

FARMÁCIA HOSPITALAR

FARMACOVIGILÂNCIA HOSPITALAR:

PROCESSOS INVESTIGATIVOS EM FARMACOVIGILÂNCIA



Helaine Carneiro Capucho, Msc.
hcapucho@hcrp.fmrp.usp.br
Av Bandeirantes, nº 3.900, Monte Alegre
– Ribeirão Preto – SP
CEP: 14.048-900

Farmacêutica Industrial pela Universidade Federal de Ouro Preto.
Especialista em Farmácia Hospitalar pela Sbrafh. Mestre em Ciências
Farmacêuticas pela USP – Ribeirão Preto. Presidente da Regional São Paulo
da Sbrafh. Gerente de Riscos Sanitários do Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Farmacovigilância, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a “ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos”. Ao definir esse conceito, no ano de 2002, a OMS ampliou o escopo da farmacovigilância, contemplando “quaisquer problemas relacionados a medicamentos”, como queixas técnicas, erros de medicação e interações medicamentosas.

A Política Nacional de Medicamentos (Brasil, 1998), divulgada pelo Governo Federal brasileiro, em abril de 1999, afirmava que as ações de farmacovigilância, além de tratar de eventos adversos e queixa técnica a medicamentos, deviam ser utilizadas também para assegurar o seu uso racional, reorientando procedimentos relativos a registro, forma de comercialização, prescrição e dispensação de produtos.

Os serviços de farmacovigilância, dentre outras atividades, recebem notificações de efeitos adversos a medicamentos, feitas pelos diferentes usuários destes produtos, e têm o papel de analisar essas notificações e disparar ações com o intuito de prevenir, eliminar ou, pelo menos, minimizar riscos de

danos à saúde dos pacientes e dos profissionais.

Efeitos adversos com medicamentos acontecem frequentemente com pacientes hospitalizados. A ocorrência desses efeitos, em hospitais, pode levar a um aumento do tempo de internação e de custos (VAN DEN BENT et al., 1999). Assim, a detecção precoce e o diagnóstico de efeitos adversos a medicamentos tornam a farmacovigilância um importante instrumento para a saúde pública.

Cotidianamente, os farmacêuticos hospitalares brasileiros desenvolvem ações de farmacovigilância, mesmo que tais ações não estejam ligadas a um serviço formalizado, pois esses profissionais estão constantemente atendendo a solicitações dos profissionais de saúde acerca de problemas com medicamentos, como alterações de coloração, dificuldades de reconstituição de pós-liofilizados, reações adversas apresentadas pelos pacientes, falta de efeito terapêutico.

Entretanto, muitos hospitais do Brasil ainda não possuem serviços formalizados de farmacovigilância. Atualmente, a maioria desses serviços é encontrada em hospitais ligados à Rede Brasileira de Hospitais Sentinela da Agência Nacional de

Vigilância Sentinela (Anvisa) e em hospitais que participam de algum programa de certificação de qualidade.

As instituições certificadoras, como a Organização Nacional de Acreditação (ONA), *Joint Commission International* (JCI) e o Compromisso com a Qualidade Hospitalar (COH) têm contemplado, em seus manuais, a implantação de programas de detecção e prevenção de eventos adversos aos medicamentos.

Além desses hospitais, os hospitais de ensino também têm implantado serviços de farmacovigilância, devido à publicação da Portaria Interministerial MEC/MS nº 1.005, de 27 de maio de 2004, que determinou como pré-requisito obrigatório para certificação deste tipo de hospital que os mesmos possuam esses serviços, os quais são fundamentais para auxiliar na promoção da segurança dos pacientes.

No Brasil, os dados são limitados, mas um estudo feito em um hospital de nível terciário, em 1999, mostrou que reações adversas a medicamentos (RAM) foram causa de 6,6% das admissões hospitalares (PFAFFENBACH et al., 2002). Outro estudo, realizado em um hospital universitário brasileiro, concluiu que as reações adversas a medicamentos são um grande



problema para os hospitais do País e que são necessárias medidas para minimizá-las, como treinamentos dos profissionais, para detectar e prevenir as RAM, e desenvolvimento de protocolos, para a detecção e tratamento das reações mais graves.

Os autores estimam que essas medidas possam minimizar o sofrimento dos pacientes, reduzir o tempo de internação e os custos hospitalares (CARMARGO et al., 2006). Portanto, a criação de serviços notificadores de eventos adversos aos medicamentos em hospitais, não apenas no Brasil, mas em nível mundial, é fundamental para o êxito de sistemas nacionais de farmacovigilância.

As notificações de suspeitas de efeitos adversos a medicamentos devem ser analisadas e, dependendo do tipo de notificação, deve

haver uma investigação para apurar a causalidade do evento. Entretanto, falhas no processo investigativo comprometem a conclusão dos casos e as ações de melhoria contínua, pois vários são os fatores que podem favorecer a ocorrência de efeitos adversos aos medicamentos.

A identificação e análise das falhas potenciais no processo investigativo devem ser realizadas avaliando o ciclo da Assistência Farmacêutica em cada hospital, identificando pontos críticos que possam influenciar na qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, como procedimentos logísticos inadequados, erros de prescrição, dispensação, preparo e administração dos mesmos.

Uma ferramenta utilizada para identificar falhas potenciais no processo in-

vestigativo, avaliar os riscos da ocorrência de cada falha e propor melhorias para o processo de investigação de efeitos adversos aos medicamentos é a chamada Análise do Efeito e Modo de Falhas (FMEA). Essa análise permite a determinação de um fluxograma para investigação de cada tipo de notificação, a fim de facilitar o processo investigativo.

A partir da identificação dessas falhas e do uso da ferramenta FMEA, o Serviço de Gerenciamento de Risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) elaborou fluxogramas de investigação de queixas técnicas, suspeitas de reação adversa a medicamentos e de inefetividade terapêutica, que serão apresentados neste artigo.

NOTIFICAÇÕES DE QUEIXAS TÉCNICAS SOBRE MEDICAMENTOS

A queixa técnica é uma notificação feita pelo profissional de saúde, quando observado um afastamento dos parâmetros de qualidade exigidos para a comercialização ou aprovação no processo de registro de um produto

farmacêutico, ou seja, quando se suspeita de qualquer desvio de qualidade (Anvisa, 2008).

No HCFMRP-USP, é considerada notificação de queixa técnica aquela em que o desvio de qualidade não lesou o

paciente. Isso não quer dizer que uma queixa técnica não possa provocar danos aos pacientes, mas, sim, que ela foi detectada, antes disso.

Assim, caso o serviço receba uma notificação de alteração de coloração de um

determinado medicamento que provocou reação alérgica no paciente, a notificação passa a ser tratada como notificação de reação adversa a medicamento, já que causou dano ao paciente.

Geralmente, as notificações de queixas técnicas são as mais simples de ser avaliadas, já que, na maioria das vezes, são perceptíveis a olho nu. São exemplos comuns de queixas técnicas: falta de rótulo, falta de unidades do medicamento em suas embalagens primárias ou secundárias, falta de informações nos rótulos, presença de corpo estranho, dificuldade para reconstituição de medicamentos, alterações de coloração, de viscosidade e de conteúdo.

Entretanto, há desvios de qualidade de medicamentos que podem ocorrer por falhas de processo, como contaminação por técnica de preparo inadequada, alteração de coloração por mau armazenamento do produto, precipitação por reconstituição do produto com diluente inadequado. Para a detecção de problemas de processos, nenhuma pergunta-chave pode ser negligenciada. Nesse sentido, a utilização de um fluxograma padronizado poderá auxiliar na investigação (Figura 1).

Para facilitar o estabelecimento de um plano de ação, as queixas técnicas podem ser classificadas em graves e não graves. Consideram-se queixas técnicas graves aquelas que podem causar danos diretos aos pacientes, como presença de corpo estranho, suspeita de contaminação e alterações de coloração. Queixas técnicas não graves são aquelas que não podem causar danos diretos aos pacientes, como a falta de comprimido em um blíster.

Essa diferenciação, durante a investigação, determina se alguma ação imediata deve ser tomada para evitar a ocorrência de reações adversas ou inefetividade terapêutica, como a suspensão do uso do medicamento, através da interdição cautelar, até que seja concluída a investigação. Outra ação a ser tomada pode ser a solicitação de análise do referido medicamento em laboratórios referenciados, como os credenciados à Rede Brasileira de Laboratórios Analíticos em Saúde (Reblas).

Além disso, caso o problema com o produto notificado seja recorrente, ou seja, tenha ocorrido por diversas vezes, pode-se optar pela suspensão ou reprovação da marca do “medicamento-problema”, a fim de impedir

nova aquisição do mesmo, na instituição.

Caso sejam tomadas decisões importantes, como a interdição de um ou mais lotes do produto, suspensão ou reprovação da marca, ou mesmo identificação de problemas em processos institucionais, as mesmas devem ser publicadas, em forma de alertas, que devem ser encaminhados a todas as unidades envolvidas no processo de Assistência Farmacêutica na instituição.

Caso tenham ocorrido falhas em processos, como o armazenamento incorreto de um determinado medicamento, o serviço de farmacovigilância deverá realizar ação educativa para sanar as falhas, como treinamento e publicação de informes.

Cabe ressaltar que a diferença entre um alerta e um informe é a urgência com que ele deve ser publicado. Conceitua-se alerta a informação sobre a segurança de um medicamento referente a determinado evento grave, que necessita de divulgação rápida e ampla. O informe, por sua vez, é conceituado como a informação sobre medicamento relacionada a evento que necessita divulgação ampla, porém não urgente (Anvisa, 2008).

Após finalização da inves-



tigação, a equipe de farmacovigilância deve encaminhar uma resposta ao notificador,

como uma carta de agradecimento, na qual deve constar as ações tomadas e o agrade-

cimento pelo ato importante que é a notificação.

NOTIFICAÇÕES DE REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reação Adversa a Medicamento (RAM) é qualquer resposta a um fármaco que seja prejudicial, não intencional, e que ocorra nas doses normalmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças, ou para a modificação de uma função fisiológica (EDWARDS & BIRIELL, 1994).

Para iniciar a investigação de RAM, o profissional deve considerar fatores como a qualidade da documentação (dados e diagnósticos corretos), a relevância da notificação (reações graves e não descritas devem ter prioridade de investigação), e a codificação da RAM e do medicamento suspeito (seleção da terminologia das reações adversas da OMS – WHO-ART – e uso da classificação Anatômica-Terapêutica-Química – ATC, respectivamente) (DIAS, 2008).

Outro fator que deve ser analisado é a causalidade do evento, ou seja, a probabilidade de o evento adverso ter

sido causado por determinado medicamento. A causalidade da notificação de reação adversa pode ser avaliada com a aplicação de algoritmos desenvolvidos para essa finalidade e, dependendo da consistência da hipótese, da gravidade da RAM observada, do volume de notificações e do número potencial de pessoas afetadas, são tomadas as decisões e as medidas cabíveis (COELHO, 1999).

O algoritmo mais comumente utilizado para a determinação da causalidade de um evento adverso é o algoritmo de Naranjo e colaboradores (1981), composto por dez perguntas, cujas respostas são objetivas, com duas opções (sim ou não), e tem a finalidade de buscar informações sobre as RAM, conforme demonstrado na tabela 1.

Para cada resposta, são atribuídos pontos, sendo que, através da somatória dos mesmos (*score*), torna-se possível classificar as RAM em categorias de probabilidade:

definida, provável, possível, condicional ou duvidosa (Tabela 2).

Nos casos de RAM, também, deverão ser observados alguns fatores para que seja descartada a hipótese de problemas em processos de utilização do medicamento como sendo a principal causa da reação. Para tanto, devem ser feitas algumas perguntas, como demonstrado na Figura 2.

Após a realização das perguntas e da determinação, se a reação tem causalidade *definida* ou *provável*, tal reação deverá ter prioridade de ações imediatas como a interdição de um ou mais lotes, a divulgação de alertas e o envio de notificações à Anvisa. Aquela reação definida como *possível, condicional* ou *duvidosa*, também, necessitará de ações de estímulo para obtenção de maior número de notificações, como divulgação de alertas, a fim de que seja fortalecida a hipótese.

A divulgação de alertas é uma medida que pode fortalecer o que se denomina, em

Farmacovigilância, de sinal, que é o conjunto de notificações sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento

(MEYBOOM et al., 1997). Caso haja novas notificações, esses casos deverão ser analisados, conforme já foi discutido, anteriormente.

Como ocorrem para as notificações de queixas técnicas, os notificadores deverão receber carta de agradecimento pela sua notificação.

NOTIFICAÇÕES DE SUSPEITA DE INEFETIVIDADE TERAPÊUTICA

Suspeitas de inefetividade terapêutica (SIT) ocorrem quando medicamentos não apresentam os efeitos que se esperam deles (Anvisa, 2008). Portanto, a inefetividade pode ocorrer por redução ou por ausência do efeito esperado. Isso pode ocorrer por problemas com a qualidade do medicamento, interações medicamentosas, uso inadequado, resistência ou tolerância do paciente ao medicamento (Meyboom et al., 2000).

Alguns autores têm discutido sobre a proporção que a inefetividade terapêutica vem alcançando entre as notificações de eventos adversos com medicamentos. Tal fato ocorre, tanto em países em desenvolvimento, como nos desenvolvidos (FIGUERAS et al., 2002). No HCFMRP-USP, as notificações de suspeita de inefetividade terapêutica, também, aumentaram, nos últimos anos, e, por isso, são separa-

das das notificações de reações adversas.

As notificações de suspeitas de inefetividade terapêutica são as mais complexas de ser investigadas, pois, como já citado, diversos são os fatores que podem influenciar a efetividade de um medicamento: a indicação incorreta, a posologia inadequada, a via de administração errada, a existência de interações medicamentosas, de interações medicamento-alimento, de incompatibilidades com materiais médico-hospitalares, com soluções diluentes, além da forma com que o mesmo foi transportado, armazenado nas diversas etapas até a administração ao paciente.

Esses parâmetros devem ser analisados, durante a investigação, para que seja estabelecida a causa da inefetividade, buscando resposta à pergunta: o problema é no produto ou no processo? Os passos para a investigação

de SIT podem ser observados na figura 3.

Analisados todos esses parâmetros e, descartadas essas possibilidades, o profissional pode prosseguir com a investigação, questionando, então, o fabricante do medicamento. Na prática, há casos em que não se consegue comprovar a inefetividade do medicamento, já que, muitas vezes, os laudos de controle de qualidade demonstram que o teor de princípio ativo está dentro dos parâmetros estabelecidos, oficialmente.

Infelizmente, esse problema está acima das possibilidades de os farmacêuticos hospitalares comprovarem, competindo à Anvisa tal análise e, por isso, as notificações desses casos devem ser encaminhadas para essa entidade.

Ao final de todo o processo investigativo de SIT, os notificadores deverão receber carta de agradecimento pela sua notificação.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

A determinação e a padronização do fluxo-grama são importantes para definir como devem ser realizadas as investigações, facilitando o processo investigativo, reduzindo o seu tempo, tornando-o mais completo e confiável.

Os farmacêuticos hospitalares que atuam na farmacovigilância podem, de acordo com

cada realidade, desenvolver seus próprios fluxogramas de investigação.

Um processo investigativo realizado com qualidade é fundamental para a tomada de decisões em farmacovigilância, fomentando ações corretivas e preventivas, promovendo assim, a segurança dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/conceito_glossario.htm Acessado em 12 de agosto de 2008(a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 3916, de 30 de outubro de 1998. Política Nacional de Medicamentos. Brasília. 1998.

CAMARGO, A.L.; FERREIRA, M.B.C.; HEINECK, I.. Adverse drug reactions: a cohort study in internal medicine units at a university hospital. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2006. 62: 143-149.

COELHO, H.L.. Farmacovigilância: um instrumento necessário. *Cad. Saúde Pub.*, 1998. 14:4.

EDWARDS, I.R.; BIRIELL, C. Harmonisation in pharmacovigilance. 1994. *Drug Saf.* 1994, Feb; 10(2):93-102.

DIAS, M.F.. Introdução à Farmacovigilância. In: Storpirts, S.; Mori, A.L.P.M.; Yochiy, A.; Ribeiro, E.; Porta, V.. *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. 2008. 489 p.

FIGUERAS, A.; PEDRÓS, C.; VALSECIA, M.; LAPORTE, J.R.. Therapeutic Ineffectiveness. Heads or Tails? *Drug Saf.* 2002; 25 (7): 485-487.

MEYBOOM, R.H.B. et al..Casual or causal? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 1997; 17(6):374-389.

MEYBOOM, R.H.B.; LINDQUIST, M.; FLYGARE, A.K.; BIRIELL, C.; EDWARDS, R.. The Value of reporting Therapeutic Ineffectiveness as an Adverse Drug Reaction. *Drug Saf.* 2000; 23(2): 95-99.

NARANJO, C.A.; BUSTO, U.; SELLERS, E.M.; SANDOR, P.; RUIZ, I.; ROBERTS, E.A.; JANECEK, E.; DOMECCO, C.; GREENBLETT, D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin. Pharmacol. Ther.**, 1981. 30(2):239-245.

VAN DEN BENT, P.M.L.A.; EGBERTS, A.C.G.; LENDERINK, A.W.; VERZIJL, J.M.; SIMONS, K.A.; VAN DER POL, W.S.C.J.M.; LEUFKENS, H.G.M.. Adverse drug events in hospitalized patients. A comparison of doctors, nurses and patients as sources of reports. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1999. 55:155-158.

Figura 1 – Fluxograma de Investigação de Notificações de Queixas Técnicas, desenvolvido e utilizado pelo Gerenciamento de Riscos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

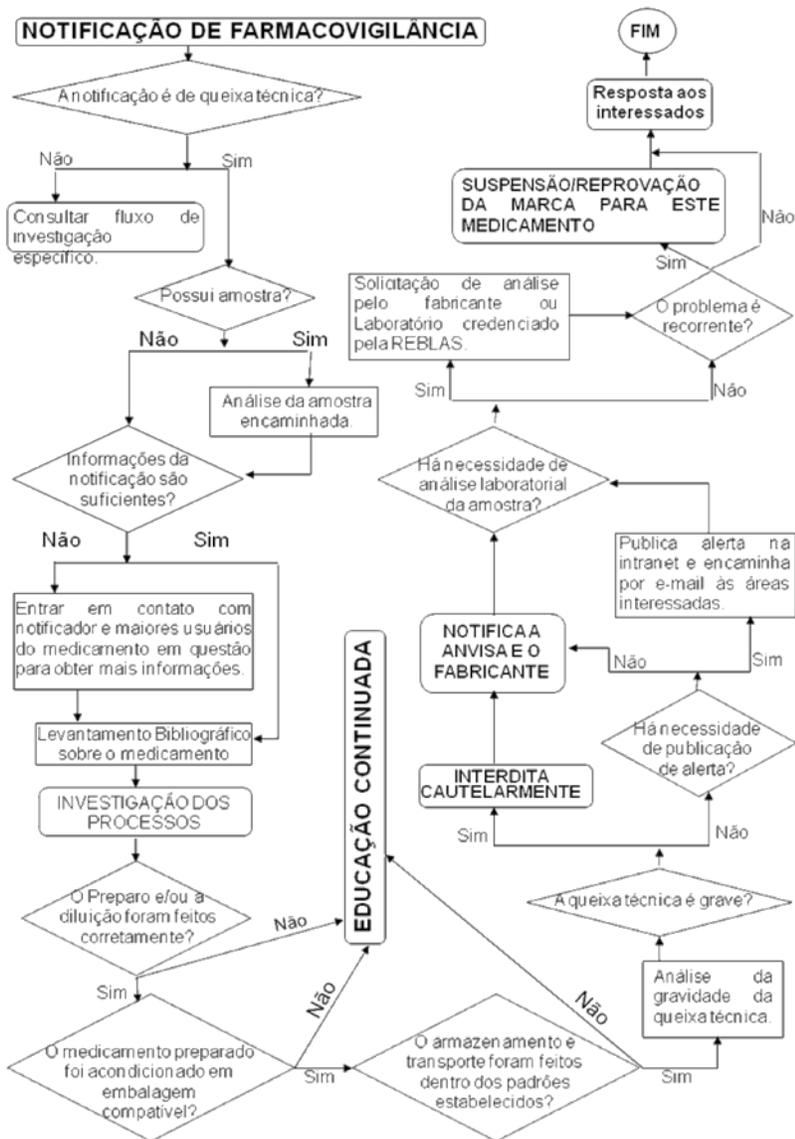


Figura 2 – Fluxograma de investigação de notificações de suspeita de reações adversas a medicamentos, desenvolvido e utilizado pelo Gerenciamento de Riscos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

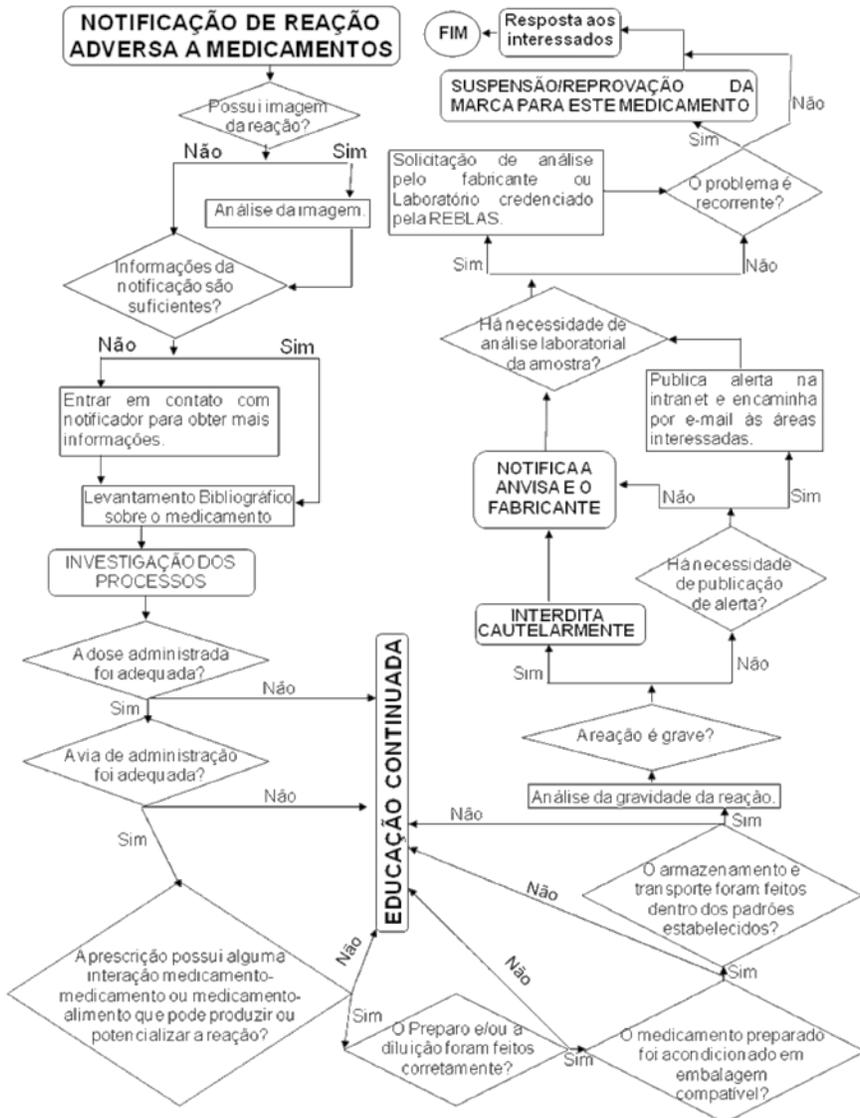


Figura 3 – Fluxograma de investigação de notificações de suspeita de inefetividade terapêutica, desenvolvido e utilizado pelo Gerenciamento de Riscos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

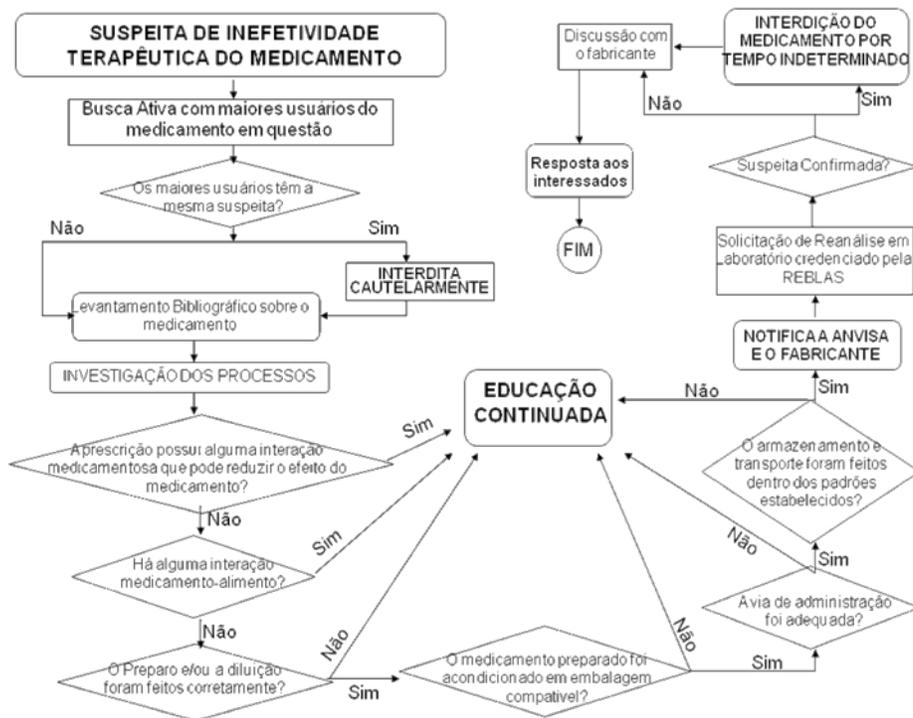


Tabela 1 – Algoritmo de Naranjo et al. (1981), utilizado para determinação da causalidade de Reações Adversas a Medicamentos.

Questões	Sim	Não	Desconhecido	Soma Scores
1. Existem notificações conclusivas sobre esta reação?	+ 1	0	0	
2. A reação apareceu após a administração do fármaco?	+ 2	- 1	0	
3. A reação melhorou quando o fármaco foi suspenso?	+ 1	0	0	
4. A reação reapareceu quando da sua re-administração?	+ 2	-1	0	
5. Existem causas alternativas (até mesmo outro fármaco)?	- 1	+2	0	
6. A reação reaparece com a introdução de um placebo?	- 1	+1	0	
7. A Concentração plasmática está em nível tóxico?	+ 1	0	0	
8. A reação aumentou com dose maior ou reduziu com dose menor?	+ 1	0	0	
9. O paciente já experimentou semelhante reação anteriormente com medicamentos de mesmo fármaco?	+ 1	0	0	
10. A reação foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+ 1	0	0	
			Total	

Tabela 2 – 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.

Somatório dos Scores	Classes de causalidade
9 ou +	Definida
5 a 8	Provável
1 a 4	Possível
0 ou -	Duvidosa



Marco Aurélio Schramm Ribeiro



Ilenir Leão Tuma



Eugenie Desirée Rabelo Neri

Este encarte foi idealizado e organizado pela Comissão de Farmácia Hospitalar do Conselho Federal de Farmácia (Comfarhosp), composta pelos farmacêuticos hospitalares Marco Aurélio Schramm Ribeiro, Presidente (CE), Ilenir Leão Tuma (GO) e Eugenie Desirée Rabelo Neri (CE). O e-mail da Comissão é comfarhosp@cff.org.br

