissionais de diversas áreas da saúde, como médicos de diversas especialidades, enfermeiros, nutricionistas, farmacêuticos e outros profissionais que entendem as necessidades da instituição hospitalar (SIMONETTI, 2007).

Os hospitais e instituições possuem uma relação individual de medicamentos considerados de alta vigilância, as quais se baseiam na lista disponibilizada pelo *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP), denominada como Medicamentos Potencialmente Perigosos em Hospitais. O ISMP trata-se de uma instituição não governamental, regulatória e de acreditação, que tem como objetivo principal prevenir e orientar sobre erros de medicação (ISMP, 2018).

O Quadro 1, apresenta a lista dos medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar padronizados no HU-UFSC/Ebserh elaborada a partir da análise de 590 produtos para saúde padronizados pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do Hospital (EBSERH, 2023) e com base na lista do ISMP, no qual estão classificados pela classe terapêutica, a tabela está disponível somente na Intranet do HU-UFSC/Ebserh em gerenciador de documentos.

Quadro 1 - Lista de Medicamentos Potencialmente Perigosos de Uso no HU-UFSC/Ebserh (2023)

(contínua)

| <b>Classe Terapêutica/Medicamento</b> | <b>MPP HU-UFSC/Ebserh</b>  |
|---------------------------------------|--|
| Agonistas adrenérgicos endovenosos    | Clonidina, Dobutamina, Dopamina, Efedrina, Epinefrina, Metaraminol, Norepinefrina, Salbutamol e Terbutalina. |

Quadro 1 - Lista de Medicamentos Potencialmente Perigosos de Uso no  
HU-UFSC/Ebserh (2023)

(continuação)

| <b>Classe Terapêutica/Medicamento</b>   | <b>MPP HU-UFSC/Ebserh</b>  |
|---|--|
| Água estéril para injeção, inalação e irrigação em embalagens de 100 mL ou volume superior  | Água para injeção, frasco ou bolsa 500 mL IV.  |
| Analgésicos opioides endovenosos, transdérmicos e de uso oral (incluindo líquidos concentrados e formulações de liberação imediata ou prolongada) | Alfentanila, Codeína, Fentanila, Metadona, Morfina, Paracetamol+Codeína, Petidina, Remifentanila e Tramadol.   |
| Anestésicos gerais, inalatórios e endovenosos   | Bupivacaína, Dextrocetamina, Etomidato, Isoflurano, Mepivacaína, Propofol, Ropivacaína, Sevoflurano, Sufentanila e Tiopental.  |
| Anestésicos adrenérgicos endovenosos  | Esmolol, Tartarato de Metoprolol.  |
| Antiarrítmicos endovenosos  | Adenosina, Amiodarona, Lidocaína (uso endovenoso).   |
| Antineoplásicos de uso oral e parenteral  | Anagrelida, Bleomicina, Bortezomibe, Capecitabina, Carboplatina, Cetuximabe, Ciclofosfamida, Cisplatina, Citarabina, Cladribina, Clorambucila, Dacarbazina, Dasatinibe, Daunorrubicina, Docetaxel, Doxorubicina, Etoposídeo, Fludarabina, Fluoruracila, Gencitabina, Hidroxiuréia, Idarrubicina, Ifosfamida, Imatinibe, Irinotecano, Melfalana, Mercaptopurina, Metotrexato, Mitomicina, Mitoxantrona, Nilotinibe, Oxaliplatina, Paclitaxel, Pegaspargase, Pemetrexede, Rituximabe, Trastuzumabe, Tretinoína, Vimblastina, Vincristina, Vinorelbina. |
| Antitrombóticos de uso oral e parenteral  | Alteplase, Clopidogrel, Enoxaparina sódica, Heparina Sódica, Varfarina sódica.   |
| Bloqueadores neuromusculares  | Atracúrio, Cisatracúrio, Pancurônio, Rocurônio, Suxametônio.   |
| Cloreto de sódio hipertônico injetável com concentração maior que 0,9%  | Cloreto de sódio amp. 20% 10 mL IV.  |
| Glicose hipertônica com concentração maior ou igual a 20%   | Glicose amp. 25% 10 mL IV, Glicose amp. 50% 10 mL IV.  |
| Inotrópicos endovenosos   | Deslanosídeo, Milrinona.   |
| Insulina subcutânea e endovenosa  | Insulina humana NPH e Insulina humana regular.   |

Quadro 1 - Lista de Medicamentos Potencialmente Perigosos de Uso no  
HU-UFSC/Ebserh (2023)

(conclusão)

| Classe Terapêutica/Medicamento   | MPP HU-UFSC/Ebserh  |
|--|---|
| Medicamentos administrados por via epidural ou intratecal                                  | Anfotericina B, Anfotericina B complexo lipídico, Anfotericina B lipossomal, Bupivacaína + Glicose, Citarabina, Dexametasona, Droperidol, Metotrexato, Morfina, Polimixina B.   |
| Medicamentos na forma lipossomal e seus correspondentes medicamentos na forma convencional | Anfotericina B, Anfotericina B complexo lipídico, Anfotericina B lipossomal, Propofol.  |
| Sedativos endovenosos de ação moderada   | Dexmedetomidina, Diazepam, Fenobarbital, Midazolam.   |
| Soluções para diálise peritoneal e hemodiálise   | Concentrado para diálise peritoneal, Solução ácida para hemodiálise, Solução ácida para hemodiálise com glicose e Solução alcalina para hemodiálise.  |
| Soluções de nutrição parenteral  | Emulsão lipídica adulto e pediátrico, Nutrição parenteral adulto sem lipídeos (bolsa bicompartimentadas) para infusão, Nutrição parenteral com lipídeos (bolsa tricompartmentada) para infusão, Solução de aminoácidos adulto e pediátrico, Nutrição parenteral neonatal. |

Legenda: amp - ampola; mL- mililitros; mEq- miliequivalentes; UI- Unidades Internacionais

**Fonte:** Adaptado da Lista de medicamentos potencialmente perigosos (MPP) de uso no HU-UFSC/Ebserh (2023).

## 1.2 REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS

De acordo com a OMS as reações adversas (RAMs) são definidas como “toda resposta nociva e não intencional a um medicamento relacionada a qualquer dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças ou modificação de funções fisiológicas” (OMS, 2014). Pode ser entendida também como reação danosa e desagradável, causada por intercorrências relacionadas ao uso do medicamento, cuja identificação pode predizer o risco de administração futura, assegurando a prevenção e o tratamento específico, como, na determinação da alteração da dosagem ou interrupção do tratamento (EDWARDS; ARONSON, 2000).

As RAMs representam-se como a quarta causa de óbito nos Estados Unidos, estimando-se que cerca de 100.000 pessoas morrem nos hospitais a cada ano por

esse motivo (LAZAROU *et al.*, 1998). De forma geral, estudos internacionais relatam uma prevalência de 10% a 30% dessas reações durante a hospitalização. No Brasil, a epidemiologia sobre RAM durante a hospitalização é pouco investigada e os trabalhos publicados geralmente são limitados a hospitais de ensino (BASILE *et al.*, 2022). Em um estudo publicado no ano de 2000 foi identificada a ocorrência de 25,9% de reações em pacientes admitidos em um hospital terciário, sendo que 19,1% as reações foram a causa na admissão e 80,08% sucederam-se durante a permanência hospitalar (CAMARGO, 2005).

Para reduzir ou prevenir os efeitos nocivos manifestados pelo paciente, bem como melhorar as ações de saúde pública, é de extrema importância dispor de um sistema de farmacovigilância (OMS, 2004). O programa da OMS de Vigilância Internacional de Medicamentos, iniciou-se em 1968, com o objetivo de organizar os dados existentes em todo o mundo sobre as RAMs (OMS, 2004).

No ambiente hospitalar, o monitoramento das reações adversas a medicamentos possui o objetivo de aumentar a qualidade da assistência prestada, tal como, aumentar a segurança e reduzir custos. A colaboração da equipe multiprofissional nas notificações espontâneas de RAM tem de ser estimulada, além de ser complementada pela busca ativa (CAMARGO *et al.*, 2013).

As RAMs podem ser classificadas em diferentes critérios, quanto ao seu mecanismo de ação, sua frequência de ocorrência, quanto à causalidade e gravidade, e para essas classificações existem critérios e escalas que viabilizam o processo (LEITZE, 2021).

Rawlins e Thompson classificam as reações adversas em relação ao mecanismo e é mais aceita atualmente, em que agrupa quando o medicamento está sendo utilizado de acordo com sua indicação terapêutica, e sua respostas ao medicamento em reações do tipo A (farmacológica) e do tipo B (idiossincrática) (RAWLINS, THOMPSON; 1991).

As reações do tipo A decorrem de uma ação ou efeito farmacológico excessivo, e depende da dose empregada, após a administração de um medicamento em dose terapêutica habitual. São comuns, farmacologicamente previsíveis e podem ocorrer em qualquer indivíduo, com baixa taxa de letalidade, apesar de alta incidência e alto impacto na comunidade. Incluem reações decorrente por superdosagem relativa, citotoxicidade, interações medicamentosas e

características específicas da forma farmacêutica empregada, podem ser tratadas através de ajuste de doses ou substituição do fármaco (RAWLINS, THOMPSON; 1991).

As reações do tipo B se caracterizam por serem completamente inesperadas em relação às propriedades farmacológicas do medicamento administrado, sendo incomuns, independentes de dose, sucedendo-se apenas em indivíduos suscetíveis e frequentemente sendo observados no pós-registro. Incluem as reações de hipersensibilidade, idiossincrasia, intolerância e aquelas decorrentes de alterações na formulação farmacêutica, como decomposição de substância ativa e excipientes (RAWLINS, THOMPSON; 1991).

Gradativamente, essa classificação tem sido estendida e denominada por demais letras do alfabeto, incluindo tipo C (reações dependentes de dose e tempo), D (reações tardias), E (síndromes de retirada), e tipo F (reações que causam falhas terapêuticas) (ARONSON e FERNER, 2003).

Outra metodologia para classificação das RAMs quanto ao seu mecanismo foi proposta por Wills e Brown (1999) em que divide as reações em 9 categorias, em tipo A: reações dose-dependentes, tipo B: farmacologicamente previsíveis e desaparece com a retirada do agente causador, tipo C: determinadas pela propriedade química do medicamento e não por sua atividade farmacológica, tipo D: relacionadas ao sistema de liberação dos medicamentos ou excipientes, tipo E: reações de retirada, tipo F: reações geneticamente que ocorrem em paciente suscetíveis, tipo G: reações por danos genéticos irreversíveis, tipo H: ativação do sistema imunológico, tipo U se enquadram as reações que não são possíveis categorizar nos outros tipos (WILLS, BROWN, 1999).

Estabelecer uma relação causal permite estimar a probabilidade de um medicamento causar um evento clínico adverso, a avaliação da causalidade na farmacovigilância é um desafio. Para reduzir a variabilidade no julgamento clínico, foram desenvolvidos auxílios ou algoritmos de decisão. Estudos mostraram que o uso de algoritmos melhora a concordância entre os avaliadores, fornecendo uma medida da probabilidade de causalidade. Causalidade é a probabilidade de uma droga causar uma reação adversa, classificada de acordo com a OMS como: definido/provável/possível/duvidosa (OMS, 2002).

As reações classificadas como definidas são aquelas que ocorrem em tempo plausível com a administração do medicamento e não pode ser justificada por comorbidades concomitantes, outros medicamentos ou produtos químicos, após a cessação do medicamento nota-se a melhora da doença/sintoma e apresenta nova manifestação após reexposição ao fármaco (OMS, 2002).

As reações categorizadas como prováveis, são as que ocorrem em um período razoável com a administração do medicamento e improváveis de serem causadas por doenças coexistentes, outros medicamentos ou produtos químicos, após a suspensão do medicamento, mantém-se um quadro clínico de resposta razoável (OMS, 2002).

As reações categorizadas como possível são as que ocorrem em um período plausível com a administração do medicamento, em que pode estar atribuída a doenças concomitantes, outras drogas ou produtos químicos. E, as reações duvidosas são aquelas que ocorrem durante um período em que a relação causal com a terapia medicamentosa é improvável e pode ter explicações plausíveis para outras drogas (OMS, 2002).

Para análise da relação causal possui três métodos de avaliação, sendo a análise por introspecção global, a análise por métodos probabilísticos e por algoritmos de avaliação da causalidade. Os algoritmos são os métodos mais utilizados para estimar a relação causal, em que cada algoritmo utiliza métodos que divergem entre si, impossibilitando a precisão da ocorrência das RAMs e a intercambialidade entre eles (VARALLO; MASTROIANNI, 2013c).

Uma das ferramentas mais comuns para classificar RAMs com base na causalidade é o algoritmo desenvolvido por Naranjo *et al* (1981). Trata-se de uma ferramenta amplamente utilizada baseada em um questionário contendo 10 questões, cujas respostas geram um número cuja soma leva a uma classificação: Definição (comprovado)  $\geq 9$  / Provável = 5 – 8 / Provável = 1 – 4 / suspeito (condicional)  $\leq 0$  (NARANJO *et al.*, 1981).

Outra ferramenta utilizada é a escala de causalidade *World Health Organization-Uppsala Monitoring Center* (WHO-UMC), ou também conhecida como OMS foi elaborado pelo Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos, é uma ferramenta prática que avalia a causalidade de acordo os aspectos clínicos, farmacológicos e a qualidade da documentação da observação,

em que são classificadas em definida, provável, possível, condicional e duvidosa (OMS, 2015; ZAKI, 2011) conforme Anexo A.

Outro método é o *Liverpool Adverse Drug Reaction causality assessment tool* (CAT) desenvolvido em 2011, por Gallagher e colaboradores com o objetivo de amplificar e superar algumas limitações do algoritmo de Naranjo, que possui perguntas específicas e com respostas dicotômicas (GALLAGHER *et al.*, 2011).

Complementar a classificação das RAMS, outro método utilizado para categorizar os medicamentos envolvido nas reações danosas é a Classificação Anatômica Terapêutica (ATC), o qual é um sistema de classificação de medicamentos criado por um grupo de pesquisa da OMS em 1969 para o estudo da utilização de medicamentos. O objetivo do sistema ATC é servir como uma ferramenta para monitoramento e uso de drogas, fornecer estatísticas sobre o consumo de drogas para comparação internacional e garantir a qualidade do uso de drogas. (SANTOS; CASTRO, 2020; WHO COLLABORATING CENTER FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2021).

Existem diversos outros métodos e critérios para avaliar a causalidade das RAMS, porém essas avaliações apresentam inúmeras limitações, que incluem a incapacidade de fornecer uma medida precisa da probabilidade de acontecimento, de diferenciar casos válidos e inválidos, de provar a associação com o medicamento e o evento, quantificar a contribuição do medicamento para o desenvolvimento da reação adversa (MEYBOOM, 1994).

## 2. JUSTIFICATIVA

Baseado no PNSP, que qualifica o cuidado em saúde, uma das soluções estimuladas pela OMS é na prevenção de erros com a utilização de medicamentos. Os MPPs possuem risco aumentado de provocar dano aos paciente, os erros relacionados a esses medicamentos podem não ocorrer em maior frequência, porém, suas consequências tendem a ser mais graves, tendo potencial de ocasionar danos permanentes ou até a morte. (ISMP, 2019).

É recomendado pelo (ISMP) e outras organizações dedicadas à segurança do paciente no mundo que os profissionais de saúde e todos os demais envolvidos nos processos de produção e utilização de medicamentos potencialmente perigosos conheçam os riscos associados ao seu uso e implantem barreiras especiais para prevenir a ocorrência de PRMs relacionados ao mesmo (ISMP, 2019).

Sabido o risco aumentado dos MPPs causarem algum dano significativo ao paciente, e que as reações adversas são as respostas não intencionais causadas pelo medicamento quando utilizado em doses ao homem para profilaxia, diagnóstico e tratamento de patologias (OMS, 2014), considerando esse risco é de extrema importância identificar, avaliar e monitorar os indicadores de farmacovigilância relacionados a esses incidentes.

Neste contexto, o profissional farmacêutico, com sua expertise em farmacoterapia, pode contribuir com a análise das notificações de suspeitas de RAMs, intervindo junto à equipe multiprofissional de saúde, quando necessário, para garantir maior segurança aos pacientes quanto ao uso de medicamentos, gerando indicadores que podem evidenciar o nível de qualidade da farmacoterapia.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar temporalmente o indicador de segurança do paciente relacionado às RAMs aos medicamentos potencialmente perigosos padronizados em um Hospital Universitário, público e federal do Estado de Santa Catarina, notificadas no período de 01 de maio de 2022 a 01 de maio de 2023.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar notificações envolvendo RAMs a medicamentos potencialmente perigosos registradas no Aplicativo Vigihosp, no período de 01 de maio de 2022 a 01 de maio de 2023;
- Elencar os medicamentos potencialmente perigosos envolvidos em notificações de RAMs no período do estudo;
- Classificar de acordo com a ATC os medicamentos potencialmente perigosos que causaram reação adversa;
- Classificar as reações adversas notificadas de acordo com os critérios de Rawlins e Thompson (1991);
- Classificar as notificações de RAM quanto à causalidade de acordo com Naranjo *et al* (1981) e comparar com os critérios de causalidade utilizados pela ANVISA quanto às notificações registradas no Vigimed.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 DELINEAMENTO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, observacional, de abordagem descritiva e quantitativa, de análise documental, realizado mediante a análise dos dados secundários das notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos, registradas no Vigihosp do Hospital Universitário Ernani Polydoro São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC/EBSERH), no município de Florianópolis, no período de 01 de maio de 2022 a 01 de maio de 2023.

### 4.2 LOCAL DE ESTUDO

A pesquisa foi realizada no Hospital Universitário Ernani Polydoro São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC/Ebserh). Com caráter totalmente público, a instituição foi inaugurada em 1980, construída na perspectiva das bases da universidade pública: ensino, pesquisa e extensão. Em 2016, o hospital aderiu à Rede da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) (KRÜGER; SOBIERANSKI; MORAES, 2020).

O HU-UFSC/Ebserh atende pacientes da comunidade local, de Santa Catarina, e de outros estados. A instituição realiza atendimentos ambulatoriais e, também em quatro áreas básicas: clínica médica, cirúrgica, pediatria e conta com o apoio de diversos Setores, entre eles, o Setor de Vigilância em Saúde e Segurança do Paciente (SVSSP) (FERREIRA *et al.*, 2020), o qual é denominado como Setor de Gestão da Qualidade, segundo novo Organograma Ebserh.

Nesse contexto, se localiza a Unidade de Gestão da Qualidade e Segurança do Paciente (UGQSP), antiga Unidade de Gestão de Riscos Assistenciais (UGRA), a qual é a responsável por compilar as notificações de incidentes e eventos adversos relacionados a assistência à saúde. Para isso, os hospitais da rede EBSEH utilizam o Aplicativo VIGIHOSP. Esse aplicativo possibilita a notificação de problemas relacionados à assistência à saúde, com o objetivo de aprimorar a qualidade em saúde e segurança do paciente.

### 4.3 OBTENÇÃO DE DADOS

Os dados para a realização do trabalho foram obtidos por meio do banco de dados secundário, aplicativo Vigihosp, em que, as notificações advindas do aplicativo VIGIHOSP são registradas em forma de planilhas eletrônicas do programa Microsoft Excel® (2013).

Para coleta e análise dos dados foram utilizados as seguintes questões:

- Quantificação de notificações de RAMs: número de notificações no período analisado, segundo o mês em que foi relatada a ocorrência de RAM;
- Elencado os medicamentos envolvidos nas RAMs: levantado os medicamentos envolvidos nas RAMs com base na lista de Medicamentos Potencialmente Perigosos padronizados no HU-UFSC/Ebserh;
- Classificação Anatômica Terapêutica (ATC) dos medicamentos potencialmente perigosos: os medicamentos envolvidos em RAMS foram tabelados e categorizados quanto sua classificação anatômica terapêutica (ATC), especificados em 1º nível, 2º nível e 3º nível.
- Classificação das RAMS notificadas quanto ao seu mecanismo de acordo com os critérios de Rawlins e Thompson: os sinais/sintomas relatados e apresentados pelos paciente quando expostos ao medicamentos foram tabelados em um documento e confrontadas diretamente com a literatura específica de cada medicamento e fabricante e classificadas quanto ao seu mecanismo de ação, conforme Apêndice A.
- Classificação da causalidade quanto aos critérios de Naranjo *et al.*, (1981), as reações apresentadas foram registradas em forma de planilhas eletrônicas do programa Microsoft Excel® (2013) e calculados seus escores de acordo com o instrumento de Naranjo, Anexo B, e conforme seu escores, foram classificadas em definida, provável, possível, improvável, condicional/ não classificado e não acessível/ não classificado.
- Comparação da análise causalidade por meio do método de Naranjo *et al* (1981) com a causalidade do método da OMS (Anexo A): através do retorno da análise de causalidade do Vigimed da Anvisa, foram comparadas as classificações entre os critérios do algoritmo de Naranjo e o método da OMS através da devolutiva do Vigimed, listadas no Quadro 4.

#### 4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

- Foram incluídos na pesquisa as reações e suspeitas de RAMs aos medicamentos potencialmente perigosos padronizados no HU-UFSC/Ebserh no período de 01 de maio de 2022 a 01 de maio de 2023.
- Foram excluídos incidentes e reações não relacionados aos MPPS padronizados no HU-UFSC/Ebserh.

#### 4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este Projeto foi cadastrado e aprovado na Rede Pesquisa Ebserh, conforme orientação da Gerência de Ensino e Pesquisa do HU/UFSC e, posteriormente, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), sob número CAAE 57713822.6.0000.0121 e parecer 5.426.545.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período do estudo, de 01 de maio de 2022 a 01 de maio de 2023, foram recebidas por meio do aplicativo Vigihosp 18 notificações espontâneas relacionadas a reações adversas (RAMs) aos MPPs padronizados no HU-UFSC/Ebserh.

Nos meses analisados, outubro foi o mês com maior número de notificações espontâneas (n=5), seguido pelos meses de novembro e abril (n=3 em cada), julho e janeiro (n=2 em cada), maio, fevereiro e março com apenas 1 notificação em cada mês, e os meses de junho, agosto, setembro e dezembro sem registros de notificações de incidentes envolvendo os medicamentos de alto risco.

O mês de outubro, o qual obteve o maior número de notificações pode ser justificado pelo impacto das ações promovidas pela UGQSP, que ocorreram no mês de setembro referente ao Dia Mundial da Segurança do Paciente (17 de setembro) conforme figura 3 com o lema da campanha anual como “Medicação Segura” (ANVISA, 2022). Ações que são promovidas frequentemente pela Unidade, visto a importância da conscientização e estimulação dos profissionais de saúde sobre a notificação voluntária, que é uma ferramenta extremamente importante na análise da causa de RAMS.

Figura 3 - Campanha relacionada ao Dia Mundial da Segurança do Paciente promovida pela UGQSP 2022.



Fonte: Unidade de Comunicação Social HU-UFSC/Ebserh, 2022.

Porém, esse aumento do número de notificações não se manteve, o mês de novembro decaiu para 3 registros, seguido pelo mês de dezembro, com nenhuma notificação registrada, como também os meses de junho, agosto e setembro (n=0). Em janeiro houveram duas notificações, já em fevereiro e março apenas um registro, fato que pode ser decorrente da subnotificação de RAMs pelos profissionais de saúde. De acordo com Araújo *et al.* (2016), existem fatores que limitam a notificação de eventos adversos pelos profissionais de saúde, como a falta ou limitação de conhecimento sobre a importância da notificação, o receio em se expor, a falta de cobrança da instituição e o medo de processos jurídicos, fatores que podem levar à subnotificação dos incidentes e conseqüentemente, a limitação da avaliação da causa dos mesmos.

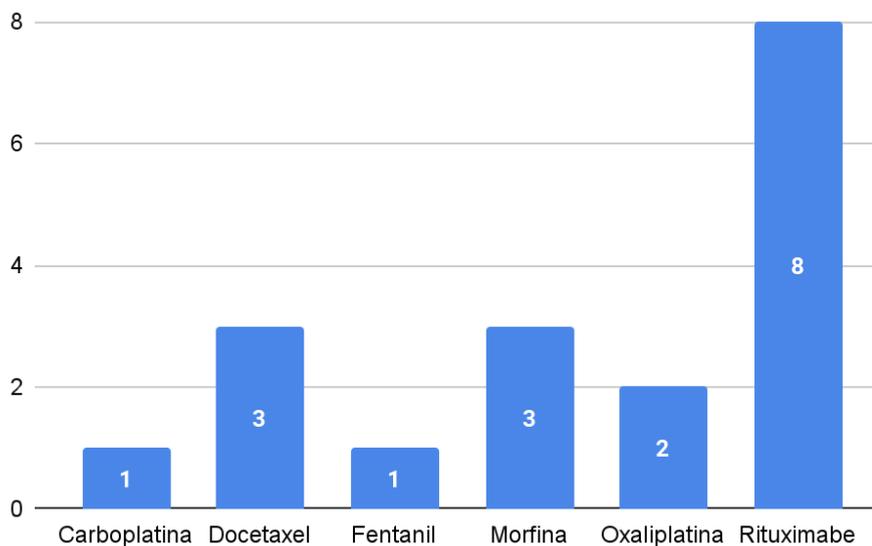
Outra condição que também interfere na realização das notificações pelos profissionais é a fragilidade da comunicação efetiva e a divulgação de como e onde executar a notificação, e o que está sendo desenvolvido para melhorias dos processos, como também, o desconhecimento dos profissionais sobre a PNSP, a ausência de protocolos e a fragilidade da educação permanente voltada para a segurança do paciente (SARTOR *et al.*, 2021).

Por conseguinte, uma estratégia essencial na prevenção de eventos adversos evitáveis, de acordo com SIMAN e BRITO (2016), é a adoção do processo de educação permanente e multiprofissional, baseada nos dados de notificações, principalmente por meio de treinamentos com base na análise da causa raiz, na classificação dos eventos adversos e no comportamento de segurança (SIMAN, BRITO; 2016).

É evidente os fatores que implicam na subnotificação de eventos adversos, reforçando assim a importância de manter essas ações educativas e de promover a sensibilização de segurança com a equipe, eliminando a cultura de culpabilização aos notificadores e de evidenciar a relevância da notificação no processo de gestão de riscos e de melhoria dos processos de trabalho que afetam a segurança do paciente na instituição.

Baseado nos incidentes notificados UGQSP, a figura 2 apresenta a quantidade absoluta dos medicamentos potencialmente perigosos envolvidos em reações danosas ao paciente. Foram contabilizados 6 diferentes medicamentos envolvidos nas 18 notificações de reações registradas.

Figura 4 - Distribuição absoluta dos medicamentos potencialmente perigosos notificados envolvidos em reações adversas, no período de maio/2022 a maio/2023, por meio do Aplicativo Vigihosp.



**Fonte:** elaborado pela autora a partir do banco de dados Vigihosp, 2023.

O medicamento com predominância de incidentes notificados foi o Rituximabe (RTX), correspondendo a 44,4% (n=8) dos medicamentos, seguido pelo Docetaxel 16,7% (n=3), Morfina 16,7% (n=3), Oxaliplatina 11% (n=2), Fentanil 5,6% (n=1) e a Carboplatina 5,6% (n=1).

Dos 18 incidentes notificados, o RTX foi o medicamento presente em maior quantidade nos incidentes notificados, o que pode ser explicado pelo seu mecanismo de ação e via de administração, pois é um anticorpo monoclonal quimérico que atua contra o antígeno de linfócito B, CD20, que é expresso na superfície de todas as células B, foi utilizado inicialmente para o tratamento de Linfoma não Hodgkin (LNH) (MACHADO, *et al.*, 2014), e ampliada sua utilização para Linfoma Folicular (LF) e Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB), como também para a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), sendo classificado em 2015 pela Organização Mundial da Saúde, como um fármaco essencial (AUAT M, 2017).

Em estudos clínicos, foi demonstrado que cerca de 77% dos pacientes apresentaram reação infusional na primeira administração intravenosa de Rituximabe (LAUDATI, *et al.*, 2018), os sinais e sintomas mais relacionadas à essas reações infusionais são cefaléia, febre, calafrios, suor, erupção cutânea, dispnéia,

hipotensão, náusea, rinite, urticária, prurido, astenia e impressão de edema em língua e garganta (angioedema) (FOUDA GE e BAVBEK S, 2020; LACASCE AS, *et al.*, 2021), o que pode estar relacionado com a quantidade de incidentes relacionados na instituição (n=8).

Em seguida, os medicamentos mais envolvidos em RAMs foram o Docetaxel e a Morfina, que podem ser entendidos através de seus mecanismos de ação. Pois o Docetaxel é composto por taxano tricíclico e possui um mecanismo de ação citotóxico (SYRIGIOU *et al.*, 2010). Já a Morfina é um analgésico com ação sobre os receptores opioides acoplados à proteína G (receptores opiáceos  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ , e receptor *like*) os quais medeiam distintas ações com ativação subsequente do efeito biológico (SILVA *et al.*, 2023), bem como, o Fentanil que também é um analgésico opioide relacionado a um incidente no presente estudo.

A Oxaliplatina é um fármaco à base de Platina, que atua formando adutos de DNA, bloqueando sua proliferação e conseqüentemente promovendo a apoptose celular. Dentre os fármacos derivados de Platina, a Oxaliplatina esteve relacionada a 2 incidentes e a Carboplatina em 1, ambos fármacos possuem estrutura química e mecanismo de ação similar (LU *et al.*, 2008).

De forma geral, os antineoplásicos são fármacos anticrescimento e atuam em nível celular interferindo nos processos de crescimento e divisão celular (INCA, 2008). Entretanto, apresentam baixa especificidade para as células antineoplásicas e atingem células de proliferação rápida, sejam elas cancerosas ou normais, o que leva a produção de reações danosas e efeitos indesejáveis. (INCA, 2013; ALMEIDA *et al.*, 2005).

Quanto aos opioides notificados, inúmeros trabalhos discutem os problemas relacionados aos mesmos, desde o risco do acometimento de fraturas, ao desenvolvimento de dependência, overdose e até mesmo morte (LEMMKE, 2019).

O Quadro 2 apresenta os medicamentos, de acordo com sua Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC).

Quadro 2 - Classificação ATC dos medicamentos potencialmente perigosos notificados envolvidos em reações adversas, no período de maio/2022 a maio/2023, por meio do Aplicativo Vigihosp.

| Classificação Anatômica Terapêutica (ATC) |         |                                       |                              |   |   |
|---|---------|---------------------------------------|------------------------------|---|---|
| Medicamento                               | Código  | 1º Nível ATC                          | 2º Nível ATC                 | 3º Nível ATC  | 4º Nível ATC  |
| CARBOPLATINA                              | L01XA02 | L ANTINEOPLÁSTICOS E IMUNOMODULADORES | L01 AGENTES ANTINEOPLÁSTICOS | L01X OUTROS AGENTES ANTINEOPLÁSTICOS                        | L01XA Compostos de platina                              |
| DOCETAXEL                                 | L01CD02 | L ANTINEOPLÁSTICOS E IMUNOMODULADORES | L01 AGENTES ANTINEOPLÁSTICOS | L01C ALCALÓIDES VEGETAIS E OUTROS PRODUTOS NATURAIS         | L01CD Taxanos   |
| FENTANIL                                  | N01AH01 | N SISTEMA NERVOSO                     | N01 ANESTÉSICOS              | N01A ANESTÉSICOS, GERAIS                                    | N01AH Anestésicos opioides                              |
| MORFINA                                   | N02AA01 | N SISTEMA NERVOSO                     | N02 ANALGÉSICOS              | N02A OPIÓIDES   | N02AA Alcalóides naturais do ópio                       |
| OXALIPLATINA                              | L01XA03 | L ANTINEOPLÁSTICOS E IMUNOMODULADORES | L01 AGENTES ANTINEOPLÁSTICOS | L01 AGENTES ANTINEOPLÁSTICOS                                | L01XA Compostos de platina                              |
| RITUXIMABE                                | L01FA0  | L ANTINEOPLÁSTICOS E IMUNOMODULADORES | L01 AGENTES ANTINEOPLÁSTICOS | L01F ANTICORPOS MONOCLONAIS CONJUGADOS DE ANTICORPOS DROGAS | L01FA CD20 (Aglomerados de Diferenciação 20) inibidores |

**Fonte:** elaborado pela autora a partir do banco de dados Vigihosp, 2023.

Dos medicamentos presentes nas reações, 66,7% são classificados como antineoplásicos e imunomoduladores. De acordo com Guimarães *et al.* (2015), é verificada alta taxa de ocorrência de reações adversas em pacientes oncológicos sujeitos a terapia quimioterápica, que pode ocorrer em maior ou menor grau, inicialmente ou tardiamente, agudo ou crônico, ligado ao tempo de exposição, como também, a concentração do fármaco no plasma sanguíneo (BERTOLAZZI LG *et al.*, 2015).

A classe terapêutica predominante foi o anticorpo monoclonal (n=8)

Rituximabe, seguida pelos opioides (n=4), taxanos (n=3) e os compostos de platina (n=3), o qual foi destacado a Oxaliplatina. Estes dados assemelham-se, em parte, aos dados de um estudo em que avaliou o perfil de reações adversas da quimioterapia em hospitais universitários, em que foram identificadas as principais classes terapêuticas de medicamentos envolvidos nas RAM, sendo as mais prevalentes, os taxanos e a platina, com destaque para o paclitaxel e a carboplatina (BORGES; SALLES; CAMUZI, 2021). Resultados semelhantes foram encontrados em outro estudo de Bertolazzi e colaboradores (2015), sendo o paclitaxel (60%) e oxaliplatina (23,1%) os principais quimioterápicos envolvidos em RAMs.

Todavia, a classe terapêutica e os medicamentos predominantes no surgimento das reações adversas medicamentosas pode ser uma decorrência das diferentes patologias e especificidades atendidas pelas instituições envolvidas nos estudos, como também, pela comorbidades secundárias dos pacientes. Neste contexto, cabe ressaltar que o perfil de pacientes oncológicos atendidos no HU-UFSC/Ebserh, abrange, em grande parte, a oncohematologia. E também, o que pode explicar a alta incidência dos Taxanos envolvido em RAMs nos estudos, é porque o mesmo faz parte do protocolo de tratamento AC-T, AC - doxorrubicina e ciclofosfamida, seguida de taxano, paclitaxel ou docetaxel, para pacientes com câncer de mama, sendo o tipo de câncer que mais acomete mulheres em todo o mundo (INCA, 2022).

Em relação ao Rituximabe, em uma pesquisa realizada no Irã, no ano de 2021, no qual foram avaliadas as reações ao Rituximabe, os autores concluíram que o fármaco obteve um perfil de segurança aceitável nos pacientes, mas há uma necessidade de um maior cuidado na utilização do mesmo em pacientes idosos, ou com o sistema imunológico comprometido (MOHEBBI *et al.*, 2022). O que pode ser compreendido pela indicação de tratamento do Rituximabe, essencialmente para linfomas como relatado anteriormente.

Em outro estudo sobre reações adversas, o qual evidencia que a administração de anticorpos monoclonais, em sua grande parte possui indicação de profilaxia primária ou secundária com antipiréticos, anti-histamínicos e corticoides, contudo, a probabilidade da sua ocorrência diminui nas administrações subsequentes (ESMO, 2017). Outro fato que pode explicar a redução das reações adversas aos anticorpos monoclonais nos estudos.

Em relação aos opioides, conforme classificação ATC, correspondia a 33,2% das RAMs, são potentes liberadores de histamina e produzem diversas alterações hemodinâmicas e reações anafiláticas, porém, a relação entre o surgimento desses efeitos e a concentração plasmática de histamina é complexa e não possui relação direta e invariável entre os dois. Pesquisas realizadas em relação especificamente à morfina aponta conclusões variáveis, pois o próprio medicamento possui efeitos diretos no Sistema Circulatório, e em outros mediadores hemodinamicamente ativos liberados junto com a histamina, o que contribuem para essas diversas respostas à exposição a fármacos opioides (BALDO; PHAM, 2012).

No Quadro 3, são apresentados os sinais e sintomas dos pacientes quando expostos aos fármacos, sendo que, em uma notificação de RAM relacionada à Carboplatina foram contabilizados 5 sinais/sintomas diferentes (n=5) descritos no Quadro.

O Quadro 3 também demonstra a classificação das RAMs quanto ao mecanismo de acordo com os critérios propostos por Rawlins e Thompson (1998) em que classifica as reações como A “reação aumentada”, é o efeito farmacológico esperado, mas de força excepcionalmente alta, e como B “reação idiossincrática” ou “estranhas” as reações apresentadas que são inesperadas e inconsistentes com o mecanismo de ação da droga, conforme Anexo A.

Quadro 3 - Sinais/sintomas apresentados pelos pacientes, medicamentos e classificação quanto ao mecanismo das RAMs.

(contínua)

| Medicamento  | RAM                                |                                  |  |
|--------------|------------------------------------|----------------------------------|--|
|              | Nº de sinais/sintomas (N) absoluto | Reação adversa (por medicamento) | Classificação mecanismo Tipo “A” ou “B” (RAWLINS e THOMPSON) |
| Carboplatina | N=1                                | 1) Ardência na boca              | 1) Tipo “A”  |
|              | N=1                                | 2) Lombalgia                     | 2) Tipo “A”  |
|              | N=1                                | 3) Náuseas                       | 3) Tipo “A”  |
|              | N=1                                | 4) Sudorese                      | 4) Tipo “A”  |
|              | N=1                                | 5) Vertigem                      | 5) Tipo “A”  |
|              | Total: 5                           |                                  |  |

Quadro 3 - Sinais/sintomas apresentados pelos pacientes, medicamentos e classificação quanto ao mecanismo das RAMs.

(continuação)

| Medicamento  | RAM                                |                                    |  |
|--------------|------------------------------------|------------------------------------|--|
|              | Nº de sinais/sintomas (N) absoluto | Reação adversa (por medicamento)   | Classificação mecanismo Tipo "A" ou "B" (RAWLINS e THOMPSON) |
| Docetaxel    | N=1                                | 1) Aperto no peito                 | 1) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 2) Calor                           | 2) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 3) Dispneia                        | 3) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 4) Dor corporal                    | 4) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 5) Edema generalizado              | 5) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 6) Lombalgia                       | 6) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 7) Náuseas                         | 7) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 8) Rubor em tórax                  | 8) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 9) Rubor facial                    | 9) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 10) Sensação de "inchaço corporal" | 10) Tipo "A"   |
|              | Total: 10                          |                                    |  |
| Morfina      | N=2                                | 1) Bolhas/pápulas no braço         | 1) Tipo "B"  |
|              | N=2                                | 2) Edema no braço                  | 2) Tipo "B"  |
|              | N=1                                | 3) Êmese                           | 3) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 4) Eritema no antebraço            | 4) Tipo "B"  |
|              | N=1                                | 5) Náuseas                         | 5) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 6) Rubor no braço                  | 6) Tipo "B"  |
|              | Total: 10                          |                                    |  |
| Oxaliplatina | N=1                                | 1) Acatisia                        | 1) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 2) Pigarro em garganta             | 2) Tipo "A"  |
|              | Total: 2                           |                                    |  |
| Rituximabe   | N=1                                | 1) Ardência na garganta            | 1) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 2) Bradicardia                     | 2) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 3) Calor                           | 3) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 4) Desconforto                     | 4) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 5) Dispneia                        | 5) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 6) Dormência na boca               | 6) Tipo "B"  |
|              | N=1                                | 7) Êmese                           | 7) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 8) Eritema                         | 8) Tipo "A"  |
|              | N=2                                | 9) Hipotensão                      | 9) Tipo "A"  |
|              | N=1                                | 10) Hipóxia                        | 10) Tipo "A"   |
|              | N=1                                | 11) Mal - estar                    | 11) Tipo "A"   |
|              | N=1                                | 12) Náuseas                        | 12) Tipo "A"   |
|              | N=2                                | 13) Prurido corporal               | 13) Tipo "A"   |
|              | N=1                                | 14) Prurido na garganta            | 14) Tipo "A"   |
|              | N=2                                | 15) Rubor facial                   | 15) Tipo "A"   |
|              | N=1                                | 16) Sensação "garganta fechando"   | 16) Tipo "A"   |
|              | N=1                                | 17) Tosse                          |  |
|              | N=3                                |                                    | 17) Tipo "A"   |
|              | Total: 22                          |                                    |  |

Fonte: elaborado pela autora a partir do banco de dados Vigihosp, 2023.

O RTX foi o medicamento com maior variedade de sinais/sintomas nos pacientes (n=17), os mais prevalentes foram a tosse (n=3), rubor (n=2), hipotensão (n=2) e prurido corporal (n=2). Por se tratar de um anticorpo monoclonal, tem um perfil de reações adversas que requer mais atenção da equipe de saúde. Segundo a literatura as principais reações apresentadas pelos pacientes na primeira exposição ao medicamento, é principalmente a febre, calafrios, erupção cutânea, cefaleia, hipotensão, falta de ar, broncoespasmo, náuseas, êmese, dor abdominal, e até mesmo reações graves como anafilaxia (LAUDATI *et al.*, 2018). Quanto ao mecanismo das reações, das 17 manifestações expressadas, 16 foram classificadas como do tipo “A”, e uma foi classificada como tipo “B” o que se já era esperado considerando o mecanismo de ação do fármaco, e pelo fato de ser um medicamento que acomete principalmente pessoas imunocomprometidas.

O Docetaxel apresentou 17 diferentes manifestações nos pacientes quando expostos ao mesmo, listadas no Quadro 3, em um estudo transversal em que avaliou-se as RAMS infusionais em pacientes submetidos ao Docetaxel, cinco pacientes apresentaram reações infusionais como dor no peito (n=3), lombalgia (n=1) e prurido na garganta (n=1) (SILVA, 2020), dado diretamente relacionado ao evidenciado neste estudo, e quanto à classificação do seu mecanismo, todos os sinais/sintomas (n=10) foram classificados como tipo A “reação aumentada”.

A morfina, por sua vez, apresentou 6 sinais/sintomas diferentes nos pacientes, sendo o mais evidente, as bolhas/pápulas no braço (n=2) e edema no braço (n=2), seguido por êmese, eritema no antebraço, náuseas e rubor no braço, com uma manifestação cada. Em uma revisão da literatura foi evidenciado que a depressão respiratória é o principal efeito adverso causado pela morfina pela interação da morfina com os receptores opioides do tipo  $\mu$  ( $\mu$ ) diretamente no tronco cerebral (SOARES, 2007) o que não condiz com o levantado no estudo. Porém, a morfina também pode causar outras reações danosas como a euforia, desconforto, fraqueza, cefaleia, insônia, agitação, desorientação e distúrbios visuais (EBADI, 2008; KATZUNG; MASTERS, TREVOR, 2012).

E quanto ao mecanismo das reações apresentadas pela morfina, a êmese e a náusea foram classificadas como tipo A “reações aumentadas”, e são efeitos decorrentes das ações dos opioides tanto no TGI por meio de impulsos que chegam

até o centro do vômito, quanto no SNC, em que os opioides ativam a zona de gatilho quimiorreceptora no tronco cerebral (SOARES; PERES; BERTOLINI, 2007). E os outros sintomas relatados as bolhas/pápulas, edema, eritema e rubor no braço foram classificados como tipo B “efeito bizarro” pois não são sintomas esperados pelo mecanismo de ação do fármaco e não foram encontrados na literatura dados relacionados a esses sinais/sintomas.

O outro medicamento presente no estudo, a Carboplatina, apresentou 5 sinais/sintomas, em que todos foram classificados como tipo A “reação aumentada”. Em um estudo em que foram avaliadas as RAMs à Carboplatina notificadas em um Hospital Oncológico, foi demonstrado que as principais reações apresentadas pelos pacientes quando expostos ao medicamento, foram *rash* cutâneo, rubor facial, náuseas, hiperemia, prurido e hipertensão (TUMA *et al.*, 2019), semelhantes ao observado neste estudo.

O Fentanil foi o medicamento com menor número de reações no estudo n=1, apresentou rigidez torácica. De acordo com HAUSEIN *et al.* (2019) o fentanil é um medicamento que pode causar bradicardia e rigidez na parede torácica, o que condiz com o levantado nas notificações, e quanto à sua classificação quanto ao mecanismo, foi categorizado como tipo A “reação aumentada”, descrita em bula, conforme Apêndice A.

Por fim, a oxaliplatina que apresentou 2 diferentes sinais/sintomas, acatisia (n=1) e pigarro em garganta (n=1), sendo classificadas como tipo A “reações aumentadas”, conforme Apêndice A.

O Quadro 4 relaciona a análise da causalidade das notificações das reações adversas (n=18), de acordo com o algoritmo de Naranjo *et al.* (1991) que é composto de dez perguntas objetivas conforme Anexo B, comparando com o número de variáveis não respondidas através do instrumento e com o retorno de causalidade do Vigimed, o qual utiliza o método da OMS para avaliação da causalidade das reações.

Quadro 4- Classificação da causalidade das reações, variáveis não respondidas e análise da causalidade do VIGIMED.

(contínua)

| RAM |   |              |   |   |  |   |
|-----|---|--------------|---|---|--|---|
| N   | Reação adversa (por caso)   | Medicamento  | Análise de causalidade (NARANJO)  | Variáveis “não sabe” algoritmo (NARANJO)                                | Nº de variáveis “não sabe” %                   | Análise da causalidade VIGIMED (OMS)  |
| 1   | 1) Ardência na boca<br>2) Lombalgia<br>3) Náuseas<br>4) Sudorese<br>5) Vertigem | Carboplatina | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável<br>4) Provável<br>5) Provável | 1) 7 e 9<br>2) 7 e 9<br>3) 7 e 9<br>4) 7 e 9<br>5) 7 e 9                | 1) 20%<br>2) 20%<br>3) 20%<br>4) 20%<br>5) 20% | 1) Sem retorno<br>2) Definida<br>3) Definida<br>4) Definida<br>5) Sem retorno |
| 2   | 1) Calor<br>2) Edema generalizado<br>3) Náuseas<br>4) Rubor facial              | Docetaxel    | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável<br>4) Provável                | 1) 7 e 9<br>2) 7 e 9<br>3) 7 e 9<br>4) 7 e 9                            | 1) 20%<br>2) 20%<br>3) 20%<br>4) 20%           | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável<br>4) Provável                      |
| 3   | 1) Dispneia<br>2) Lombalgia<br>3) Rubor facial<br>4) Rubor em tórax             | Docetaxel    | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável<br>4) Provável                | 1) 7 e 9<br>2) 7 e 9<br>3) 7 e 9<br>4) 7 e 9                            | 1) 20%<br>2) 20%<br>3) 20%<br>4) 20%           | 1) Sem retorno<br>2) Sem retorno<br>3) Provável<br>4) Sem retorno             |
| 4   | 1) Aperto no peito<br>2) Dor corporal<br>3) Sensação de “inchaço corporal”      | Docetaxel    | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável                               | 1) 7 e 9<br>2) 7 e 9<br>3) 7 e 9  | 1) 20%<br>2) 20%<br>3) 20%                     | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável                                     |
| 5   | 1) Rigidez Torácica   | Fentanil     | 1) Provável   | 1) 3,4,6,7,8 e 9  | 1) 60%   | 1) Provável   |
| 6   | 1) Náusea<br>2) Êmese   | Morfina      | 1) Provável<br>2) Provável  | 1) 3, 4, 8 e 9  | 1) 40%   | 1) Não localizado   |
| 7   | 1) Edema no braço<br>2) Bolhas no braço<br>3) Rubor no braço                    | Morfina      | 1) Possível<br>2) Possível<br>3) Possível                               | 1) 3,4,5, 6, 7, 8 e 9<br>2) 3,4,5, 6, 7, 8 e 9<br>3) 3,4,5, 6, 7, 8 e 9 | 1) 70%<br>2) 70%<br>3) 70%                     | 1) Sem retorno<br>2) Provável<br>3) Provável                                  |

Quadro 4- Classificação da causalidade das reações, variáveis não respondidas e análise da causalidade do VIGIMED.

(conclusão)

|    |   |              |   |   |  |   |
|----|---|--------------|---|---|--|---|
| 8  | 1) Bolhas/pápulas no braço<br>2) Edema no braço<br>3) Eritema no braço        | Morfina      | 1) Possível<br>2) Possível<br>3) Possível                               | 1) 3,4,5, 6, 7, 8 e 9<br>2) 3,4,5, 6, 7, 8 e 9<br>3) 3,4,5, 6, 7, 8 e 9 | 1) 70%<br>2) 70%<br>3) 70%                     | 1) Não localizado<br>2) Não localizado<br>3) Não localizado             |
| 9  | 1) Acatisia   | Oxaliplatina | 1) Possível   | 1) 7,8 e 9  | 1) 30%   | 1) Provável   |
| 10 | 1) "Pigarro" em garganta  | Oxaliplatina | 1) Provável   | 1) 7 e 9  | 1) 20%   | 2) Provável   |
| 11 | 1) Calor<br>2) Êmese<br>3) Hipotensão   | Rituximabe   | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável                               | 1) 7<br>2) 7<br>3) 7  | 1) 10%<br>2) 10%<br>3) 10%                     | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável                               |
| 12 | 1) Prurido na garganta<br>2) Tosse  | Rituximabe   | 1) Provável<br>2) Provável  | 1) 7 e 9<br>2) 7 e 9  | 1) 20%<br>2) 20%                               | 1) Provável<br>2) Provável  |
| 13 | 1) Dispneia<br>2) Dormência na boca<br>3) Hipóxia<br>4) Náuseas<br>5) Prurido | Rituximabe   | 1) Definida<br>2) Definida<br>3) Definida<br>4) Definida<br>5) Definida | 1) 9<br>2) 9<br>3) 9<br>4) 9<br>5) 9                                    | 1) 10%<br>2) 10%<br>3) 10%<br>4) 10%<br>5) 10% | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável<br>4) Provável<br>5) Provável |
| 14 | 1) Eritema<br>2) Prurido<br>3) Sensação "garganta fechando"                   | Rituximabe   | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável                               | 1) 9<br>2) 9<br>3) 9  | 1) 10%<br>2) 10%<br>3) 10%                     | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável                               |
| 15 | 1) Desconforto<br>2) Mal-estar  | Rituximabe   | 1) Provável<br>2) Provável  | 1) 9<br>2) 9  | 1) 10%<br>2) 10%                               | 1) Provável<br>2) Provável  |
| 16 | 1) Bradicardia<br>2) Hipotensão   | Rituximabe   | 1) Provável<br>2) Provável  | 1) 9<br>2) 9  | 1) 10%<br>2) 10%                               | 1) Provável<br>2) Provável  |
| 17 | 1) Rubor facial<br>2) Tosse   | Rituximabe   | 1) Provável<br>2) Provável  | 1) 7<br>2) 7  | 1) 10%<br>2) 10%                               | 1) Provável<br>2) Provável  |
| 18 | 1) Ardência na garganta<br>2) Dispneia<br>3) Rubor facial<br>4) Tosse         | Rituximabe   | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável<br>4) Provável                | 1) 7 e 9<br>2) 7 e 9<br>3) 7 e 9<br>4) 7 e 9                            | 1) 20%<br>2) 20%<br>3) 20%<br>4) 20%           | 1) Provável<br>2) Provável<br>3) Provável<br>4) Provável                |

Fonte: elaborado pela autora a partir do banco de dados Vigihosp, 2023.

Sobre a causalidade dos medicamentos envolvidos em reações, a Carboplatina (n=1), conforme o algoritmo de Naranjo, a reação foi classificada como “provável”, sendo que, 20% das variáveis não foram respondidas, dado que difere do método da OMS em que classificou a reação como definida. Quanto ao Docetaxel, das 3 notificações todos os sinais/sintomas foram classificados como “prováveis” de acordo com o algoritmo, e 20% das variáveis não foram respondidas, na análise da OMS, a classificação está em concordância, pois também as classificou como “provável”.

A notificação relacionada ao Fentanil, foi classificada de acordo com o algoritmo, como provável, e 60% das variáveis não foram possíveis de ser respondidas pelo Naranjo, o que pode dificultar a precisão da análise da relação causal, e conforme a análise da OMS, a notificação foi classificada também como provável.

Já em relação a Morfina, das 3 notificações, duas notificações os sinais/sintomas foram classificadas como possíveis através do instrumento de Naranjo, porém estas notificações não foram localizadas no Sistema Vigimed, não sendo possível verificar a análise da Anvisa. Em uma das notificações, os sintomas foram classificados como possíveis através do instrumento de Naranjo e pelos critérios da OMS como “provável”, 70% das variáveis não foram respondidas, o que reflete em uma limitação na utilização do instrumento de avaliação da causalidade, o que pode ter levado à divergência de classificação das RAMs.

Quanto à Oxaliplatina, uma notificação foi classificada como possível, e através do retorno do Vigimed, da OMS, como provável, 30% das questões não foram respondidas, a outra notificação foi classificada como provável pelo instrumento e em concordância com o da OMS.

Em relação ao Rituximabe, das 8 notificações registradas no Vigihosp, 7 notificações foram classificadas como provável e uma como definida conforme o algoritmo de Naranjo, 10% das variáveis não foram respondidas por meio do instrumento e através do método da OMS, todas as notificações (n=8) relacionadas foram classificadas com provável causa, divergindo apenas em uma classificação.

De forma geral, das 18 notificações de reações adversas apresentadas no Quadro 4, conforme o algoritmo de Naranjo *et al.*,(1981), 77,8% (n=14) das reações

foram classificadas com provável causa, 16,7% (n=3) com possível causa e 5,5% (n=1) como definida. De acordo com a classificação da OMS, conforme o retorno do Vigimed, das 18 notificações, 83,4% (n=15) foram classificadas com provável causa, 5,5% (n=1) como definida e 11,1% (n=2) não foram localizadas no portal. Destas 18 notificações, quatro divergiram na avaliação da causalidade através dos dois instrumentos, em que, conforme o Quadro 4, a notificação (N 9) do medicamento Oxaliplatina, conforme Naranjo foi classificada como possível e de acordo com a OMS como provável. A notificação (N 1) relacionada a Carboplatina em que foi classificada conforme Naranjo como provável e OMS como definida, a notificação (N 13) referente ao Rituximabe conforme Naranjo classificada como definida e pelo método da OMS como provável, e a (N 7) relacionado a Morfina em que foi categorizada como possível conforme Naranjo e conforme OMS como provável.

As variáveis mais levantadas como “não sabe” na análise de causalidade proposta por Naranjo *et al.*, (1981), foram as questões 7 e 9. Em 7 das 18 notificações essas variáveis foram classificadas como “não sabe”, em que a questão 7 questiona se “o fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?” e, a questão 9 – “o paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?”, conforme anexo B. As questões não foram possíveis de serem respondidas por meio da metodologia desta pesquisa, a qual utilizou como fonte o banco de dados de notificação.

Os achados da pesquisa não estão de acordo com um outro estudo realizado no ano de 2021, o qual avaliou a concordância entre o método de Naranjo e OMS, através da seleção de formulários e notificações, o qual um grupo avaliou a causalidade de 842 RAMs utilizando os critérios da OMS e o outro utilizou o algoritmo de Naranjo, e que obtiveram diferentes resultados. Conforme Naranjo a causalidade com predominância foi a provável (75,05%), enquanto que, na escala da OMS a predominante foi a definida (66,33%) e concluído que não houve concordância entre os critérios da OMS e o algoritmo de Naranjo (SHUKLA *et al.*, 2021).

Uma outra pesquisa também relacionada a avaliação da relação causal, encontrou níveis de concordância maiores entre o instrumento de causalidade da OMS e o de Naranjo, relativos aos encontrados no estudo, em que, foram

analisadas 59 RAMs, de acordo com a classificação da OMS as reações foram classificadas como: 37,29% (n=22) provável, 27,12% (n=16) definida, 28,81% (n=17) possível, 5,09% (n=3) inclassificável e 1,69% (n=1) não classificada. Conforme o algoritmo de Naranjo, obtiveram as seguintes classificações: 44,07% (n=26) com provável causa, 38,98% (n=23) como possível e 16,95% (n=10) como definida (ACHARYA *et al.*, 2020).

Resultados semelhantes com níveis de concordância maiores foram relatados em outro estudo, que de acordo com Behera *et al.*, (2018), foi avaliada a relação causal utilizando o sistema da OMS e o algoritmo de Naranjo, o qual foi analisada 239 notificações de RAMs pela mesma equipe, conforme a avaliação da OMS, as reações foram classificadas como: 69,6% (n=160) com possível causa, 15,2% (n=35) provável causal, 13,9% (n=32) como definidas e 1,3% (n=3) como duvidosa, e as pontuações obtidas pelo algoritmo de Naranjo variaram de 2 a 8, e categorizam as reações como: 67% (n=154) possível causa e 33% (n=76) com provável causa, apresentando um bom nível de concordância entre os métodos de avaliação (BEHERA *et al.*, 2018).

A relação entre a exposição do medicamento e a ocorrência da reação adversa é avaliada pela causalidade, diferentes métodos e algoritmos encontram-se disponíveis para a classificação dessa relação causal, dentre eles se têm o algoritmo de Naranjo e o sistema proposto pelo Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde para Monitoramento Internacional de Medicamentos, são os métodos mais utilizados e aceitos para avaliação de causalidade de RAM, por causa da sua simplicidade na análise, porém, ambos têm formas específicas de estabelecer a causalidade, com suas próprias vantagens e desvantagens (OMS, 2018).

Entender e avaliar a RAM com o medicamento é de extrema importância, tanto para a segurança do paciente, mas como também para o prescritor e equipe, para orientar o futuro do tratamento do paciente. Ao considerar os resultados obtidos no trabalho, é evidente, devido a subjetividade que com a aplicação isolada do algoritmo não é possível estabelecer a causalidade da reação, é necessário a combinação do conhecimento clínico e experiência para uma melhor análise, e a combinação de ambos os métodos, ou até um terceiro método para uma análise mais específica e assertiva na avaliação da causa da reação adversa.

## 6. CONCLUSÃO

Foram identificados no presente estudo contribuintes para a análise dos indicadores de segurança do paciente, relacionados às RAMs aos medicamentos potencialmente perigosos. Na análise temporal foi identificada uma baixa quantidade de RAMs notificadas, o que pode não refletir a realidade da instituição, mas uma possível subnotificação dos incidentes por meio dos profissionais de saúde. Esta subnotificação pode ser decorrente de alguns fatores, como o desconhecimento da importância de notificar reações já descritas em bula; o receio de se expor em decorrência de uma cultura punitiva que possa responsabilizar o profissional pelo ocorrido e outros fatores, como o desconhecimento do Aplicativo para notificação – Vigihosp e o tempo necessário para registro da notificação, entre tantas demandas assistenciais. Porém, cabe ressaltar que as campanhas e educações permanentes geram impacto na quantidade de notificações por meio dos profissionais, o que contribui para o aprimoramento da cultura de segurança do paciente.

Quanto às RAMs, e os medicamentos e classes mais prevalentes nas reações, a classe mais prevalente no estudo está em associação com o perfil de patologia atendidos na instituição, antineoplásicos ou pela metodologia da pesquisa que utilizou como fonte o banco de dados de notificação ao contrário de metodologia de busca ativa em prontuários.

Em relação à classificação do mecanismo das reações, apenas 3 sinais e sintomas foram classificados em tipo “B” reação idiossincrática, não relacionado à dose ou efeito terapêutico do medicamento, que apresentam alta mortalidade e baixa incidência, porém não foi levantado no estudo o desfecho clínico do paciente.

Quanto à relação causal foi verificado que apenas 4 notificações divergiram entre os instrumentos de avaliação, o que conclui uma boa concordância entre os métodos. Mas para uma avaliação mais precisa o recomendado seria a utilização de métodos estatísticos que possam avaliar o nível de concordância entre as classificações, de forma sistematizada.

Por fim, cabe ressaltar a importância de um profissional farmacêutico frente às ações de farmacovigilância das reações adversas, visto que o profissional possui a expertise sobre os medicamentos, o que pode contribuir com a identificação, avaliação, monitoramento e prevenção dessas reações, classificando - as e gerando

assim dados que podem levar a futuras discussões e melhorias na farmacoterapia e manejo das reações adversas apresentadas.

## REFERÊNCIAS

ACHARYA T. *et al.* **Um estudo de concordância entre o Sistema de Avaliação de Causalidade WHO-UMC e o Algoritmo Naranjo para Avaliação de Causalidade de Reações Adversas a Medicamentos Observadas na UTI Médica de um Hospital Universitário Terciário.** *Biomed Pharmacol J* 2020;13(1). Acesso em: 11 jun. 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Capa- Farmacovigilância.**

Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia#:~:text=Farmacovigil%C3%A2ncia%20%C3%A9%20definida%20como%20%E2%80%9Ca,relacionados%20ao%20uso%20de%20medicamentos%E2%80%9D>.

Acesso em 24 de fev 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anexo 3 Formulário para Notificação de Eventos Adversos à Medicamento-Profissional da Saúde.**

Notivisa - Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária, v. 3, p. 39, 2007. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-emonitoramento/notificacoes/medicamentos-e-vacinas/arquivos/8204json-file-1> . Acesso em: 12 de nov. 2022.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de uso do Vigimed: Versão 1.0**, 2020a. Disponível em

:<<http://buscajuventude.ibict.br:8080/jspui/handle/anvisa/1973>> Acesso em 04 de nov de 2022.>

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Rede Sentinela.** Brasília, 2020b.

Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/redesentinela/rede-sentinela-1> . Acesso em: 12 de nov. 2022.

ARAÚJO, J. S., Nascimento, H. M., Farre, A. G. M. C., Brito, R. O., Santos, J. P. A., & Vasconcelos, T. T. (2016). **Conhecimento dos enfermeiros sobre evento adverso e os desafios para a sua notificação.** *Cogit. Enferm. (Online)*, 21(4), 1–8. <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v21i4.45404>

ARONSON JK, FERNER RE. **Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions.** *BMJ.* 2003 Nov 22;327(7425):1222-5. doi:

10.1136/bmj.327.7425.1222. PMID: 14630763; PMCID: PMC274067. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14630763/>> Acesso em 12 jun 2023.

BALDO BA, PHAM NH. **Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs: resolving the two.** *Anaesth Intensive Care.* 2012

Mar;40(2):216-35. doi: 10.1177/0310057X1204000204. PMID: 22417016.

BASILE, Lucília Canesin *et al.* **Análise das ocorrências de incidentes relacionados aos medicamentos potencialmente perigosos dispensados em hospital de ensino.** *Revista Gaúcha de Enfermagem [online].* 2019, v. 40, n. spe.

e20180220. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1983-1447.2019.20180220>>. Epub 10 Jan 2019. ISSN 1983-1447. <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2019.20180220>. Acesso em 14 de nov 2022.

BEHERA SK *et al.* **Comparação de diferentes métodos para avaliação de causalidade de reações adversas a medicamentos.** *Int J Clin Pharm* 40 , 903–910 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0694-9>. Acesso em 11 jun. 2023.

BERTOLAZZI, L. G., Lanza, M. V. de C., Bitencourt, E. C., Canille, R. M. da S., Pereira, L. P. de S., Oliveira, K. A. de, & Fernandez, F. L. C. (2015). **Incidência e Caracterização De Reações Adversas Imediatas À Infusão De Quimioterápicos Em Hospital Sentinela.** *Arquivos de Ciências Da Saúde*, 22 (3), 84 – 90. <https://doi.org/10.17696/2318-3691.22.3.2015.107>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 36, de 25 de julho de 2013.** Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde, 2013b. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036\\_25\\_07\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0036_25_07_2013.html) . Acesso em: 10 de nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz; Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014a. 1 ed. 40 p. : il. ISBN 978-85-334-2130-1. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento\\_referencia\\_programa\\_nacional\\_seguranca.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_nacional_seguranca.pdf) . Acesso em: 13 de nov. 2022.

BOHOMOL I E, Ramos LH, D'Innocenzo M. **Medication errors in an intensive care unit.** *J Adv Nurs*. 2009 Jun;65(6):1259-67. doi: 10.1111/j.1365-2648.2009.04979.x. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19374680. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2648.2009.04979.x>>. Acesso em 14 de nov 2022.

BOHOMOL E. **Erros de medicação: estudo descritivo das classes dos medicamentos e medicamentos de alta vigilância**, v.18, nº 2, p. 311 - 316, 2014. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-81452014000200311](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452014000200311)> Acesso em: 13 de nov. 2022.

CAMARGO, AL. **Reações adversas a medicamentos: uma coorte em hospital universitário.** Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre; 2005. Acesso em 09 jun. 2023.

COLEMAN, Jamie John; FERNER, RE; EVANS, SJW **Monitoramento de reações adversas a medicamentos.** *Jornal britânico de farmacologia clínica* , v. 61, n. 4, pág. 371-378, 2006. Acesso em 12 de nov 2022.

COUTO, Renato Camargos *et al.* **Anuário da segurança assistencial hospitalar no Brasil.** São Paulo: IESS, 2017. 64 pg. Disponível em:

<https://repositorio.observatoriodocuidado.org/handle/handle/1644> . Acesso em: 10 de nov. 2022.

DAVIES, David Margerison. **Textbook of adverse drug reactions**. Oxford University Press, 1977. Disponível em:<  
<https://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201300554749>> Acesso em 09 de jun de 2023.

EDWARDS IR, ARONSON JK. **Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management**. Lancet. 2000 Oct 7;356(9237):1255-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9. PMID: 11072960. Acesso em 14 de nov 2022.

FERREIRA, Oswaldo de Jesus et al. Plano Diretor Estratégico 2021 -2023. **Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago-HU-UFSC**. v. 01 – 21/12/2020. Disponível em:  
<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-sul/huufsc/governanca/gestao-estrategica/PDE20212023HUUFSC.pdf> . Acesso em: 14 de nov 2022.

FREITAS GRM. **Guia de cuidados para dispensação de medicamentos potencialmente perigosos**. 1 edição. Editora UFBP. João Pessoa, 2020.

FURINI, Aline Cristina Andrade. **Notificação de eventos adversos: caracterização dos eventos ocorridos em um hospital universitário**. Dissertação (Mestrado em Gestão de Organizações de Saúde) - Faculdade de Medicina, Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 21 fev. 2019.  
doi:10.11606/D.17.2019.tde-14022019-093424. Disponível em:  
<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17157/tde-14022019-093424/pt-br.php> . Acesso em: 10 de nov. 2022.

FURINI, Aline Cristina Andrade; NUNES, Altacílio Aparecido; DALLORA, Maria Eulália Lessa do Valle. **Notificação de eventos adversos: caracterização dos eventos ocorridos em um complexo hospitalar**. Rev. Gaúcha Enferm., Porto Alegre, v. 40, n. spe, e20180317, 2019. Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S198314472019000200419&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S198314472019000200419&lng=en&nrm=iso) . Acesso em: 28 de out. 2022.

GANDHI TK, SEGER DL, BATES DW. **Identifying drug safety issues: from research to practice**. *Int J Qual Health Care*. 2000 Feb;12(1):69-76. doi: 10.1093/intqhc/12.1.69. PMID: 10733086. Acesso em 12 jun 2023.

GIMENES, Fernanda Raphael Escobar. Administração: não basta usar, é preciso conhecer a maneira correta. **Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica**. OPAS/OMS. ISBN: 978-85-7967-108-1 Vol. 1, Nº 18 Brasília, outubro de 2016. Disponível em:  
[https://www.editoraroncarati.com.br/v2/phocadownload/OPAS\\_administracao\\_medicamentos.pdf](https://www.editoraroncarati.com.br/v2/phocadownload/OPAS_administracao_medicamentos.pdf). Acesso em 13 de nov. 2022.

GOMES, Izabella Maria Pereira Virgínio; LIMA, Odara Luna Pacheco; REIS, Raissa de Lima. Protocolo De Acompanhamento Farmacoterapêutico: **Intervenções**

**Farmacêuticas. Hospital de Ensino da Universidade Federal do Vale do São Francisco - HU-UNIVASF**, p. 3–25, 2019. Disponível em:

<http://www.univasf.edu.br/~tcc/000017/000017e2.pdf> . Acesso em: 13 de nov. 2022.

GONÇALVES A.A., NOVAES M.L.O. **Otimização de Farmácias Hospitalares: Eficácia da Utilização de Indicadores para Gestão de Estoques**. XXVI Encontro Nacional de Engenharia de Produção (EGENEP), Fortaleza – CE, 2006.

KRUGER, Tânia Regina; SOBIERANSKI, Cristiane Borghezan; MORAES, Bruna Veiga de. **EBSERH no HU da UFSC: da resistência à gestão pela empresa**. Rev. katálysis, Florianópolis , v. 23, n. 1, p. 152-164, Apr. 2020 .Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-49802020000100152#:~:text=Ap%C3%B3s%20tr%C3%AAs%20anos%20da%20ses%C3%A3o,2018%2C%20h%C3%A1%20um%20sil%C3%A2ncio%20institucional](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-49802020000100152#:~:text=Ap%C3%B3s%20tr%C3%AAs%20anos%20da%20ses%C3%A3o,2018%2C%20h%C3%A1%20um%20sil%C3%A2ncio%20institucional). Acesso em: 13 de nov 2022.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO; HU/UFSC/EBSERH. **Rede Sentinel**. Florianópolis, 2013a. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/setores/nuvisah/hospitais-sentinelas/> . Acesso em: 13 de nov. 2022.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO; HU/UFSC/EBSERH. **Farmacovigilância**. Florianópolis, 2013b. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/setores/nuvisah/farmacovigilancia/> . Acesso em: 13 de nov. 2022.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO; HU/UFSC/EBSERH. **Notificação Nuvisah**. Florianópolis, 26 de março de 2019. Disponível em: <http://www.hu.ufsc.br/antigo/?p=5705> . Acesso em: 13 de nov. 2022.

Instituto de Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. **Medicamentos potencialmente perigosos de uso hospitalar- lista atualizada 2019. Boletim ISMP Brasil**. 2019. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2019/02/BOLETIM-ISMP-FEVEREIRO-2019.pdf>.

INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES, ISMP. **High Alert Medications, 2018**. Disponível em: <<https://www.ismp.org/recommendations/high-alert-medications-acute-list>> Acesso em 14 de nov 2022.

LAUDATI C, *et al.* **Hypersensitivity reactions: Priming practice change to reduce incidence in first-dose rituximab treatment**. *Med Immunology*,2018;22(4):286–94.

LAPORTE, J. R.; CAPELLÀ, D. **Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos**. Principios de epidemiología del medicamento, v. 2, 1993.

LAZAROU J, POMERANZ BH, Corey PN. ***Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients***. JAMA 1998; 279:1200-5. Acesso em 12 jun. 2023.

Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Brasília, 2009**. Disponível em: <  
[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660\\_22\\_07\\_2009.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1660_22_07_2009.html)>. Acesso em: 14 de nov. 2022.

MOHEBBI N, et al. ***Adverse drug reactions of Rituximab in patients suffering from autoimmune neurological diseases***. Daru. 2022 Dec;30(2):323-329. doi: 10.1007/s40199-022-00452-w. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36152270; PMCID: PMC9715899.

NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELIERS, E.M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A.; JANECEK, E.; DOMECCQ,C; GREENBLATT, D.J.. **A method for estimating the probability of adverse drug reactions**. Clinical Pharmacology & Therapeutics, v. 30, p. 239-245, 1981.

OLIVEIRA NOVAES, Cristiane *et al*. **Abordagens para notificação de incidentes e eventos adversos em hospitais de grande porte: Revisão integrativa**. Research, Society and Development, v. 11, n. 4, p. e48511427423-e48511427423, 2022.

Organização Mundial da Saúde . (2008). **World Alliance for Patient Safety: forward program 2008-2009**, 1st ed. Organização Mundial da Saúde. Disponível em:< <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70460>> Acesso em 14 de nov. 2022.

PAIXÃO, Wallace Henrique Pinho *et al*. **Administração de Rituximab e manejo de reações adversas em serviços de oncologia**. Revista Eletrônica Acervo Enfermagem, v. 23, n. 2, p. e12023-e12023, 2023.

PRIMO, L. P. *et al*. **Atuação da comissão de farmácia e terapêutica em um hospital de ensino**. Revistas USP, 2014. Disponível em:  
<https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/96833/95926>> Acesso em 26 de nov 2022.

RAWLINS, M.D; THOMPSON, J.W; ***Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies DM, organizador. Textbook of adverse drug reactions***. 4th.ed. Oxford: Oxford University Press; p.18-45, 1991.

ROMEU, G. A. *et al*. **Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza-Ceará**. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, v. 2, n. 1, 2011.

SIMAN, Andréia Guerra *et al*. **Desafios da prática na segurança do paciente**. Revista Brasileira de Enfermagem, v. 72, p. 1504–1511, 21 out. 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/reben/a/xVGnxHjMmX8m5yty3BHty3f/?lang=pt>. Acesso em: 12 de nov. 2022.

Shukla AK, Jhaj R, Misra S, Ahmed SN, Nanda M, Chaudhary D. **Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality**

**assessment of adverse drug reactions.** J Family Med Prim Care. 2021 Sep;10(9):3303-3308. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_831\_21. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34760748; PMCID: PMC8565125.

SILVA, EA, Caturani, DP, Uchôa, LA, & dos Santos, GAA (2023). **O impacto das reações adversas envolvendo Morfina e Oxidona em pacientes oncológicos: um estudo de revisão.** Brazilian Journal of Development , 9 (3), 11758–11769. <https://doi.org/10.34117/bjdv9n3-183>

SILVA, Paula Nogueira da. **Caracterização de reações adversas aos agentes antineoplásicos doxorubicina, ciclofosfamida e taxanos no tratamento do câncer de mama em mulheres.**2020. Ministério da saúde, INCA.

SIMONETTI V.M.M., NOVAES M.L.O., *et al*, **Seleção de Medicamentos, Classificação ABC e Redução do Nível dos Estoques da Farmácia Hospitalar.** XXVII Encontro Nacional de Engenharia de Produção (EGENEP), Foz do Iguaçu, 2007.

SOUZA, A. N. *et al*. **Ações promotoras de saúde X ações curativas.** Revista Rede de Cuidados em Saúde, v. 2, n. 2, p. 01-10, 2008.

SOUSA, Paulo; MENDES, Walter. **Segurança do paciente: criando organizações de saúde seguras.** [S.I.]: SciELO - Editora FIOCRUZ, 2019. Acesso em: 22 out. 2022.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS. Ministério da Educação. **HDT-UFT implanta o aplicativo Vigihosp visando a segurança do paciente.** Araguaína - TO, 2018. Disponível em:<https://ww2.uft.edu.br/index.php/ultimas-noticias/21944-hdt-uft-implanta-o-vigihosp-visando-a-seguranca-do-paciente> . Acesso em: 26 de nov 2022.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA. **HU encerra campanha de segurança do paciente.** Unidade de Comunicação Social do HU, 2022. Disponível em <https://noticias.ufsc.br/2022/09/hu-encerra-campanha-da-seguranca-do-paciente/> Acesso em 28 jun. 2023.

TUMA *et al*. **Avaliação das reações adversas à Carboplatina notificadas no setor de farmacovigilância de um Hospital oncológico com perfil ginecológico,** INCA, 2018.

VIANA, M. F.; SETTE, R. S.; REZENDE, D. C.; BOTELHO, D.; POLES, K. **Processo de acreditação: uma análise de organizações hospitalares.** Revista de Administração Hospitalar e Inovação em Saúde, v. 6, n. 6, p. 35-45, 2011.

World Health Organization. **Glossary of terms used in Pharmacovigilance.** <http://www.who.int/graphics/27400.pdf>. Acesso em 14 de nov 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The importance of Pharmacovigilance: safety monitoring of medical products. Geneva, World Health Organization, 2002.

WHO. World Health Organization. **Essential medicines and health products**. [S. l.], 2021. Disponível em: [https://www.who.int/medicines/services/essmedicines\\_def/en/](https://www.who.int/medicines/services/essmedicines_def/en/). Acesso em: 26 de nov 2022.

WHO. World Health Organization (org.). **Mental health atlas 2017**. Geneva: **World Health Organization**, 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272735/9789241514019-eng.pdf?ua=1> Acesso em: 26 de nov 2022.

ZAPAROLLI A.T.R., FOGGIATO M.M. **Análises das Prescrições de um Hospital Universitário de Curitiba** – PR. Universidade Positivo (UP). Curitiba – PR, 2010.

**APÊNDICE A – Classificação do mecanismo das reações adversas quanto ao mecanismo de acordo com os critérios de Rawlins e Thompson (1991)**

| SINAL/SINTOMA APRESENTADO   | MEDICAMENTO  | CLASSIFICAÇÃO MECANISMO  |
|---|--------------|--|
| Acatisia durante infusão  | Oxaliplatina | <b>Reação do tipo “A”</b><br>Distúrbios do sistema nervoso foram observados como: espasmo da mandíbula/ espasmo muscular/ contrações musculares involuntárias/ contração muscular com espasmos/ contrações involuntárias e de ritmo e amplitude irregulares, seguidas por relaxamento de um músculo ou grupo de músculos, coordenação anormal/ marcha anormal/ falta de coordenação dos movimentos/ distúrbios de equilíbrio/ rigidez no tórax ou garganta/pressão/desconforto/dor (Bula Glenmark).  |
| Reação infusional grau II com êmese, calor e hipotensão                                 | Rituximabe   | <b>Reação do tipo “A”</b><br>Distúrbios gastrointestinais: Náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, disfagia, estomatite, constipação, dispepsia, anorexia, irritação na garganta (Bula SANDOZ).<br>Reações relacionadas à infusão (hipertensão, náusea, erupção cutânea, pirexia, prurido, urticária, irritação na garganta, rubor quente, hipotensão, rinite, tremores, taquicardia, fadiga, dor orofaríngea, edema periférico, eritema)<br>Distúrbios vasculares: Hipertensão, hipotensão ortostática e hipotensão (Bula SANDOZ)            |
| Tosse e prurido na garganta restando 18 mLs para o término da infusão                   | Rituximabe   | <b>Reação do tipo “A”</b><br>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino, broncoespasmo, doença respiratória, dor no peito, dispnéia, aumento da tosse e rinite (Bula SANDOZ).   |
| Reação infusional grau III com prurido, dispnéia, hipóxia, dormência na boca e náuseas. | Rituximabe   | <b>Reação do tipo “A” e “B”</b><br>Foram relatadas reações relacionadas à infusão grave: os sintomas mais comuns foram as reações alérgicas, como cefaléia, prurido, irritação na garganta, rubor, erupção cutânea, urticária, hipertensão e pirexia.<br>-Síndrome de liberação de citocinas grave se caracteriza por dispneia grave, muitas vezes acompanhada de broncoespasmo e hipóxia, como também, febre, calafrios, tremores, urticária e angioedema (Bula SANDOZ).<br>*Dormência na boca: não foram encontrados registros sobre a reação. |

| SINAL/SINTOMA APRESENTADO   | MEDICAMENTO          | CLASSIFICAÇÃO MECANISMO   |
|---|----------------------|---|
| "Pigarro em garganta" após término da infusão.  | Oxaliplatina         | <b>Reação do tipo "A"</b><br>Respiratórias, reação muito comum (>1/10): tosse (monoterapia, 11%; terapia combinada, 35%), dispneia (monoterapia, 13%; terapia combinada, até 20%). (Bula Glenmark).   |
| Sensação de edema generalizado, calor e rubor facial aos 10 minutos da infusão        | Docetaxel            | <b>Reação do tipo "A"</b><br>Relatados eventos como edema periférico e com menor frequência derrame pleural, derrame pleural, derrame periférico, ascite e aumento de peso. Reações muito comuns: hipersensibilidade (25,9%), que geralmente ocorre em poucos minutos após o início da infusão de docetaxel. Outros sintomas relatados frequentemente com o uso de docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m <sup>2</sup> foram rubor, rash com ou sem prurido, aperto no peito, lombalgia, dispneia e febre medicamentosa. Muito comuns: náusea (40,5%), vômito (24,5%), diarreia (40,6%), anorexia (16,8%), estomatite (41,8%), alteração do paladar (10,1%) (Bula Cristália). |
| Reação infusional grau II, com lombalgia, rubor em tórax e face e dispneia            | Docetaxel            | <b>Reação do tipo "A"</b><br>Muito comuns: reações de hipersensibilidade (25,9%), ocorrendo geralmente dentro de poucos minutos após o início da infusão de docetaxel, usualmente são de intensidade leve a moderada. Os sintomas frequentemente relatados com o uso de docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m <sup>2</sup> foram rubor, rash com ou sem prurido, aperto no peito, dor lombar, dispneia e febre medicamentosa ou calafrio (Bula Cristália).   |
| Náusea e êmese  | Morfina (comprimido) | <b>Reação do tipo "A"</b><br>As reações adversas mais frequentemente observadas incluem tontura, vertigem, sedação, náusea, vômito e transpiração (Bula Cristália).   |
| Prurido e eritema em região do tronco posterior e sensação de "garganta fechando"     | Rituximabe           | <b>Reação do tipo "A"</b><br>Reações relacionadas à infusão graves foram relatadas, sendo a mais comuns, as alérgicas, como cefaléia, prurido, irritação na garganta, rubor, erupção cutânea, urticária, hipertensão e pirexia (Bula Celltrion).  |
| Dor corporal, aperto no peito, sensação de "garganta fechando" após 8 mLs da infusão. | Docetaxel            | <b>Reação do tipo "A"</b><br>Reações muito comuns: hipersensibilidade (25,9%), dentro de poucos minutos após infusão de docetaxel. Os sintomas frequentemente relatados com o uso de docetaxel em monoterapia na dose de 100 mg/m <sup>2</sup> foram rubor, rash com ou sem prurido, aperto no peito, dor lombar, dispneia e febre medicamentosa ou calafrio, relatados eventos como edema  |

| SINAL/SINTOMA APRESENTADO   | MEDICAMENTO | CLASSIFICAÇÃO MECANISMO   |
|---|-------------|---|
|   |             | periférico. (Bula GLENMARK)   |
| Mal-estar ao término da infusão.                                  | Rituximabe  | <b>Reação do tipo “A”</b><br>Os sintomas mais comuns foram reações alérgicas, como cefaléia, prurido, irritação na garganta, rubor, erupção cutânea, urticária, hipertensão e pirexia. De modo geral, a proporção de pacientes que apresentou qualquer reação de infusão foi maior após a primeira infusão em comparação com a segunda infusão de qualquer ciclo de tratamento (Bula SANDOZ).                                 |
| Edema, rubor e formação de bolhas no braço.                       | Morfina     | <b>Reação do tipo “B”</b><br>As reações muito comuns (>10%) descritas para o medicamento são: respiração difícil ou agitada, respiração irregular, rápida ou lenta, ou superficial, lábios, unhas ou pele pálidos ou azuis, falta de ar e respiração muito lenta. Reações de frequência desconhecida cutâneas: prurido e rubor nas faces. (Bula Cristália). Não estão sendo descritas essas manifestações para o medicamento. |
| Hipotensão e bradicardia  | Rituximabe  | <b>Reação do tipo “A”</b><br>Distúrbios cardíacos + insuficiência do ventrículo esquerdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica e bradicardia (Bula SANDOZ)  |
| Edema, vermelhidão e bolhas/pápulas no antebraço.                 | Morfina     | <b>Reação do tipo “B”</b><br>As reações muito comuns (>10%) descritas para o medicamento são: respiração difícil ou agitada, respiração irregular, rápida ou lenta, ou superficial, lábios, unhas ou pele pálidos ou azuis, falta de ar e respiração muito lenta. Reações de frequência desconhecida cutâneas: prurido e rubor nas faces. (Bula Cristália). Não estão sendo descritas essas manifestações para o medicamento. |
| Rigidez torácica  | Fentanil    | <b>Reação do tipo “A”</b><br>O citrato de fentanila pode causar rigidez muscular, comprometendo particularmente os músculos torácicos e, durante a indução da anestesia, pode também atingir os movimentos musculares esqueléticos de vários grupos nas extremidades, pescoço e globo ocular. (Bula HIPOLABOR)  |
| Tosse intensa e rubor facial após 15 minutos do início da infusão | Rituximabe  | <b>Reação do tipo “A”</b><br>Os sintomas mais comuns foram reações alérgicas, como cefaleia, prurido, irritação na garganta, rubor, erupção cutânea, urticária, hipertensão e pirexia (Bula SANDOZ)   |

| SINAL/SINTOMA APRESENTADO  | MEDICAMENTO  | CLASSIFICAÇÃO MECANISMO   |
|--|--------------|---|
| Reação infusional grau II com rubor facial, ardência na garganta e dispneia.       | Rituximabe   | <b>Reação do tipo "A"</b><br>Os sintomas mais comuns foram reações alérgicas, como cefaleia, prurido, irritação na garganta, rubor, erupção cutânea, urticária, hipertensão e pirexia (Bula SANDOZ)                       |
| Lombalgia, ardência na boca, vertigem, náusea e sudorese aos 7 minutos da infusão. | Carboplatina | <b>Reação do tipo "A"</b><br>Gastrintestinal: náuseas e/ou vômitos, que são geralmente leves a moderados em relação à gravidade,<br>Musculoesquelético e de tecido conectivo: mialgia/artralgia. (Bula BLAU Farmacêutica) |

**ANEXO A – Instrumento para avaliação de causalidade das reações adversas aos medicamentos proposto pelo Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde (OMS)**

|   |
|---|
| <b>DEFINIDA (100%)</b>  |
| Evento clínico, incluindo-se anormalidades em teste de laboratório, que ocorre em espaço de tempo plausível em relação à administração do medicamento e que não pode ser explicado por doença de base ou por outros medicamentos ou mesmo substâncias químicas. A resposta da suspensão do uso ( <i>dechallenge</i> ) deve ser clinicamente plausível. O evento deve ser farmacológico ou fenomenologicamente definitivo, em que utiliza-se um procedimento de reintrodução ( <i>rechallenge</i> ) satisfatória, se necessário. |
| <b>PROVÁVEL (75%)</b>   |
| Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, improvável de ser atribuído a uma doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas, e que apresenta uma resposta clinicamente razoável à suspensão do uso do medicamento ( <i>dechallenge</i> ). Informações sobre a reintrodução ( <i>rechallenge</i> ) não são necessárias para completar esta definição.   |
| <b>POSSÍVEL (50%)</b>   |
| Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que se apresenta em período de tempo razoável de administração do medicamento, mas que também pode ser explicado por doença concomitante ou outros medicamentos ou substâncias químicas. Informações sobre a suspensão do uso do medicamento ( <i>dechallenge</i> ) podem estar ausentes ou obscuras.  |
| <b>IMPROVÁVEL (25%)</b>   |
| Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, que apresenta relação temporal com a administração do medicamento que torna uma relação causal improvável e em que outros medicamentos, substâncias químicas ou doenças subjacentes propiciam explicações plausíveis.  |
| <b>CONDICIONAL/NÃO CLASSIFICADA</b>   |
| Evento clínico, incluindo-se anormalidades em testes de laboratório, notificado como sendo uma reação adversa, sobre o qual são necessários mais dados para avaliação adequada ou quando os dados adicionais estão sendo analisados.  |
| <b>NÃO ACESSÍVEL/NÃO CLASSIFICÁVEL</b>  |
| Notificação que sugere uma reação adversa que não pode ser avaliada porque as informações são insuficientes ou contraditórias e que não pode ser completada ou verificada.  |

**ANEXO B – Algoritmo de Naranjo *et al.* (1981), instrumento para avaliação de causalidade das reações adversas aos medicamentos.**

| <b>Variável (Questões)</b>   | <b>Sim</b> | <b>Não</b> | <b>Não sabe</b> | <b>Soma Scores</b> |
|--|------------|------------|-----------------|--------------------|
| 1 - Existem relatos prévios sobre esta reação?   | 1          | 0          | 0               |                    |
| 2- A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?   | 2          | -1         | 0               |                    |
| 3- A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado? | 1          | 0          | 0               |                    |
| 4- A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?  | 2          | -1         | 0               |                    |
| 5- Existem causas alternativas que poderiam ter causado esta reação? (até mesmo outros fármacos)                     | -1         | 2          | 0               |                    |
| 6- A reação reapareceu com a introdução de placebo?  | -1         | 1          | 0               |                    |
| 7- O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?                          | 1          | 0          | 0               |                    |
| 8- A reação aumentou com dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?  | 1          | 0          | 0               |                    |
| 9 -O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?           | 1          | 0          | 0               |                    |
| 10- A reação foi confirmada mediante alguma evidência objetiva?  | 1          | 0          | 0               |                    |

Somatório de *scores* proposto por Naranjo *et al.* (1981) – resultado da utilização do algoritmo, a fim de determinar a causalidade de Reações Adversas a Medicamentos.

| <b>Somatório dos scores</b> | <b>Classe da causalidade</b> |
|-----------------------------|------------------------------|
| Maior ou igual 9            | Definida                     |
| 5 a 8                       | Provável                     |
| 1 a 4                       | Possível                     |
| 0 ou menos                  | Duvidosa                     |